Robbins & Cotran

Kumar
Abbas
Aster

Patologia

Bases patológicas das doenças

ADAPTADO À REALIDADE BRASILEIRA

ELSEVIER

Tradução da 9ª edição

Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças

9ª EDIÇÃO

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath

Donald N. Pritzker Professor and Chairman, Department of Pathology
Biologic Sciences Division and The Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS

Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD

Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital Boston
Massachusetts

Sumário

Capítulo 10: Doenças da Lactância e da Infância

Capítulo 11: Vasos Sanguíneos

Capítulo 12: O Coração

Copyright

ISBN: 978-85-352-8163-7
ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-5577-5
ROBBINS AND COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE, 9TH EDITION.

This adapted translation of Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th edition by Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster was undertaken by Elsevier Editora Ltda and is published by arrangement with Elsevier Inc.
Esta tradução adaptada de Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th edition de Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster foi produzida por Elsevier Editora Ltda e publicada em conjunto com Elsevier Inc.
ISBN: 978-1-4557-2613-4

Capa
Aline Haluch / Studio Creamcrackers

Editoração Eletrônica
Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras
Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ
Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
atendimento1@elsevier.com
Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Coordenação da Revisão Científica e Adaptação à Realidade Brasileira

Coordenador da Revisão Científica

Nereu Gilberto de Moraes Guerra Neto

Professor Assistente de Anatomia Patológica e Fisiopatologia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Professor Adjunto Mestre de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Grande Rio

Médico Patologista e Chefe do Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital Federal do Andaraí no Rio de Janeiro

Ex-Perito Legista do Instituto Médico-Legal Afrânio Peixoto do Rio de Janeiro

Membro da Câmara Técnica de Medicina Legal do Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro

Mestre em Engenharia Biomédica pela Coordenação dos Programas de Pós-Graduação em Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (COPPE-UFRJ)

Bacharel em Direito pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Revisão Científica

Ana Paula Aguiar Vidal (Cap. 24)

Médica Assistente do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ)

Anna Beatriz Telles Esperança (Caps. 23 e 25)

Professora Assistente da Faculdade de Medicina de Petrópolis

Médica Patologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE)

Antonio Ambrosio de Oliveira Neto (Caps. 20, 21 e 22)

Professor Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Mestre em Medicina (Anatomia Patológica) pela UFRJ

Danielle Carvalho Quintella (Cap. 6)

Professora Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Denize D'Azambuja Ramos (Caps. 13 e 14)

Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Especialista em Patologia pela Associação Médica Brasileira (AMB)/Sociedade Brasileira de Patologia Clínica

Graduada em Medicina pela UFRJ

Fernando Colonna Rosman (Caps. 5, 8, 10 e 29)
Professor Adjunto IV do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutor em Ciências (Patologia Humana) pelo Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ)
Humberto Carvalho Carneiro (Caps. 15, 16 e 26)
Médico Patologista do Instituto Nacional de Câncer (INCA)
José Carlos Pando Esperança (Caps. 3 e 11)
Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade do Grande Rio
Professor Assistente da Faculdade de Medicina de Petrópolis
Nathalie Henriques Silva Canedo (Caps. 7, 27 e 28)
Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Graduada em Medicina pela UFRJ
Especialista em Patologia pela Associação Médica Brasileira (AMB)/Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Doutora em Ciências (Biologia Molecular) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ
Nereu Gilberto de Moraes Guerra Neto (Caps. 1, 2, 4, 9 e 30)
Professor Assistente de Anatomia Patológica e Fisiopatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Professor Adjunto Mestre de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Grande Rio
Médico Patologista e Chefe do Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital Federal do Andaraí no Rio de Janeiro
Ex-perito Legista do Instituto Médico-Legal Afrânio Peixoto do Rio de Janeiro
Membro da Câmara Técnica de Medicina Legal do Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro
Mestre em Engenharia Biomédica pela Coordenação dos Programas de Pós-graduação em Engenharia (COPPE) da UFRJ
Bacharel em Direito pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro
Vera Lucia Antunes Chagas (Caps. 12, 17, 18 e 19)
Professora Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Medicina (Anatomia Patológica) pela UFRJ

Adaptação à Realidade Brasileira – Doenças Infecciosas

Carlos Alberto Basilio de Oliveira
Professor Emérito da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ)
Professor Titular do Curso de Pós-graduação em Anatomia Patológica da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
José Rodrigues Coura
Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisador Titular Emérito, Chefe do Laboratório de Doenças Parasitárias do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)
Membro Titular das Academias Nacional de Medicina e Brasileira de Ciências
Membro da Ordem Nacional do Mérito Científico da Presidência da República do Brasil

Tradução

Adriana Pittella Sudré
Doutora em Ciências pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)

Mestra em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Professora Adjunta da Disciplina de Parasitologia da UFF

Andrea Del Corso

Tradutora pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC- SP)

Angela Satie Nishikaku

Doutora em Ciências (Imunologia) pelo Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)

Bianca Tarrisse da Fontoura

Tradutora, Rio de Janeiro

Claudia Amazonas Cabral

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

Habilitação em Ultrassonografia pela FEBRASGO

Danielle Resende Camisasca Barroso

Professora Adjunta de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Nova Friburgo, RJ

Especialista em Estomatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Mestra e Doutora em Patologia Bucodental pela UFF

Eliseanne Nopper

Especialista em Psiquiatria Clínica pela Faculdade de Medicina de Santo Amaro (FMSA) e Complexo Hospitalar do Mandaqui, São Paulo

Médica pela FMSA/Organização Santamarense de Educação e Cultura da Universidade de Santo Amaro (OSEC/UNISA), SP

Fernando Kok

Livre-docente em Neurologia Infantil pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Foco Traduções

Tradução Profissional

José de Assis Silva Júnior

Especialista em Estomatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Mestre e Doutor em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Karina Penedo Carvalho

Doutora em Biologia Humana e Experimental e Pós-graduada em Biologia Humana e Experimental pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Mestra em Morfologia pela UERJ

Lorena Da Rós Gonçalves

Professora do Curso de Especialização em Ortodontia da Fatec, Niterói, RJ

Mestra e Especialista em Periodontia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Doutora em Genética pela UFRJ

Marcio Luis Acencio

Bacharel em Ciências Biológicas (Modalidade Médica) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Mestre em Biotecnologia pela Universidade de São Paulo (USP)

Doutor em Genética pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Maria das Graças Fernandes Sales

Doutora em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Professora Assistente da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Rio de Janeiro

Mônia Claudia Sartoratto

Fisioterapeuta pela Universidade Adventista de São Paulo (UNASP)

Mônica Simões Israel

Professora de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Professora de Patologia Geral e Patologia Bucal das Faculdades São José, Rio de Janeiro

Mestra e Doutora em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Patricia Dias Fernandes

Professora de Farmacologia pelo Programa de Desenvolvimento de Fármacos do Instituto de Ciências Biomédicas

(ICB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Pós-doutora em Imunologia pelo Departamento de Imunologia da Universidade de São Paulo (USP)

Mestra e Doutora em Química Biológica pelo Departamento de Bioquímica Médica da UFRJ

Biomédica pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO)

Tatiana Ferreira Robaina

Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Mestra em Patologia pela UFF

Especialista em Estomatologia pela (UFRJ)

Cirurgiã-dentista pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Vilma Ribeiro de Souza Varga

Graduada em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Residência Médica em Neurologia Clínica no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Adaptação à Realidade Brasileira

A nona edição da obra *Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças* fornece uma abordagem atualizada e completa sobre o que há de essencial na área da Patologia, apresentando conceitos de maneira objetiva e didática e disponibilizando um rico material complementar *on-line* em português. Além disso, presenteia o aluno de medicina e o médico com adaptações à realidade brasileira, a inclusão de casos clínicos brasileiros e um capítulo de métodos de estudo em Patologia no Brasil no material *on-line* – uma inovação Elsevier.

As adaptações referentes às doenças tropicais foram assinadas por Carlos Alberto Basilio de Oliveira e José Rodrigues Coura, renomados profissionais das áreas de Patologia e Condições Infecciosas, principalmente Doenças Tropicais. Os quadros em destaque com essas informações adaptadas concentram-se no capítulo de doenças infecciosas. O objetivo dessas adaptações é acrescentar, a uma obra de relevância mundial como esta, informações pontuais que retratem objetivamente a realidade dessas doenças no Brasil.

As demais adaptações à realidade brasileira no livro impresso foram elaboradas por uma qualificada equipe coordenada pelo Dr. Nereu Gilberto de Moraes Guerra Neto, que também é o responsável por criar os casos clínicos brasileiros e um capítulo de métodos de estudo em Patologia no Brasil que estão acessíveis no Student Consult.

Temos nesta obra, portanto, o melhor do ensino da Patologia no mundo aliado a informações específicas que aproximam *Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças* da realidade brasileira.

Notas do Coordenador da Revisão Científica

Muito honrado pela confiança em mim depositada e agradecendo todo o auxílio fornecido pelo corpo editorial da Elsevier, abracei, com certo temor, a hercúlea tarefa de coordenar e participar de um seleto grupo de Professores e Médicos Patologistas encarregado de revisar e adaptar à nossa realidade esta magnífica obra da literatura médica mundial.

Sabendo que a nomenclatura médica é bastante complexa, variável e crescente, e que, habitualmente, a tradução literal do inglês para o português pode induzir a erros de interpretação, procuramos, dentro do possível, uniformizar os termos técnicos, utilizando a terminologia mais adequada ao contexto do assunto tratado e de uso mais corrente em nosso meio.

Algumas vezes, isto implicou em usar mais de uma palavra em português, para uma mesma em inglês, já que os idiomas são diferentes. É natural que a tradução nem sempre seja a mais adequada ao contexto tratado e muito da tarefa da revisão científica foi exatamente modificar/adequar para melhor o que o texto expressa, sem alterar o seu conteúdo. Um bom exemplo é o termo "injury" que pode seu traduzido para o português como injuria, dano, lesão ou agressão. Dependendo do contexto, uma ou outra palavra melhor expressa a ideia

transmitida, pois em nossa língua elas representam, tecnicamente, coisas diferentes. Esperamos que os erros, que certamente ainda existem, sejam poucos e não afetem o entendimento do leitor no geral.

Novos termos técnicos ou mesmo termos consagrados, mas com sinonímia, foram selecionados obedecendo o disposto na literatura técnica brasileira (dicionários médicos, livros-texto clássicos, artigos científicos recentes, etc.) e o seu uso mais frequente no dia-a-dia de nosso trabalho. Apenas como exemplo, adjetivos como estromático (mais correto) ou estromal (um anglicismo) foram igualmente aceitos e aparecem ao longo do texto.

Almejamos, naturalmente, sempre manter o estilo dos autores dos capítulos, inclusive nas frases jocosas, frequentes no original. Mantivemos, assim, termos que, no português, e em nosso meio, são menos específicos ou, no rigor técnico, menos "corretos", mas que na literatura médica (e muito dela é proveniente de originais em inglês) são aceitos e usados. É o caso da palavra "tumor" em inglês, traduzida como tumor. Os norte-americanos usam "tumor" como sinônimo de "neoplasia" com frequência na literatura médica. No Brasil, a palavra "tumor" mantém uma gama maior de interpretações, podendo representar, além das proliferações neoplásicas, outros aumentos de volume tecidual devido à edemas, hiperplasias, cistos, etc., não neoplásicos.

As notas da revisão científica ao longo do texto foram adicionadas com a finalidade de esclarecer termos que poderiam gerar dúvidas, expressões com interpretações dúbias ou ainda para complementar o texto original em sua adaptação à nossa prática.

Finalmente, toda a equipe da revisão científica acredita ter feito o seu melhor para obter uma obra de excelência de Patologia Humana em língua portuguesa. Somos muito gratos, desde já, àqueles que, identificando incorreções ou, através de críticas e sugestões positivas, nos ajudarem a melhorar cada vez mais o nosso trabalho.

Dedicatória

Aos

Nossos professores

Por nos inspirar

Aos

Nossos alunos

Por nos desafiar constantemente

Às nossas esposas

Raminder Kumar, Ann Abbas and Erin Malone

Por seu apoio incondicional

Colaboradores

Charles E. Alpers, MD, Professor and Vice-Chair
Department of Pathology
University of Washington School of Medicine Pathologist
University of Washington Medical Center Seattle, Washington

Douglas C. Anthony, MD, PhD, Professor
Pathology and Laboratory Medicine
Warren Alpert Medical School of Brown University
Chief of Pathology
Lifespan Academic Medical Center
Providence, Rhode Island

Anthony Chang, MD, Associate Professor of Pathology
Director of Renal Pathology
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Umberto De Girolami, MD, Professor of Pathology
Harvard Medical School
Director of Neuropathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Lora Hedrick Ellenson, MD, Professor and Director of Gynecologic Pathology
Department of Pathology and Laboratory Medicine
New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell
Medical College
Attending Pathologist
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Jonathan I. Epstein, MD, Professor of Pathology, Urology, and Oncology
The Reinhard Professor of Urologic Pathology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Director of Surgical Pathology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Robert Folberg, MD, Founding Dean and Professor of Biomedical Sciences, Pathology and Ophthalmology
Oakland University William Beaumont School of Medicine
Rochester, Michigan
Chief Academic Officer
Beaumont Hospitals

Royal Oak, Michigan

Matthew P. Frosch, MD, PhD, Lawrence J. Henderson Associate Professor of, Pathology and Health Sciences and Technology
Harvard Medical School
Director
Neuropathology Core
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Andrew Horvai, MD, PhD, Professor
Department of Pathology
Associate Director of Surgical Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

Ralph H. Hruban, MD, Professor of Pathology and Oncology
Director of the Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Aliya N. Husain, MBBS, Professor
Department of Pathology, Director of Pulmonary, Pediatric and Cardiac Pathology
Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Christine A. Iacobuzio-Donahue, MD, PhD, Attending Physician
Department of Pathology
Associate Director for Translational Research
Center for Pancreatic Cancer Research
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

Alexander J.F. Lazar, MD, PhD, Associate Professor
Departments of Pathology and Dermatology
Sarcoma Research Center
University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Susan C. Lester, MD, PhD, Assistant Professor of Pathology
Harvard Medical School
Chief, Breast Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Mark W. Lingen, DDS, PhD, PRCPath, Professor
Department of Pathology, Director of Oral Pathology
Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Tamara L. Lotan, MD, Associate Professor of Pathology and Oncology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Anirban Maitra, MBBS, Professor of Pathology and Translational Molecular Pathology
University of Texas M.D. Anderson Cancer Center

Houston, Texas

Alexander J. McAdam, MD, PhD, Vice Chair
Department of Laboratory Medicine
Medical Director
Infectious Diseases Diagnostic Laboratory
Boston Children's Hospital
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Danny A. Milner, MD, MSc, FCAP, Assistant Professor of Pathology
Assistant Medical Director, Microbiology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Richard N. Mitchell, MD, PhD, Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and Health Sciences and Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

George F. Murphy, MD, Professor of Pathology
Harvard Medical School
Director of Dermatopathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Edyta C. Pirog, MD, Associate Professor of Clinical Pathology and Laboratory Medicine
New York Presbyterian Hospital-Weil Medical College of Cornell University
Associate Attending Pathologist
New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Peter Pytel, MD, Associate Professor, Director of Neuropathology
Department of Pathology
The University of Chicago Medicine
Chicago, Illinois

Frederick J. Schoen, MD, PhD, Professor of Pathology and Health Sciences and Technology
Harvard Medical School
Director
Cardiac Pathology
Executive Vice Chairman
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Arlene H. Sharpe, MD, PhD, Professor of Pathology
Co-Director of Harvard Institute of Translational Immunology
Harvard Medical School
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Neil Theise, MD, Professor, Pathology and Medicine
Division of Digestive Diseases
Beth Israel Medical Center—Albert Einstein College of Medicine
New York, New York

Jerrold R. Turner, MD, PhD, Sara and Harold Lincoln Thompson Professor
Associate Chair
Department of Pathology
Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Raminder Kumar, MBBS, MD, Chicago, Illinois

Prefácio: Um Novo Capítulo

Ao lançarmos a nona edição de *Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças*, olhamos para o futuro da Patologia como disciplina e notamos como este livro pode continuar sendo muito útil para os leitores no século XXI. É óbvio que o entendimento dos mecanismos da doença tem por base, sobretudo, fortes fundamentos de ciência básica. Sempre misturamos a biologia básica das células e das moléculas nas seções sobre Fisiopatologia em vários capítulos. *Nesta edição, fomos além e apresentamos um novo capítulo: "A Célula Como Unidade de Saúde e Doença"*. Nele, objetivamos abranger os aspectos da biologia das células e das moléculas, pois acreditamos serem úteis para tornar os leitores aptos às discussões mais detalhadas de doenças específicas. Lembramos aos leitores que a última vez que um capítulo foi adicionado ao livro foi em 1967, quando Stanley Robbins, naquela época o único autor, decidiu adicionar um capítulo sobre doenças genéticas, uma das muitas de suas decisões visionárias. Esperamos que o novo capítulo sirva para continuar seu legado.

No prefácio da primeira edição (1957), Stanley Robbins escreveu:

"O patologista está interessado não apenas no reconhecimento das alterações estruturais, mas também na sua significância, *isto é, nos efeitos dessas mudanças nas funções celular e tecidual*, e, em última instância, no efeito dessas mudanças no paciente. Não é uma disciplina isolada do paciente vivo, mas, sim, *uma abordagem básica para melhor compreender a doença, e, consequentemente, um fundamento sólido da medicina clínica.*"

Esperamos que possamos continuar a ilustrar os princípios da Patologia que o Dr. Robbins explicou com tanta elegância e clareza há mais de meio século.

Esta edição, como todas as anteriores, foi minuciosamente revisada, e algumas áreas foram completamente reescritas. Alguns exemplos de mudanças significativas:

- Uma nova característica deste livro é a inclusão dos quadros "Conceitos-chave", que são lembretes fáceis de lembrar relacionados aos principais tópicos abordados em cada doença ou grupo de doenças.
- O Capítulo 2 foi atualizado para incluir vias inovadoras de morte celular, além das vias há muito estabelecidas de necrose e apoptose. De fato, a distinção entre as duas está ficando menos clara. A autofagia, que começou a se destacar nas doenças que vão desde o envelhecimento até o câncer e a neurodegeneração, foi revista, bem como os possíveis mecanismos moleculares do envelhecimento.
- O Capítulo 3 agora combina a discussão sobre inflamação com a de cura, já que esses dois processos acontecem simultaneamente e compartilham mediadores comuns.
- O Capítulo 5 inclui uma seção completamente reescrita sobre o diagnóstico molecular que reflete os rápidos avanços na tecnologia de sequenciamento do DNA.
- O Capítulo 7 foi profundamente revisado, de maneira a incorporar o conhecimento e os conceitos da biologia dos tumores, que foram coletados a partir do sequenciamento dos cânceres.
- A revolução contínua na "medicina genômica" proporcionou estímulo para grandes atualizações de muitas entidades de doenças associadas com linhas germinativas recém-descobertas ou alterações genéticas somáticas. Sempre nos esforçamos para tentar enfatizar somente as lesões mais comuns e mais informativas em termos da patogenia das doenças.
- O Capítulo 18, que cobre as doenças do fígado, foi extensivamente reorganizado e revisado para incluir a discussão da base molecular da fibrose hepática e sua regressão.
- O Capítulo 27, que cobre as doenças dos nervos e músculos, também apresenta um novo olhar. As doenças agora estão organizadas anatomicamente, começando pelos neurônios e indo em direção aos músculos, com doenças de junção neuromuscular que aproximam ambos.

- Além da revisão e da reorganização textual, acrescentaram-se muitas fotografias e novos esquemas, assim como um grande número das "joias" antigas aprimoradas pela tecnologia digital.

A despeito das mudanças destacadas, nossos objetivos permanecem, assim como os propostos por Robbins e Cotran nos últimos anos.

- Incluir na discussão dos processos e distúrbios patológicos as mais novas informações estabelecidas à disposição — tanto morfológicas quanto moleculares.
- Organizar as informações em apresentações lógicas e uniformes, facilitando a leitura, compreensão e aprendizagem.
- Manter o livro em um tamanho razoável e ainda assim proporcionar a discussão adequada sobre lesões, processos e distúrbios significativos. Na realidade, apesar do acréscimo de um novo capítulo e dos Conceitos-chave, mantivemos o tamanho original do livro. Uma de nossas tarefas mais desafiadoras foi decidir o que eliminar para abrir espaço para novas descobertas.
- Enfatizar a clareza do texto e o uso adequado da linguagem, reconhecendo que o esforço para compreender é demorado e fatigante, além de constituir um obstáculo no caminho do processo de aprendizagem.
- Tornar este texto didático, uma vez que ele é usado por estudantes no decorrer de todos os anos da faculdade de medicina e no período da residência, mas também fornecer detalhes e profundidade suficientes para satisfazer às necessidades de leitores mais avançados.

Foi-nos dito repetidamente pelos leitores que a atualização é uma característica especial que torna este livro muito valioso. Esforçamo-nos para nos manter atuais ao fornecer novas informações da literatura recente, algumas de 2014. Retiramos as referências do texto e adicionamos os artigos de revisão mais úteis às nossas listas de leituras sugeridas.

Estamos na era digital, portanto o texto estará disponível *on-line* para os que tiverem a versão impressa. Um acesso desse tipo proporciona ao leitor a capacidade de pesquisar por todo o texto, realçar passagens, adicionar observações pessoais, usar o PubMed para ver referências e explorar muitos outros recursos interessantes. Além disso, também são disponibilizados *on-line* estudos de caso desenvolvidos por um de nós (VK) em colaboração com Herb Hagler, PhD, e Nancy Schneider, MD, PhD, da University of Texas Southwestern Medical School, em Dallas. Esses casos são elaborados para aperfeiçoar e reforçar o aprendizado, desafiando os estudantes a aplicar seu conhecimento para solucionar casos clínicos.

Nós três revisamos, criticamos e editamos cada capítulo para garantir a uniformidade de estilo e a fluidez do texto, que têm sido a marca do livro. Juntos, esperamos ter conseguido munir os leitores com a base científica necessária à prática da medicina e ter estimulado seu apetite de saber além do que pode ser oferecido neste livro.

Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C. Aster

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaríamos de expressar nosso respeito e profunda gratidão ao finado Dr. Nelson Fausto por ter sido o coeditor das duas últimas edições deste livro. Muitas de suas palavras estão preservadas nesta edição e continuarão a beneficiar futuros leitores. Sua falta será profundamente sentida.

Nós três oferecemos nosso agradecimento aos colaboradores por sua dedicação. Muitos são veteranos das edições anteriores; outros são novos na nona edição. Todos são reconhecidos no sumário. Seus nomes conferem autoridade a este livro, pelo que somos gratos. Como nas edições anteriores, escolhemos omitir nossos nomes nos capítulos por cuja escrita fomos parcial ou inteiramente responsáveis. Muitos colegas aperfeiçoaram o texto lendo vários capítulos e fornecendo críticas úteis em sua área de especialização. Entre eles temos os Drs. Seungmin Hwang, Kay McLeod, Megan McNerney, Ivan Moskovitz, Jeremy Segal, Humaira Syed, Helen Te e Shu-Yuan Xiao da University of Chicago; Marcus Peter da Northwestern University, Chicago; Dr Meenakshi Jolly da Rush University, Chicago; Drs. Kimberley Evason, Kuang-Yu Jen, Richard Jordan, Marta Margeta e Zoltan Laszik da University of Califórnia, San Francisco; Dr. Antony Rosen da Johns Hopkins University; Dr. Lundy Braun da Brown University; Dr. Peter Byers da University of Washington; Drs. Frank Bunn, Glenn Dranoff e John Luckey da Harvard Medical School; Dr. Richard H. Aster do Milwaukee Blood Center and Medical College of Wisconsin; e Dr. Richard C. Aster da Colorado State University. Devemos agradecimentos especiais ao Dr. Raminder Kumar por atualizar as informações clínicas e revisar profundamente muitos dos capítulos, além de atuar como consultor clínico e editor em vários capítulos. Muitos colegas forneceram joias fotográficas de suas coleções. Eles são reconhecidos individualmente no texto.

Nossa equipe administrativa necessita de menção especial, pois manteve a ordem nas vidas caóticas dos autores, e sempre com boa vontade quando solicitada nas múltiplas tarefas relacionadas ao texto. Da University of Chicago, temos a Srta. Nhu Trinh e a Srta. Garcia Wilson; da University of California, em San Francisco, Srta. Ana Narvaez; e do Brigham and Women's Hospital, Muriel Goutas. Toda a arte gráfica deste livro foi criada pelo Sr. James Perkins, professor de Ilustração Médica no Rochester Institute of Technology. Sua capacidade de transformar ideias complexas em esboços simples e esteticamente agradáveis aprimorou consideravelmente este livro.

Muitas pessoas associadas à nossa editora Elsevier (sob o selo da WB Saunders) merecem nosso agradecimento especial. Destaca-se entre elas Jennifer Nemec, Gerente de Projeto e parceira na produção deste livro. Sua compreensão das necessidades dos autores, a rapidez ao responder aos pedidos (tanto os razoáveis quanto os insensatos) e seu jeito alegre contribuíram muito para a redução do nosso estresse e para ajudar a descomplicar nossas vidas. O Sr. William (Bill) Schmidt, Publishing Director of Medical Textbooks, sempre torceu por nós e agora tornou-se um amigo querido. Nossos agradecimentos também são direcionados à Managing Editor Rebecca Gruliow e ao *Design Manager* Lou Forgione da Elsevier. Há, sem dúvida, muitas outras pessoas que podem ter sido esquecidas involuntariamente – a elas dizemos "obrigado" e pedimos sinceras desculpas por não as ter reconhecido individualmente.

Esforços dessa grandeza cobram um preço elevado das famílias dos autores. Por isso, agradecemos a nossas esposas, Raminder Kumar, Ann Abbas e Erin Malone por sua paciência, amor e apoio a essa iniciativa, bem como pela tolerância em relação às nossas ausências.

Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C. Aster

CAPÍTULO 1

A Célula como Unidade de Saúde e Doença

Richard N. Mitchell

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

A palavra patologia significa, literalmente, o estudo do *sofrimento* (do grego *pathos* = sofrimento, *logos* = estudo); de forma mais trivial, o termo *patologia* é utilizado para representar o estudo da *doença*. Virchow cunhou o termo *patologia celular* para enfatizar o princípio básico de que todas as doenças têm origem em nível celular. Desse modo, a Patologia Moderna é, basicamente, o estudo das *alterações celulares*. Além disso, as doenças e os

mecanismos subjacentes são mais satisfatoriamente compreendidos no contexto da estrutura e da função da célula *normal*.

É impossível (e mesmo indesejável) compilar o vasto e fascinante campo da biologia celular em um único capítulo. Além disso, é esperado que estudantes de Biologia estejam suficientemente familiarizados com muitos dos amplos conceitos da estrutura e da função celular. Em consequência, em vez de tentar fazer uma revisão abrangente, nosso objetivo é fornecer alguns princípios básicos e destacar alguns avanços recentes que são importantes para se compreenderem as bases patológicas da doença, como enfatizado ao longo do texto. Esperamos que este capítulo seja útil à revisão dos principais tópicos em Biologia celular normal que se aplicam às diferentes áreas da Patologia descritas a partir do Capítulo 2.

O Genoma

O sequenciamento do genoma humano representou importante marco alcançado pela ciência biomédica. Publicado ainda em fase de projeto, em 2001, e, de forma mais detalhada, em 2003, as informações obtidas já levaram a avanços notáveis na Ciência e na Medicina. Desde então, tem havido diminuição exponencial dos custos do sequenciamento e aumento significativo na acumulação de dados. Agora, essa nova informação, literalmente na ponta dos dedos, promete revolucionar nossa compreensão acerca de saúde e doença. No entanto, embora o volume de dados acumulados seja formidável, cada vez mais nos damos conta de que apenas começamos a arranhar a superfície de sua complexidade; descobrir sua relevância para as doenças e para o desenvolvimento de novas terapias ainda é um desafio que anima e inspira tanto cientistas quanto o público leigo.

DNA não Codificante

O genoma humano contém cerca de 3,2 bilhões de pares de bases de DNA. Dentro dele, existem cerca de 20 mil genes codificantes de proteínas, que compreendem apenas cerca de 1,5% do genoma. Essas proteínas funcionam de modo variado como enzimas, componentes estruturais e moléculas de sinalização, e são utilizadas para montar e manter todas as células do corpo. Embora 20 mil seja um número que subestima a quantidade de proteínas codificadas no genoma humano (levando em conta que muitos genes produzem múltiplos transcritos de RNA que codificam diferentes isoformas de proteína), é surpreendente perceber como vermes compostos de menos de 1 mil células, com genomas de apenas cerca de 0,1 bilhão de pares de bases de DNA, também são formados por cerca de 20 mil genes produtores de proteínas. Ainda mais surpreendente é que muitas dessas proteínas sejam homólogos reconhecíveis de moléculas expressas em humanos. O que, então, distingue os humanos dos vermes?

A resposta não é completamente conhecida, mas evidências atuais sugerem que boa parte dessa diferença reside nos 98,5% do genoma humano que não codificam proteínas. Há algum tempo, é de conhecimento geral que, nos organismos superiores, os genes codificadores de proteínas são separados por longos trechos de DNA cuja função se manteve obscura por muitos anos, por vezes denominada de "matéria escura" do genoma.[1] Posteriormente, esse ponto de vista foi modificado, por impulso do projeto multinacional ENCODE (Enciclopédia dos Elementos do DNA), implantado em 2007 para identificar todas as regiões do genoma que poderiam desempenhar alguma função. A conclusão extraordinária é que pelo menos **80% do genoma humano está ligado a proteínas, o que sugere que está envolvido na regulação da expressão gênica, ou que lhe é atribuída alguma atividade funcional, principalmente relacionada com a regulação da expressão gênica, em geral com um tipo celular específico**. Isso revela que, enquanto as proteínas proporcionam os blocos de construção e os mecanismos necessários à montagem de células, tecidos e organismos, são as regiões não codificantes do genoma que fornecem o "planejamento estrutural" decisivo. De fato, é possível afirmar que, aparentemente, a diferença entre vermes e humanos reside muito mais nos "planos de ação" genômicos do que nos materiais de construção.

As principais classes de sequências não codificadoras de proteínas funcionais encontradas no genoma humano são (Fig. 1-1):

FIGURA 1-1 A organização do DNA nuclear. À microscopia óptica, o material genético nuclear está organizado em *zonas* dispersas e transcricionalmente ativas, chamadas *eucromatina*, ou em zonas densamente condensadas e transcricionalmente inativas, a *heterocromatina*; a cromatina também pode estar ligada mecanicamente à membrana nuclear, e uma perturbação da membrana nuclear pode, assim, influenciar a transcrição. Os cromossomos (como mostrado) só podem ser visualizados na microscopia óptica durante a divisão celular. Durante a mitose, eles são organizados em cromátides pareadas conectadas pelos *centrômeros,* que atuam como local para a formação de um complexo proteico denominado *cinetócoro*, o qual, por sua vez, regula a separação dos cromossomos na metáfase. Os *telômeros* são sequências de nucleotídeos repetidos que recobrem as extremidades das cromátides e permitem a replicação cromossômica repetida sem a perda de DNA dessas extremidades. As cromátides estão organizadas em braços curtos "P" (de *petite*, pequeno) e longos "Q" ("*próxima letra do alfabeto*"). O padrão de bandas característico das cromátides é atribuído ao teor de GC relativo (menor teor de GC nas bandas em relação às interbandas), com os genes tendendo a se localizar nas regiões de interbandas. Os cordões de cromatina individuais são compostos por uma cadeia de nucleossomos – DNA enrolado em torno de núcleos de histona octamérica –, com os nucleossomos conectados através dos segmentos de DNA. Os promotores são regiões de DNA não codificante que iniciam a transcrição dos genes; eles estão na mesma cadeia e antes de seu gene associado. Os ativadores são elementos reguladores que podem modular a expressão gênica em distâncias de 100 kB ou mais, através de voltas recorrentes sobre os promotores e o recrutamento de fatores adicionais necessários para conduzir a expressão de espécies pré-RNAm. As sequências intrônicas são, subsequentemente, retiradas do pré-RNAm, a fim de produzir a mensagem definitiva, que é traduzida em proteína, sem as regiões 3' e o 5' não traduzidas (UTR). Além das sequências do ativador, do promotor e das UTR, elementos não codificantes são encontrados em todo o genoma, incluindo as repetições curtas, as regiões de ligação dos fatores de regulação, os RNAs regulatórios não codificantes e os transpósons.

- As regiões *promotoras* (*promoter*) e *ativadoras* (*enhancer*), que fornecem sítios de ligação para os fatores de transcrição.
- Os sítios de ligação para fatores que organizam e mantêm as *estruturas da cromatina* altamente organizadas.
- *RNAs regulatórios não codificantes*. Mais de 60% do genoma é transcrito em RNAs que não são traduzidos em proteínas, mas que podem regular a expressão gênica por meio de uma variedade de mecanismos. As duas variedades estudadas em mais profundidade – os micro-RNAs e os RNAs não codificantes longos – serão descritas mais adiante.
- *Elementos genéticos móveis* (p. ex., *transpósons*). Notavelmente, mais de um terço do genoma humano é composto por esses elementos, popularmente chamados de "genes saltadores". Esses segmentos podem mover-se em torno do genoma, apresentando grande variação em número e posicionamento, mesmo entre espécies estreitamente relacionadas (p. ex., seres humanos e outros primatas). Estão envolvidos na regulação gênica e na organização da cromatina, mas sua função ainda não está bem estabelecida.

- Regiões estruturais especiais do DNA, em especial os *telômeros* (extremidades dos cromossomos) e *centrômeros* (“coleiras” dos cromossomos).

Uma das razões pelas quais esses achados despertam tanto interesse é que muitas (talvez a maioria) das variações genéticas (*polimorfismos*) associadas a doenças se situam em regiões do genoma não codificantes de proteína. Assim, a variação na regulação gênica deve ser mais importante no surgimento da doença do que as mudanças estruturais em proteínas específicas.

Outra revelação admirável dos estudos genômicos recentes é que, em média, dois indivíduos quaisquer compartilham mais de 99,5% de suas sequências de DNA. Talvez seja mais notável ainda saber que somos 99% idênticos aos chimpanzés! Desse modo, a variação de pessoa para pessoa, incluindo a diferente suscetibilidade a doenças e as variadas respostas aos agentes ambientais e medicamentos, é codificada em menos de 0,5% de nosso DNA. Embora a diferença seja pequena, quando se compara com as sequências de nucleotídeos totais, esse 0,5% representa cerca de 15 milhões de pares de bases. **As duas formas mais comuns de variação de DNA no genoma humano são os *polimorfismos de nucleotídeo único* (*SNPs*) *e as variações no número de cópias* (*CNVs*)**. Os SNPs são variantes nas posições de um nucleotídeo único e, com frequência, são bialélicos (ou seja, existem apenas duas opções em determinada posição na população, como A ou T). Dedica-se muito esforço ao mapeamento de SNPs comuns em populações humanas. Mais de 6 milhões de SNPs humanos foram identificados, muitos, inclusive, apresentando elevada variação na frequência em diferentes populações. Os SNPs ocorrem em todo o genoma: dentro de éxons, íntrons, regiões intergênicas e regiões codificantes. Em geral, cerca de 1% de SNPs ocorrem em regiões codificantes, o que já seria esperado pela probabilidade, uma vez que as regiões de codificação compreendem cerca de 1,5% do genoma. Os SNPs que se situam em regiões não codificantes ocorrem nos elementos regulatórios no genoma, alterando, assim, a expressão gênica. Nesses casos, o SNP tem influência direta sobre a suscetibilidade a doenças. Em outros casos, o SNP é uma variante “neutra”, que não tem efeito na função gênica ou na transmissão do fenótipo. Não obstante, mesmo os SNPs “neutros” são marcadores úteis se forem coerdados com um gene associado a doenças, como resultado da proximidade física. Em outras palavras, o SNP e o fator genético causador estão em *desequilíbrio de ligação*. Há esperança de que grupos de SNPs atuem como marcadores de risco para doenças multigênicas complexas, como diabetes tipo II e hipertensão. No entanto, o efeito da maioria dos SNPs na suscetibilidade a doenças é discreto e permanece em aberto se a identificação dessas variantes, isoladas ou em combinação, pode ser utilizada para desenvolver estratégias eficientes na prevenção de doenças.

As CNVs são uma forma de variação genética identificada mais recentemente, consistente de diferentes números de grandes trechos contíguos de DNA, de 1 mil a milhões de pares de bases. Em alguns casos, esses *loci* são, assim como os SNPs, bialélicos e simplesmente duplicados ou excluídos em um subconjunto da população. Em outros, existem rearranjos complexos de material genômico, com múltiplos alelos na população humana. Atualmente, estima-se que as CNVs sejam responsáveis por 5 a 24 milhões de pares de bases de diferença sequencial entre dois indivíduos quaisquer. Aproximadamente 50% das CNVs envolvem sequências codificantes dos genes, razão pela qual as CNVs respondem, em grande parte, pela diversidade fenotípica humana. Atualmente, sabe-se bem menos sobre as CNVs do que sobre os SNPs; portanto, sua influência na suscetibilidade a doenças está menos estabelecida.

Deve-se salientar que, apesar de todos esses avanços na compreensão da variação genética humana, é evidente que as alterações na sequência do DNA não podem, por si sós, explicar a diversidade de fenótipos nas populações humanas. A genética clássica também não consegue explicar como gêmeos monozigóticos podem ter fenótipos diferentes. A resposta repousa na *epigenética*, definida como as mudanças hereditárias na expressão gênica não causadas por alterações na sequência do DNA. A base molecular das alterações epigenéticas será discutida a seguir.

Organização das Histonas

Embora praticamente todas as células do corpo contenham o mesmo material genético, as células terminalmente diferenciadas apresentam estruturas e funções distintas. É óbvio que os tipos celulares são diferenciados por programas linhagem-específicos da expressão gênica. Essas diferenças celulares tipo-específicas na transcrição e na tradução do DNA dependem de *fatores epigenéticos* (literalmente, fatores que estão “acima da genética”), os quais podem ser descritos da seguinte maneira (Fig. 1-2):

FIGURA 1-2 Organização das Histonas. **A**, Nucleossomos são compostos de octâmeros de proteínas histonas (duas para cada subunidade de histona H2A, H2B, H3, e H4) cercadas por 1,8 volta com 147 pares de bases de DNA; a histona H1 fica no segmento de ligação do DNA, com 20-80 nucleotídeos entre os nucleossomos, e auxilia na estabilização da estrutura geral da cromatina. As subunidades de histonas são positivamente carregadas, o que permite a compactação do DNA negativamente carregado. **B,** O relativo estado de desenrolamento do DNA (acessível, assim, aos fatores de transcrição) é regulado pela modificação da histona. Por exemplo: por acetilação, metilação e/ou fosforilação (conhecida como "marcações"); as marcações são dinamicamente escritas e apagadas. Certas marcações, como a acetilação das histonas, "abrem" a estrutura da cromatina, enquanto outras, como a metilação de resíduos específicos nas histona, tendem a condensar o DNA, o que resulta no silenciamento dos genes. O próprio DNA também pode ser metilado, uma modificação que está associada à inativação da transcrição.

- *Histonas e fatores modificadores de histonas*. Os *nucleossomos* consistem de segmentos de DNA com 147 pares de base de extensão, enrolados em uma estrutura com um núcleo central de proteínas de baixo peso molecular, altamente conservadas (sob o aspecto filogenético [NRC]), chamadas *histonas*. O complexo DNA-histona resultante se assemelha a uma série de "contas de um colar" unidas por curtos segmentos de DNA, genericamente chamada *cromatina*. O DNA isolado e esticado de uma célula humana tem cerca de 1,8 m de comprimento, mas, enrolado nas histonas como num carretel, o DNA pode ser compactado no interior de um núcleo tão pequeno quanto 7 a 8 micrômetros de diâmetro, a largura de um linfócito em repouso. Na maioria das vezes, o DNA não está disposto de forma *uniforme* e compacta. Assim, à microscopia óptica, a cromatina nuclear se apresenta de duas formas básicas: (1) *heterocromatina*, citoquimicamente densa e transcricionalmente inativa, e (2) *eucromatina*, citoquimicamente dispersa e transcricionalmente ativa (Fig. 1-1). Aliás, é a porção da cromatina nuclear que está "desenrolada" que regula a expressão gênica e, portanto, determina a identidade e a atividade da célula.
  As histonas não são estáticas. Ao contrário, trata-se de estruturas altamente dinâmicas reguladas por uma série de proteínas nucleares e modificações químicas. Assim, os *complexos de remodelagem da cromatina* podem reposicionar os nucleossomos no DNA, expondo (ou ocultando) os elementos regulatórios dos genes, como os promotores. Os *complexos "escritores de cromatina"*, por outro lado, realizam mais de setenta modificações

diferentes das histonas, genericamente designadas como *marcações* (*marks*). Essas modificações covalentes incluem metilação, acetilação ou fosforilação de resíduos de aminoácidos específicos nas histonas.

Genes transcritos ativamente na eucromatina estão associados a marcações de histonas que tornam o DNA acessível às RNA-polimerases. Em contraste, genes inativos apresentam marcações de histonas que permitem a compactação do DNA em heterocromatina. Marcações de histonas são reversíveis por meio da atividade de "*apagadores de cromatina*". Além disso, outras proteínas funcionam como "*leitores de cromatina*", ao se ligarem às histonas que exibem marcações específicas, regulando, portanto, a expressão gênica.

- *Metilação de histonas*. Lisinas e argininas podem ser metiladas por enzimas escritoras específicas; em particular, a metilação de resíduos de lisina nas histonas está associada à ativação ou à repressão transcricional, dependendo do resíduo de histona que está "marcado".
- *Acetilação de histonas*. Resíduos de lisina são acetilados por histonas acetiltransferases (HAT), cujas modificações tendem a abrir a cromatina e aumentar a transcrição. Por sua vez, essas alterações podem ser revertidas por histonas desacetilases (HDAC), levando à condensação da cromatina.
- *Fosforilação de histonas*. Os resíduos de serina podem ser modificados pela fosforilação; dependendo do resíduo específico, o DNA é aberto para a transcrição ou condensado para se tornar inativo.
- *Metilação do DNA*. Tipicamente, altos níveis de metilação do DNA em elementos reguladores de genes resultam no silenciamento transcricional. Assim como as modificações das histonas, a metilação do DNA é rigidamente controlada por metiltransferase, enzimas de desmetilação e proteínas ligadoras de DNA desmetilado.
- *Fatores de organização da cromatina*. Muito pouco se sabe sobre essas proteínas, as quais, acredita-se, ligam-se a regiões não codificantes e controlam as alças de DNA de longa extensão, o que se revela importante na regulação das relações espaciais entre os ativadores e os promotores de genes que controlam a expressão gênica.

Decifrar os mecanismos que permitem que os fatores epigenéticos controlem a organização genômica e a expressão gênica em um tipo específico de célula é um problema extremamente complexo. Independentemente dos detalhes, já existem evidências amplas de que a desregulação do "epigenoma" desempenha papel crucial na oncogênese (Cap. 7) e há cada vez mais evidências de que muitas outras doenças estão associadas a alterações epigenéticas hereditárias ou adquiridas. Outra razão para entusiasmo é que, ao contrário das mudanças genéticas, muitas alterações epigenéticas (p. ex., acetilação de histonas e metilação do DNA) são reversíveis e passíveis de intervenção terapêutica. Desse modo, os inibidores de HDAC e os de metilação do DNA já estão sendo testados no tratamento de várias formas de câncer.

Micro-RNA e RNA não Codificantes Longos

Outro mecanismo de regulação gênica depende das funções dos RNAs não codificantes. Como o nome indica, eles são codificados por genes que estão transcritos mas não traduzidos. Embora existam muitas famílias distintas de RNAs não codificantes, aqui discutiremos apenas dois exemplos: pequenas moléculas de RNA chamadas *micro-RNAs* e os *RNAs não codificantes longos*, com mais de duzentos nucleotídeos de comprimento.

Micro-RNA (miRNA)

Os miRNAs não codificam proteínas; em vez disso, funcionam principalmente como moduladores da tradução de mRNAs-alvo em suas proteínas correspondentes. **O silenciamento pós-transcricional da expressão gênica por miRNA é um mecanismo fundamental e bem conservado (filogeneticamente [NRC]) da regulação dos genes, presente em todos os organismos eucariontes (plantas e animais)**.

Mesmo microrganismos apresentam uma versão mais primitiva da mesma maquinaria geral, que eles podem usar para se proteger contra DNAs estranhos (p. ex., de fagos e vírus). Devido à profunda influência dos miRNAs na regulação gênica, esses RNAs relativamente curtos (em média, com 22 nucleotídeos) assumiram importância crucial na compreensão das vias do desenvolvimento normal, bem como em condições patológicas como o câncer. De fato, o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 2006 foi atribuído à descoberta dos miRNAs.

Pelas estimativas atuais, o genoma humano codifica cerca de 1 mil genes de miRNA, cerca de vinte vezes menos do que o número de genes codificantes de proteínas. Entretanto, os miRNAs individuais parecem regular múltiplos genes codificantes de proteínas, permitindo a cada miRNA corregular programas inteiros de expressão gênica. A transcrição de genes de miRNA produz um miRNA primário que é progressivamente processado em

várias etapas, incluindo clivagem pela enzima *DICER*. Isso gera miRNAs maduros de fita simples de 21 a 30 nucleotídeos, os quais, por sua vez, são associados a um agregado multiproteico denominado complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC; Fig. 1-3). O subsequente emparelhamento de bases entre o cordão do miRNA e seu RNAm-alvo direciona o RISC para induzir a quebra do RNAm ou reprimir sua tradução. Todos os RNAm contêm uma chamada *sequência-semente* em sua região 3' não traduzida (UTR), a qual determina a especificidade de ligação ao miRNA e o silenciamento de genes. Desse modo, o RNAm-alvo é *pós-transcricionalmente silenciado*.

FIGURA 1-3 Geração de micro-RNAs (miRNAs) e seu modo de ação na regulação da função gênica. Os genes de miRNA são transcritos para produzir um miRNA primário (*pri-miRNA*), que é processado dentro do núcleo para formar o *pré-miRNA* composto de uma única fita de RNA com estruturas em “U” (grampos) secundárias que formam trechos de RNA de fita dupla. Depois de esse pré-miRNA ser exportado do núcleo através das proteínas transportadoras específicas, a *enzima citoplasmática Dicer* apara o pré- miRNA para gerar miRNAs maduros de fita dupla de 21 a 30 nucleotídeos. Na sequência, o miRNA se abre, resultando em duas fitas simples que são incorporadas ao *complexo multiproteico de silenciamento induzido por RNA* (*RISC*). O emparelhamento de bases entre o miRNA de fita simples e seu RNAm-alvo controla o RISC para clivar a RNAm-alvo ou para reprimir sua tradução. Em qualquer um desses casos, o gene-alvo de RNAm é silenciado após a transcrição.

RNAs de interferência pequenos (*siRNAs*) são sequências curtas de RNA que podem ser experimentalmente introduzidas nas células, atuando como substratos para a DICER e interagindo com o complexo RISC de maneira

análoga aos miRNAs endógenos. Os siRNAs sintéticos direcionados contra espécies de RNAm específicos se tornaram ferramentas de laboratório úteis para se estudar a função gênica (chamada de tecnologia *knockdown* – Golpe decisivo, em tradução livre [NRC]). Além disso, também estão sendo desenvolvidos como possíveis agentes terapêuticos para silenciar os genes patogênicos, como os oncogenes envolvidos na transformação neoplásica.

RNA não Codificante Longo (lncRNA)

Estudos recentes também identificaram um universo inexplorado de lncRNAs, cujo número, por alguns cálculos, pode exceder o de RNAm codificantes de 10 a 20 vezes. **Os lncRNAs modulam a expressão gênica de várias maneiras** (Fig. 1-4); por exemplo, podem ligar-se a regiões de cromatina, limitando o acesso da RNA polimerase para codificar os genes dentro da região. O exemplo mais conhecido de uma função repressiva envolve o XIST, que é transcrito a partir do cromossomo X e desempenha papel essencial na inativação fisiológica do cromossomo X. O próprio XIST escapa da inativação do X, mas forma uma "capa" repressiva sobre o cromossomo X, a partir do qual é transcrito, o que resulta em silenciamento gênico. Por outro lado, recentemente observou-se que muitos ativadores são sítios de síntese de lncRNA e, com frequência, esses lncRNAs parecem aumentar a transcrição dos promotores de genes através de uma variedade de mecanismos (Fig. 1-4). Estudos emergentes estão explorando os papéis dos lncRNAs em várias doenças humanas, de aterosclerose a câncer.

FIGURA 1-4 Funções dos RNAs não codificantes longos. **A,** RNAs não codificantes longos (lncRNAs) podem facilitar a ligação do fator de transcrição, promovendo, assim, a ativação do gene. **B,** Por outro lado, os lncRNAs podem ligar-se antecipadamente aos fatores de transcrição, evitando a transcrição do gene. **C,** A modificação das histonas e do DNA por acetilases ou metilases (ou diacetilases e demetilases) pode ser regulada pela ligação de lncRNAs. **D,** Em outros casos, os lncRNAs atuam como arcabouços para estabilizar estruturas secundárias ou terciárias e/ou complexos com várias subunidades que influenciam a estrutura geral da cromatina ou a atividade do gene. (Adaptado de Wang KC, Chang HY: Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. Mol Cell 43:904, 2011.)

Manutenção Celular

A viabilidade e a atividade normal das células dependem de uma variedade de funções de manutenção

fundamentais que todas as células diferenciadas devem realizar. Essas funções incluem *proteção do meio ambiente*, *aquisição de nutrientes*, *comunicação*, *movimento*, *renovação de moléculas senescentes*, *catabolismo molecular* e *geração de energia*.

Muitas funções de manutenção normais são compartimentadas dentro de organelas intracelulares limitadas por membrana (Fig. 1-5). Ao isolar certas funções celulares em compartimentos distintos e funcionalmente importantes, enzimas degradativas potencialmente prejudiciais ou metabólitos reativos podem ser concentrados ou armazenados, em elevada quantidade, em organelas específicas, sem o risco de danificar outros componentes celulares. Além disso, a compartimentalização permite que se criem ambientes intracelulares exclusivos (p. ex., pH baixo ou alto nível de cálcio), que, assim, podem regular seletivamente a função de enzimas ou de vias metabólicas.

Volumes relativos das organelas intracelulares (hepatócito)

Compartimento	% do volume total	número / célula	função na célula
Citosol	54%	1	Metabolismo, transporte, tradução de proteínas
Mitocôndrias	22%	1.700	Geração de energia, apoptose
RE rugoso	9%	1*	Síntese de proteínas de membrana e para secreção
RE liso, Golgi	6%	1*	Modificação, seleção e catabolismo de proteínas
Núcleo	6%	1	Regulação, proliferação e transcrição do DNA celulares
Endossomos	1%	200	Transporte intracelular e para exportação, ingestão de substâncias extracelulares
Lisossomos	1%	300	Catabolismo celular
Peroxissomos	1%	400	Metabolismo de ácidos graxos de cadeia muito longa

FIGURA 1-5 Componentes subcelulares básicos das células. A tabela apresenta a quantidade de várias organelas dentro de um hepatócito típico, bem como seu volume relativo dentro da célula. A figura mostra as relações geográficas, mas fora de escala. (Adaptado de Weibel ER, Stäubli W, Gnägi HR, *et al.*: Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. I. Morphometric model, stereologic methods, and normal morphometric data for rat liver. J Cell Biol 42:68, 1969.)

Novas proteínas destinadas à membrana plasmática, ou a outros locais além dela, são sintetizadas no *retículo endoplasmático rugoso* (*RER*) e fisicamente montadas no *complexo de Golgi*, enquanto as proteínas destinadas ao citosol são sintetizadas em ribossomos livres. O *retículo endoplasmático liso* (*REL*) é abundante em determinados tipos de células, como nas gônadas e no fígado, onde é utilizado para a síntese de hormônios esteroides e de lipoproteínas, assim como para a modificação de compostos hidrofóbicos (p. ex., drogas) em moléculas

hidrossolúveis para exportação.

As proteínas e organelas precisam ser destruídas caso estejam danificadas, do mesmo modo que proteínas e outras moléculas que são captadas pela célula por endocitose. O catabolismo desses componentes ocorre em três locais distintos e desempenham diferentes funções. Os *lisossomos* são organelas intracelulares contendo enzimas degradativas que permitem a digestão de uma ampla variedade de macromoléculas, incluindo proteínas, polissacarídeos, lipídios e ácidos nucleicos. Os *proteossomos*, por outro lado, são um tipo especializado de "triturador" que destroça seletivamente proteínas desnaturadas, liberando peptídeos. Em alguns casos, esses peptídeos gerados podem ser apresentados junto com moléculas do complexo principal de histocompatibilidade da classe I (Cap. 6). Em outros casos, moléculas de sinalização ativam a degradação proteossômica de proteínas reguladoras negativas, levando à ativação de vias que alteram a transcrição. Mais adiante neste capítulo, elas são descritas em detalhes. Os *peroxissomos* desempenham papel especial na degradação dos ácidos graxos, gerando peróxido de hidrogênio nesse processo.

A concentração e a posição das organelas celulares também estão sujeitas a regulação. As *vesículas endossômicas* veiculam materiais internalizados para os locais intracelulares adequados ou direcionam materiais recém-sintetizados para a superfície da célula ou para determinada organela. O movimento celular, tanto de organelas e proteínas no *interior* da célula quanto como um todo em seu meio, é realizado através do *citoesqueleto*. Essas proteínas estruturais também mantêm a forma celular e sua organização interna básica, requisitos para a manutenção da *polaridade celular*. Isso é particularmente essencial no epitélio, no qual a parte superior da célula (*apical*) e as partes inferior e laterais da célula (*basolateral*) são habitualmente expostas a ambientes diferentes e têm funções distintas. A maior parte do ATP que alimenta as células é produzida através da fosforilação oxidativa na *mitocôndria*. Contudo, mitocôndrias também atuam como importante fonte de intermediários metabólicos que são necessários ao metabolismo anabólico. Trata-se de locais de síntese de certas macromoléculas (p. ex., de heme) e contêm importantes sensores de dano celular, os quais podem iniciar e regular o processo de morte celular programada.

O crescimento e a manutenção celular demandam fornecimento constante de energia e blocos de construção, que são imprescindíveis à síntese das macromoléculas. Em células que estão em crescimento ou em processo de divisão, todas essas organelas têm de ser replicadas (*biogênese organelar*) e corretamente repartidas entre as células-filhas após a mitose. Além disso, como as macromoléculas e as organelas têm tempo finito de vida (as mitocôndrias, p. ex., duram apenas cerca de 10 dias), também devem existir mecanismos que possibilitem o reconhecimento e a degradação de componentes celulares "desgastados".

Após esta introdução, passaremos a discutir os componentes celulares e sua função em maiores detalhes.

Membrana Plasmática: Proteção e Aquisição de Nutrientes

Membranas plasmáticas (e todas as outras membranas organelares) são mais do que apenas invólucros lipídicos estáticos. De fato, são bicamadas fluidas de fosfolipídios anfipáticos com extremidades hidrofílicas que enfrentam o ambiente aquoso, apresentando caudas lipídicas hidrofóbicas e que interagem entre si, de modo a formar uma barreira para a difusão passiva de moléculas grandes ou carregadas (Fig. 1-6). A bicamada é constituída por uma coleção heterogênea de fosfolipídios diferentes, que são distribuídos de forma assimétrica – por exemplo, preferencialmente, certos lipídios de membrana estão na face extracelular ou na citosólica. A organização adequada dos fosfolipídios é importante para a saúde das células, pois fosfolipídios específicos interagem com determinadas proteínas de membrana, influenciando sua distribuição e função. Além disso, a distribuição assimétrica dos fosfolipídios é importante em vários outros processos celulares, como veremos a seguir:

FIGURA 1-6 Organização e assimetria da membrana plasmática. A membrana plasmática é uma camada dupla de fosfolipídios, colesterol e proteínas associadas. A distribuição de fosfolipídios no interior da membrana é assimétrica devido à atividade das *flipases*; a *fosfatidilcolina* e a *esfingomielina* predominam no folheto externo, enquanto a *fosfatidilserina* (carga negativa) e a *fosfatidiletanolamina* são mais encontradas no folheto interno; os glicolipídios aparecem apenas na face exterior, onde contribuem para a glicocálice extracelular. Embora a membrana seja lateralmente fluida e seus diversos componentes possam locomover-se de forma aleatória, domínios específicos – *balsas lipídicas* – também podem ser desenvolvidos de forma estável. Proteínas associadas a membranas podem atravessar a membrana (uma ou várias vezes) através de sequências α-hélice de aminoácidos hidrofóbicos; dependendo do teor de lipídios da membrana e da hidrofobicidade dos domínios proteicos, essas proteínas podem apresentar distribuições não aleatórias dentro da membrana. Proteínas na face citosólica podem associar-se às membranas através de modificações pós-translacionais, como, por exemplo, a farnesilação ou a adição de ácido palmítico. Proteínas na face extracitoplásmica podem associar-se à membrana através de ligações de glicosilfosfatidilinositol. Além de interações proteína-proteína no interior da membrana, as proteínas de membrana também podem associar-se a proteínas extracelulares e/ou citoplasmáticas para gerar grandes complexos relativamente estáveis (p. ex., *complexo de adesão focal*). Proteínas transmembrana podem transmitir forças mecânicas (p. ex., a partir do citoesqueleto ou da matriz extracelular), assim como sinais químicos através da membrana. Vale a pena lembrar que uma organização semelhante de lipídios e proteínas associadas também ocorre nas membranas das diversas organelas.

- O *fosfatidilinositol* no folheto interno da membrana pode ser fosforilado, atuando como uma plataforma eletrostática para as proteínas intracelulares; alternativamente, os polifosfoinositídeos podem ser hidrolisados através da fosfolipase C, a fim de gerar sinalizadores secundários intracelulares como o diacilglicerol e o trifosfato de inositol.
- Em geral, a *fosfatidilserina* é restrita à face interna, onde expõe uma carga negativa envolvida nas interações eletrostáticas com proteínas; no entanto, quando se vira para a face extracelular, o que acontece nas células que sofrem apoptose (morte celular programada), torna-se um sinal do tipo "coma-me" para os fagócitos. No caso especial das plaquetas, atua como um cofator na coagulação do sangue.
- *Glicolipídios* e *esfingomielina* são preferencialmente expressos na face extracelular; os glicolipídios (em especial, os gangliosídeos, com ligações de açúcares complexos e ácidos siálicos terminais que conferem cargas negativas) são importantes nas interações célula-célula e célula-matriz, incluindo o recrutamento de células inflamatórias e as interações óvulo-esperma.

Além disso, certos componentes da membrana têm predileção para a associação através de interações horizontais na bicamada, o que leva à criação de domínios lipídicos distintos, conhecidos como *balsas lipídicas* (*lipid rafts*). Por sua vez, as proteínas inseridas na membrana com diferentes solubilidades intrínsecas, nos diversos domínios lipídicos, tendem a se acumular em certas regiões da membrana e a se tornar escassas em outras. Como é possível imaginar, a distribuição não aleatória de lipídios e proteínas na membrana tem efeito

importante para as interações célula-célula e célula-matriz, bem como na sinalização intracelular e na geração de regiões especializadas da membrana envolvidas nas vias de secreção ou de endocitose.

A membrana plasmática é generosamente cravejada de diversas proteínas e glicoproteínas envolvidas em: (1) transporte de íons e metabólitos, (2) captação de macromoléculas mediada por receptor ou através da fase fluida e (3) interações célula-ligante, célula-matriz e célula-célula. As proteínas se associam à bicamada lipídica por um de quatro arranjos gerais; o modo como elas se integram na membrana informa sua função.

- A maioria das proteínas é do tipo integral ou transmembrana, possuindo um ou mais segmentos em α-hélice relativamente hidrofóbicos, que atravessam a bicamada lipídica. Tipicamente, as proteínas de membrana integrais contêm aminoácidos positivamente carregados em seus domínios citoplasmáticos, que as ancoram às extremidades negativamente carregadas dos fosfolipídios da membrana.
- Algumas proteínas são sintetizadas no citosol e, em seguida, ligadas a grupos por prenilação (p. ex., farnesil, relacionado ao colesterol) ou ácidos graxos (p. ex., ácido palmítico ou mirístico), e se inserem no lado citosólico da membrana plasmática.
- A inserção na membrana pode ocorrer através de âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI) em sua face extracelular.
- Proteínas periféricas da membrana podem associar-se de forma não covalente a proteínas transmembrana verdadeiras.

Muitas proteínas da membrana plasmática funcionam em conjunto, como grandes complexos; são agregados sob o controle de chaperonas no RER ou através de difusão lateral na membrana plasmática, seguidos pela formação de um complexo *in situ*. O último mecanismo é característico de muitos receptores de proteínas (p. ex., os receptores de citocinas) que dimerizam ou trimerizam na presença de um ligante para formar unidades funcionais de sinalização. Embora as bicamadas lipídicas sejam fluidas no plano bidimensional da membrana, os componentes da membrana também podem ser confinados em domínios discretos. Isso é alcançado por meio da localização das balsas lipídicas, já discutidas, ou através de interações proteína-proteína intercelulares (p. ex., em *junções de oclusão*), que estabelecem limites discretos; de fato, essa estratégia é adotada para manter a *polaridade celular* (p. ex., superior/apical *versus* inferior/basolateral) nas camadas epiteliais. De forma alternativa, domínios de membrana exclusivos podem ser gerados pela interação de proteínas com moléculas do citoesqueleto ou da matriz extracelular.

A face extracelular da membrana plasmática é difusamente cravejada de carboidratos, não só oligossacarídeos complexos em glicoproteínas e glicolipídios, mas também cadeias de polissacarídeos ligadas a proteoglicanos integrais da membrana. Esse *glicocálice* funciona como uma barreira química e mecânica, e também está envolvido nas *interações célula-célula* e *célula-matriz*.

Difusão Passiva na Membrana

Pequenas moléculas não polares, como O_2 e CO_2, se dissolvem rapidamente em bicamadas lipídicas e, portanto, difundem-se rapidamente através delas; além disso, as moléculas hidrofóbicas (p. ex., as moléculas à base de esteroides, como estradiol ou vitamina D) também atravessam bicamadas lipídicas com relativa impunidade. Do mesmo modo, as moléculas polares com peso inferior a 75 dáltons prontamente atravessam as membranas (p. ex., água, etanol e ureia). No entanto, em tecidos nos quais a água é transportada em grandes volumes (p. ex., epitélio tubular renal), proteínas integrais especiais de membrana chamadas *aquaporinas* aumentam o transporte passivo de água. Em contraste, a bicamada lipídica consiste em uma barreira efetiva para a passagem de moléculas polares que pesam mais de 75 dáltons, inclusive aquelas que são apenas ligeiramente maiores, como a glicose. Bicamadas lipídicas também são impermeáveis a íons, não importa quão pequenos sejam, devido à sua carga e ao seu alto grau de hidratação. A seguir, vamos discutir os mecanismos especializados que regulam o tráfego através das membranas plasmáticas.

Carreadores e Canais

Para cada uma das moléculas polares maiores que devem atravessar as membranas para manter as funções celulares normais (p. ex., para a absorção de nutrientes e a eliminação de resíduos), uma proteína específica da membrana plasmática é normalmente necessária. Para espécies de baixo peso molecular (íons e pequenas moléculas de até cerca de 1.000 dáltons), as *proteínas de canal* e as *proteínas carreadoras* podem ser utilizadas

(embora a discussão esteja centrada nas membranas plasmáticas, deve-se notar que poros e canais semelhantes são necessários para o transporte através das membranas das organelas). Cada molécula transportada (p. ex., íon, açúcar e nucleotídeo) precisa de um transportador, que, em geral, é altamente específico para uma molécula selecionada de cada classe (p. ex., para glicose, mas não para galactose):

- *Proteínas de canal* criam poros hidrofílicos que, quando abertos, permitem a rápida movimentação de solutos (em geral, restritos por tamanho e carga, Fig. 1-7).

FIGURA 1-7 Movimento de pequenas moléculas e grandes estruturas através das membranas. A bicamada lipídica é relativamente impermeável para todas as moléculas, exceto para as menores e/ou mais hidrofóbicas. Dessa forma, a importação ou a exportação de moléculas carregadas requer proteínas transportadoras transmembrana específicas; a internalização ou a externalização de proteínas grandes, de partículas complexas ou até mesmo de células necessita que elas sejam envoltas por segmentos de membrana. Pequenos solutos carregados podem mover-se através da membrana utilizando canais ou transportadores; no geral, cada molécula precisa de um transportador específico. Os *canais* são utilizados quando os gradientes de concentração podem dirigir o movimento de solutos. Os *carreadores* são necessários quando o soluto é movido *contra* um gradiente de concentração. A captação de materiais mediada por receptor e de fase-fluida envolve os vacúolos derivados da membrana. A endocitose por cavéolas de líquido extracelular, proteínas da membrana e algumas moléculas ligadas a receptores (p. ex., ácido fólico) é um processo conduzido pelas proteínas caveolinas, concentradas dentro das balsas lipídicas (*potocitose*). A pinocitose de líquido extracelular e da maioria dos pares receptor-ligante envolve *fossetas e vesículas revestidas por clatrina*. Após a internalização, a clatrina dissocia-se e pode ser reutilizada, enquanto a vesícula resultante progressivamente amadurece e se acidifica. No endossomo inicial e/ou tardio, o ligante pode ser liberado de seu receptor (p. ex., o ferro libertado da transferrina ligada ao receptor de transferrina), permitindo a reciclagem do receptor para um novo ciclo na superfície da célula. Alternativamente, o complexo receptor-ligante dentro dos endossomos pode ser direcionado à fusão com os lisossomos (p. ex., fator de crescimento epidérmico ligado ao seu receptor); depois de a degradação ser completada, a última vesícula tardia endossomo-lisossomos pode regenerar os lisossomos. A *fagocitose* envolve a invaginação da membrana para grandes partículas, não mediada pela clatrina – tipicamente nos fagócitos especializados (p. ex., macrófagos ou neutrófilos). Os fagossomos resultantes se fundem com os lisossomos para facilitar a degradação do material internalizado. A *transcitose* envolve o transporte endocitótico transcelular de soluto e/ou receptor-ligante de uma face da célula para a outra. A *exocitose* é o processo através do qual vesículas revestidas por membrana fundem-se com a membrana plasmática para descarregar seu conteúdo no espaço extracelular.

- *Proteínas carreadoras* que se ligam ao seu soluto específico e passam por uma série de alterações conformacionais para transferir o ligante através da membrana; seu transporte é relativamente lento.

Na maioria dos casos, um gradiente de concentração e/ou elétrico entre o interior e o exterior da célula dirige o movimento dos solutos por meio do *transporte passivo* (virtualmente, todas as membranas plasmáticas

apresentam diferença de potencial elétrico através delas, com o interior negativo em relação ao exterior). Em alguns casos, o *transporte ativo* de determinados solutos *contra* um gradiente de concentração é realizado pelas moléculas carreadoras (não de canais) utilizando a energia liberada pela hidrólise do ATP ou por um gradiente iônico acoplado. ATPases transportadoras também incluem a infame *proteína de resistência a múltiplas drogas (MDR)* que bombeia os componentes polares (p. ex., drogas quimioterápicas) para fora das células e tornam as células do câncer resistentes ao tratamento.

Como as membranas plasmáticas são livremente permeáveis à água, ela se move para dentro e para fora das células por osmose, dependendo das concentrações relativas de solutos. Assim, o sal extracelular em excesso em relação ao citosol (*hipertonicidade*) resulta no movimento da água para fora das células, enquanto a *hipotonicidade* tem como consequência sua mobilização para dentro das células. Como o citosol é rico em metabolitos carregados e proteínas que atraem um grande número de íons opostos que tendem a aumentar a osmolaridade intracelular, as células precisam bombear constantemente para fora pequenos íons inorgânicos (p. ex., Na^+ e Cl^-), tipicamente através da atividade da Na^+-K^+ ATPase da membrana, para que não fiquem excessivamente hidratadas. Portanto, a perda da capacidade de geração de energia (p. ex., em uma célula lesada por tóxicos ou isquemia) resulta em tumefação osmótica e eventual ruptura das células. Mecanismos de transporte similares também regulam o pH dentro da célula e das organelas; a maioria das enzimas citosólicas prefere trabalhar com pH 7,4, enquanto as enzimas lisossômicas funcionam melhor em pH 5 ou menor.

Captação através da fase fluida e mediada por receptor (Fig. 1-7)

A captação de líquidos e macromoléculas pela célula, denominada *endocitose*, ocorre por intermédio de dois mecanismos fundamentais. Algumas pequenas moléculas, incluindo algumas vitaminas, são apanhadas por invaginações da membrana plasmática chamadas *cavéolas*. Para moléculas maiores, a captação se dá após a ligação a receptores específicos da superfície celular, enquanto a internalização ocorre através de um processo de invaginação da membrana coordenado por proteínas de revestimento chamadas *clatrinas*. A clatrina é um hexâmero de proteínas que se agrega espontaneamente em uma estrutura em forma de cesto para conduzir o processo de invaginação. Mais adiante, voltaremos a esse tópico.

O processo por meio do qual as moléculas grandes são exportadas a partir de células é denominado *exocitose*. Nesse processo, as proteínas sintetizadas e embaladas dentro do RER e do complexo de Golgi são concentradas em vesículas secretoras, que, em seguida, se fundem com a membrana plasmática e expelem seu conteúdo.

Transcitose consiste no movimento de vesículas endocíticas entre os compartimentos apical e basolateral das células; esse é um mecanismo para a transferência de grandes quantidades de proteínas intactas através das barreiras epiteliais (p. ex., anticorpos ingeridos no leite materno através do epitélio intestinal) ou para o movimento rápido de grandes volumes de soluto. De fato, o aumento da transcitose provavelmente desempenha papel relevante no aumento da permeabilidade da parede vascular observado na cicatrização de feridas e em tumores.

Agora voltemos para as duas formas de endocitose anteriormente mencionadas.

- *Endocitose mediada por cavéolas*. Cavéolas ("pequenas cavernas") são invaginações *não revestidas* da membrana plasmática associadas a moléculas ligadas ao GPI, proteínas ligadas ao monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), cinases da família SRC e ao receptor de folato. A caveolina é a principal proteína estrutural da cavéola. A internalização da cavéola com quaisquer moléculas ligadas a líquido extracelular é, às vezes, chamada de *potocitose* (*potocytosis*) – literalmente "bebericada celular". Embora as cavéolas provavelmente participem da entrega transmembrana de algumas moléculas (p. ex., o folato), estão cada vez mais envolvidas na regulação da sinalização transmembrana e/ou na adesão celular através da internalização de receptores e integrinas.
- *Pinocitose e endocitose mediada por receptor* (Fig. 1-7). A *pinocitose* ("ingestão de líquido pela célula") descreve um processo da fase fluida durante o qual a membrana plasmática invagina e é destacada para formar uma vesícula citoplasmática. Vesículas endocíticas podem ser recicladas, voltando para a membrana plasmática (*exocitose*) ou para mais uma rodada de ingestão. A endocitose e a exocitose devem ser rigidamente acopladas, já que uma célula irá, em geral, realizar pinocitose de 10% a 20% de seu próprio volume celular por hora, ou aproximadamente de 1% a 2% de sua membrana plasmática por minuto. A pinocitose e a endocitose mediada por receptor começam em uma região especializada da membrana plasmática denominada *depressão revestida por clatrina*, que rapidamente invagina e se destaca para formar uma *vesícula revestida por clatrina*;

aprisionado dentro da vesícula, está um "gole" do meio extracelular e, em alguns casos, macromoléculas ligadas aos receptores descritos mais adiante. As vesículas, então, rapidamente se descobrem e se fundem a uma estrutura intracelular ácida denominada *endossomo inicial*, onde descarregam seu conteúdo para a digestão e posterior passagem para o lisossomo.

A *endocitose mediada por receptor* é o principal mecanismo de captação de algumas macromoléculas, como exemplificado pela transferrina e a lipoproteína de baixa densidade (LDL). Essas macromoléculas se ligam a receptores que se situam em depressões revestidas por clatrina. Após a ligação aos seus receptores específicos, a LDL e a transferrina sofrem endocitose em vesículas que se fundem com os lisossomos. No ambiente ácido do lisossomo, a LDL e a transferrina liberam sua carga (colesterol e ferro, respectivamente), que, subsequentemente, é absorvida para dentro do citoplasma. Notavelmente, os receptores de LDL e de transferrina mostram- se resistentes ao ambiente hostil do lisossomo, o que permite que sejam reciclados de volta para a membrana plasmática. Defeitos no transporte mediado por receptores de LDL são responsáveis pela hipercolesterolemia familial,[2] conforme descrito no Capítulo 5.

Citoesqueleto e Interações Célula-Célula

A capacidade das células de adotar uma forma particular, manter sua polaridade, organizar o relacionamento entre as organelas intracelulares e de se mover depende do arcabouço intracelular de proteínas denominado de *citoesqueleto* (Fig. 1-8). Em células eucarióticas, existem três classes principais de proteínas do citoesqueleto:

FIGURA 1-8 Elementos do citoesqueleto e interações célula-célula. A adesão interepitelial envolve diversas interações de proteína de superfície diferentes, até mesmo através de *junções de oclusão* e *desmossomos*; a adesão à matriz extracelular envolve as integrinas celulares (e proteínas associadas) dentro dos *hemidesmossomos*. Veja o texto para maiores detalhes.

- *Microfilamentos de actina* são fibrilas de 5 a 9 nm de diâmetro formados a partir da proteína **g**lobular actina (actina **G**), a proteína citosólica mais abundante nas células. Os monômeros de actina G se polimerizam de forma não covalente em longos **f**ilamentos (actina **F**) que se entrelaçam formando hélices duplas, com uma polaridade definida; novas subunidades globulares, então, são adicionadas (ou perdidas) na extremidade "positiva" do cordão. Em células musculares, a proteína filamentosa *miosina* se une à actina, e se move ao longo dela, impelida pela hidrólise do ATP (a base da contração muscular). Em células não musculares, a actina F é montada por uma variedade de proteínas de ligação da actina em feixes bem organizados e redes que controlam a forma e o movimento da célula.
- Os *filamentos intermediários* são fibrilas com 10 nm de diâmetro que compõem uma família grande e heterogênea. Tipos individuais apresentam padrões de expressão tecido-específicos característicos, que podem ser úteis para se determinar a célula de origem em tumores pouco diferenciados.
  - *Lâmina A, B, e C*: lâmina nuclear de todas as células.
  - *Vimentina*: células mesenquimatosas (fibroblastos, endotélio).
  - *Desmina*: células musculares, formando o arcabouço no qual actina e miosina se contraem.
  - *Neurofilamentos*: axônios de neurônios, que proporcionam força e rigidez.
  - *Proteína ácida fibrilar glial*: células gliais em torno dos neurônios.
  - *Citoceratinas*: com pelo menos trinta variedades distintas, subdivididas em ácidas (tipo I) e neutras/básicas (tipo II); há diferentes tipos presentes em diferentes células, portanto é possível utilizá-las como marcadores celulares.

  Essas fibras de *filamento intermediário* são como cordões. Predominantemente, são encontradas na forma polimerizada no interior das células e, em geral, não se reorganizam ativamente como a actina e os

microtúbulos. Elas conferem força tênsil e permitem que as células suportem estresse mecânico. As lâminas da membrana nuclear são importantes não só na manutenção da forma nuclear, mas também na regulação da transcrição nuclear normal. A importância das lâminas é vista em distúrbios, raros mas fascinantes, causados por mutações na lâmina, que variam de determinadas formas de distrofia muscular a progeria, uma doença de envelhecimento precoce. Filamentos intermediários também formam as principais proteínas estruturais da pele e do cabelo.

- Os *microtúbulos* são fibrilas grossas, com 25 nm de espessura, compostas por dímeros polimerizados de modo não covalente de tubulina α e β, dispostos em tubos ocos, que constantemente se alongam ou retraem, com uma polaridade definida; as extremidades são designadas "+" ou "−". A extremidade "−" é normalmente inserida em um *centro de organização de microtúbulos* (*MTOC ou centrossomo*) próximo ao núcleo, onde se associa a *centríolos* pareados; a extremidade "+", por sua vez, se alonga ou regride em resposta a vários estímulos através da adição ou da subtração de dímeros de tubulina. Dentro das células, os microtúbulos podem servir como cabos de conexão para as proteínas "motoras moleculares", que utilizam ATP para mover vesículas, organelas e outras moléculas por toda a célula ao longo dos microtúbulos. Existem duas famílias dessas proteínas motoras: as *cinesinas*, para transporte anterógrado (− para +), e as *dineínas*, para transporte retrógrado (+ para −); elas também participam da separação das cromátides irmãs durante a mitose. Notavelmente, os microtúbulos (e seus motores associados) foram adaptados para formar cílios móveis (p. ex., no epitélio brônquico) ou flagelos (no esperma).

Interações Célula-Célula

As células interagem e se comunicam entre si pela formação de junções que fornecem ligações mecânicas e que permitem que receptores de superfície reconheçam ligantes em outras células. As *junções celulares* estão organizadas em três tipos básicos (Fig. 1-8):

- *Junções oclusivas* (*tight juctions*) selam juntas as células adjacentes, criando uma barreira contínua que restringe o movimento paracelular (entre as células) de íons e outras moléculas. Vistas de frente, as junções oclusivas formam uma rede firme, em forma de malha, de contatos macromoleculares entre as células vizinhas. Os complexos que medeiam as interações célula-célula são compostos por múltiplas proteínas transmembranares, incluindo *ocludina*, *claudina*, *zonulina* e *catenina*. Além de formar uma barreira de alta resistência ao movimento do soluto, essa zona também representa o limite que permite a segregação dos domínios apical e basolaterais das células, ajudando a manter a polaridade celular. No entanto, essas junções (bem como os desmossomos, descritos mais adiante) são estruturas dinâmicas que podem dissociar-se e se reconstruir conforme necessário, a fim de facilitar a proliferação epitelial ou a migração de células inflamatórias.
- *Junções aderentes* (*desmossomos*) ligam mecanicamente as células – e seus citoesqueletos – a outras células ou à matriz extracelular (MEC). Quando o objetivo é a adesão entre células, e ela é pequena, similar a um rebite, é denominada *desmossomo* ou *mácula de adesão*. Quando o objetivo consiste em ligar a célula à MEC, ela é chamada *hemidesmossomo*. Domínios de adesão semelhantes também podem ocorrer como amplas faixas entre as células, quando são designados *desmossomos em cinturão* (também chamadas zônulas de adesão ou *zonula adherens*).

  Junções desmossômicas célula-célula são formadas pela associação homotípica de glicoproteínas transmembrana chamadas *caderinas*. No desmossomo, as caderinas são chamadas de *desmogleínas* e *desmocolinas*; elas estão ligadas a filamentos intermediários intracelulares, permitindo que as forças mecânicas extracelulares sejam distribuídas (e dissipadas) sobre várias células. Nos desmossomos em cinturão (zônulas de adesão), as moléculas de adesão transmembrana são chamadas *caderinas E* e estão associadas aos microfilamentos intracelulares de actina, por meio dos quais é possível influenciar a forma e/ou a motilidade celular. Nos hemidesmossomos, as proteínas conectoras transmembrana são chamadas *integrinas*; assim como as caderinas, essas se ligam aos filamentos intracelulares intermediários e, assim, ligam funcionalmente o citoesqueleto à matriz extracelular. *Complexos de adesão focal* são grandes complexos macromoleculares (mais de 100 proteínas) que podem situar-se ao lado de hemidesmossomos e incluem proteínas com a capacidade de gerar sinais intracelulares quando as células são submetidas a aumento na tensão de cisalhamento, como o endotélio na corrente sanguínea ou os miócitos cardíacos na insuficiência cardíaca.
- *Junções comunicantes* (*gap junctions*) medeiam a passagem de sinais químicos ou elétricos de uma célula para

outra. A junção é constituída por um arranjo plano, denso, com poros de 1,5 a 2 nm (chamados *conéxons*), formado por hexâmeros de proteínas transmembrana chamadas *conexinas*. Esses poros permitem a passagem de íons, nucleotídeos, açúcares, aminoácidos, vitaminas e outras moléculas pequenas; a permeabilidade da junção é rapidamente diminuída pela redução do pH intracelular e pelo aumento dos níveis de cálcio intracelular. As junções comunicantes desempenham papel fundamental na comunicação célula-célula; nos miócitos cardíacos, por exemplo, o fluxo de cálcio célula-célula através das junções comunicantes permite que o miocárdio se comporte como um sincício funcional que realiza ondas de contração coordenadas – os batimentos cardíacos.

Maquinaria Biossintética: Retículo Endoplasmático e Complexo de Golgi

As proteínas estruturais e as enzimas celulares são constantemente renovadas pela síntese contínua e firmemente equilibradas com sua degradação intracelular. O retículo endoplasmático (RE) é o local para a síntese de todas as proteínas e lipídios transmembrana para a membrana plasmática e as organelas celulares, incluindo o próprio RE. Trata-se também do local inicial para a síntese de todas as moléculas destinadas à exportação pela célula. O RE é organizado em uma rede interligada de tubos ramificados e lamelas achatadas, configurando um labirinto formado por uma folha contínua que reveste uma luz, que, topologicamente, é equivalente ao ambiente extracelular. O RE é composto por domínios contíguos, mas distintos, que se diferenciam pela *presença* (RE rugoso ou RER) ou *ausência* (RE liso ou REL) de ribossomos (Fig. 1-5).

Os ribossomos ligados à face citosólica da membrana do RER traduzem o RNAm em proteínas que são liberadas dentro da luz do RE ou que se integram na própria membrana do RE. Esse processo é dirigido por *sequências sinalizadoras* específicas nas regiões N-terminais das proteínas nascentes. No caso de proteínas que não possuem uma sequência sinalizadora, a tradução ocorre em ribossomos livres no citoplasma. Tipicamente, essas transcrições são lidas de forma simultânea por vários ribossomos (*polirribossomos*), e a maioria dessas proteínas permanece no citoplasma. As proteínas liberadas dentro do RE se dobram e podem formar complexos polipeptídicos (*oligomerizar*); além disso, formam-se ligações dissulfeto e são acrescidos *oligossacarídeos ligados ao N* (açúcares associados aos resíduos de asparagina). As *moléculas chaperonas* (*acompanhantes*) retêm as proteínas do RE até que essas modificações sejam concluídas e sua correta conformação seja alcançada. Se uma proteína não se dobrar ou oligomerizar apropriadamente, é retida e degradada dentro do RE. A mutação patogênica mais comum envolvendo a proteína CFTR, um transportador de membrana que é defeituoso na fibrose cística (Cap. 5), ilustra esse mecanismo de controle de qualidade. Essa mutação provoca ausência de um único aminoácido (phe_{508}), o que leva a dobramento incorreto, retenção no RE e degradação da proteína CFTR. Além disso, o acúmulo de proteínas maldobradas, que excede a capacidade do RE para editá-las e degradá-las, conduz à resposta denominada *estresse do RE* (também chamada de *resposta à proteína maldobrada* ou *UPR* – do inglês *unfolded protein response*), que desencadeia a morte celular por *apoptose* (Cap. 2).

A partir do RER, proteínas e lipídios destinados a outras organelas ou para exportação extracelular são transportados para o *aparelho de Golgi* (ou *complexo de Golgi*). Essa organela é composta por cisternas empilhadas que, progressivamente, modificam as proteínas de forma ordenada da face *cis* (perto do RE) à face *trans* (perto da membrana plasmática); as macromoléculas, então, são transportadas entre as várias cisternas no interior de vesículas revestidas por membrana. Como as moléculas se movem da face *cis* para a face *trans*, os *oligossacarídeos N-terminais* originalmente adicionados às proteínas no RE são podados e, após, modificados de maneira escalonada; os *oligossacarídeos ligados ao O* (porções de açúcares ligadas a serina ou treonina) também são acrescentados. Parte dessa glicosilação é importante no direcionamento de moléculas para os lisossomos (através do *receptor de manose-6-fosfato*, Cap. 5); outros resíduos de glicosilação podem ser importantes para as interações célula-célula ou célula-matriz, ou para a eliminação de células senescentes (p. ex., plaquetas e hemácias). Além da glicosilação escalonada de lipídios e proteínas, a *rede cis-Golgi* pode reciclar proteínas de volta para o RE; a *rede trans-Golgi* seleciona as proteínas e os lipídios, enviando-os para outras organelas (incluindo a membrana plasmática) ou para vesículas secretoras destinadas à liberação extracelular. O complexo de Golgi é especialmente proeminente nas células especializadas em secreção, incluindo as células caliciformes do intestino, as do epitélio brônquico (que secretam grande quantidade de mucopolissacarídeos) e plasmócitos (que secretam grande quantidade de anticorpos).

Na maioria das células, o REL é relativamente escasso e existe principalmente como zona de transição do RER para transportar vesículas que se deslocam para o Golgi. No entanto, em células que sintetizam hormônios esteroides (p. ex., nas gônadas ou glândulas adrenais), ou que catabolizam moléculas lipossolúveis (p. ex., no fígado), o REL é particularmente conspícuo. De fato, a exposição repetida a compostos que são metabolizados pelo REL (p. ex., catabolismo do fenobarbital pelo sistema do citocromo P-450) pode levar a uma hiperplasia reativa do REL. O REL também é responsável pelo sequestro de cálcio intracelular; a subsequente liberação do REL para o citosol pode mediar numerosas respostas a sinais extracelulares (incluindo morte celular por apoptose). Além disso, em células musculares, o REL especializado, chamado *retículo sarcoplasmático*, é responsável pela liberação e o sequestro cíclico de íons cálcio, que regulam a contração e o relaxamento muscular, respectivamente.

Eliminação de Resíduos: Lisossomos e Proteassomos

Como já mencionado resumidamente, a eliminação de resíduos celulares depende das atividades dos lisossomos e proteassomos (Fig. 1-9).

FIGURA 1-9 Catabolismo intracelular. **A,** Degradação lisossômica. Na *heterofagia* (lado direito), os lisossomos fundem-se com os endossomos ou fagossomos para facilitar a degradação de seu conteúdo internalizado (Fig. 1-7). Os produtos finais podem ser liberados no citosol para a nutrição ou descarregados no espaço extracelular (*exocitose*). Na *autofagia* (lado esquerdo), as organelas senescentes ou proteínas desnaturadas são alvo de degradação mediada pelos lisossomos, ao envolvê-los com uma membrana dupla derivada do retículo endoplasmático e marcado por proteínas LC3 (cadeia leve 3 da proteína associada a microtúbulos 1A/1B). Agressões celulares, como depleção de nutrientes ou infecções intracelulares, também podem ativar a via autofagocítica. **B,** Degradação por proteossomo. As proteínas citosólicas destinadas à renovação (p. ex., fatores de transcrição ou proteínas reguladoras), proteínas senescentes, que se tornaram desnaturadas por agentes mecânicos ou químicos extrínsecos, podem ser marcadas por múltiplas moléculas de ubiquitina (através da atividade das ubiquitina-ligases E1, E2 e E3). Elas marcam as proteínas para degradação por proteossomos, complexos citosólicos de multissubunidades que degradam proteínas em pequenos fragmentos peptídicos. Concentrações elevadas de proteínas maldobradas dentro do retículo endoplasmático (RE) ativam uma *resposta protetora à proteína não dobrada* – promovendo ampla redução da síntese de proteínas e aumentando especificamente as proteínas chaperonas que podem facilitar o dobramento das proteínas. Se isso não for suficiente para lidar com a quantidade de proteínas maldobradas, a apoptose será ativada.

• **Lisossomos** são organelas revestidas por membrana que contêm cerca de quarenta hidrolases ácidas diferentes

(ou seja, enzimas que funcionam melhor em pH ácido ≤ 5); essas hidrolases incluem proteases, nucleases, lipases, glicosidases, fosfatases e sulfatases. Inicialmente, as enzimas lisossômicas são sintetizadas na luz do RE e, em seguida, "etiquetadas" com um resíduo de manose-6--fosfato (M6P) dentro do complexo de Golgi. Após, essas proteínas modificadas pelo M6P são entregues aos lisossomos através das vesículas do trans-Golgi, que expressam receptores para MP6. As outras macromoléculas destinadas ao catabolismo nos lisossomos chegam por uma das seguintes três vias (Fig. 1-9):

- O material internalizado por *pinocitose de fase fluida* ou por *endocitose mediada por receptores* passa da membrana plasmática para o endossomo inicial, para o endossomo tardio e, finalmente, para o lisossomo. O endossomo inicial é o primeiro compartimento ácido encontrado, enquanto as enzimas proteolíticas só iniciam a digestão significativa no endossomo tardio; e os endossomos tardios amadurecem e se tornam lisossomos. No processo de maturação, a organela se torna progressivamente mais ácida.
- Organelas senescentes e grandes complexos de proteínas desnaturadas são transportados para os lisossomos por um processo chamado de *autofagia*. Por meio de mecanismos malcompreendidos, as organelas obsoletas são encurraladas por uma membrana dupla derivada do retículo endoplasmático; a membrana, então, se expande progressivamente para cercar uma coleção de estruturas e formar um autofagossomo, o qual, por sua vez, se funde com os lisossomos; em seguida, os conteúdos são catabolizados. Além de facilitar a renovação de estruturas velhas ou mortas, a autofagia também é utilizada para preservar a viabilidade celular durante a depleção de nutrientes. A autofagia é discutida em mais detalhes no Capítulo 2.
- A *fagocitose* de microrganismos ou grandes fragmentos de matriz ou detritos ocorre principalmente em fagócitos profissionais (macrófagos ou neutrófilos). O material é englobado para formar um *fagossomo* que, posteriormente, se funde com um lisossomo.

• **Proteassomos** desempenham papel relevante na degradação das proteínas citosólicas (Fig. 1-9); eles incluem as proteínas desnaturadas ou maldobradas (algo semelhante ao que ocorre no RE), assim como qualquer outra macromolécula cujo tempo de vida necessite ser regulado (p. ex., fatores de transcrição). Muitas proteínas destinadas à destruição são identificadas por ligação covalente a uma pequena proteína de 76 aminoácidos chamada *ubiquitina*. Moléculas poliubiquitinadas são, então, desdobradas e canalizadas para o complexo de proteossomo polimérico, um cilindro que contém múltiplas atividades diferentes de protease, cada qual com sua área ativa apontada para o núcleo oco. Os proteossomos digerem as proteínas em fragmentos pequenos (de 6 a 12 aminoácidos) que, posteriormente, podem ser degradados em seus aminoácidos constituintes e, em seguida, reciclados.

Metabolismo Celular e Função Mitocondrial

As mitocôndrias evoluíram a partir de ancestrais procariontes que foram englobados por eucariontes primitivos há cerca de 1,5 bilhão de anos. Sua origem explica por que as mitocôndrias contêm seu próprio DNA (circular, cerca de 1% do DNA celular total), que codifica aproximadamente 1% do total de proteínas celulares e cerca de 20% das proteínas envolvidas na *fosforilação oxidativa*. Embora seus genomas sejam pequenos, as mitocôndrias podem, contudo, realizar todos os passos de replicação de DNA, transcrição e tradução. Curiosamente, a maquinaria mitocondrial é semelhante à das bactérias atuais; por exemplo, as mitocôndrias iniciam a síntese proteica com N-formilmetionina e são sensíveis a antibióticos antibacterianos. Além disso, como o óvulo contribui com a maioria das organelas citoplasmáticas para o zigoto fertilizado, o DNA mitocondrial é quase totalmente *herdado da mãe*. No entanto, como as proteínas constituintes das mitocôndrias derivam tanto da transcrição genética nuclear quanto da mitocondrial, as doenças mitocondriais podem estar ligadas ao X, sendo autossômicas ou herdadas da mãe.

As mitocôndrias fornecem a maquinaria enzimática para a fosforilação oxidativa (e, assim, a geração relativamente eficiente de energia usando glicose e ácidos graxos como substratos). Elas também desempenham papel importante no metabolismo anabólico e fundamental na regulação da morte celular programada, conhecida como *apoptose* (Fig. 1-10).

FIGURA 1-10 Funções da mitocôndria. Além de gerar ATP, de modo eficiente, a partir de substratos como carboidratos e ácidos graxos, a mitocôndria desempenha importante papel no metabolismo intermediário, atuando como fonte de moléculas utilizadas na síntese de lipídios e proteínas, e também está centralmente envolvida na decisão de vida ou morte das células.

Geração de Energia

Cada mitocôndria tem duas membranas separadas e especializadas. A membrana interna, que contém as enzimas da cadeia respiratória, exibe dobras que formam *cristas*. Ela envolve um *espaço matricial* central que abriga grande quantidade de enzimas metabólicas, por exemplo, as enzimas do ciclo do ácido cítrico. Fora da membrana interna, está o *espaço intermembranoso*, local de síntese de ATP, que é, por sua vez, fechado pela *membrana externa*; esta última é repleta de proteínas *porinas* que formam canais aquosos permeáveis a pequenas moléculas (< 5.000 dáltons). As moléculas maiores (e algumas espécies menores polares) precisam de transportadores específicos.

A principal fonte de energia para executar todas as funções celulares básicas deriva do metabolismo oxidativo. As mitocôndrias oxidam os substratos a CO_2, transferindo os elétrons de alta energia da molécula original (p. ex., açúcar) para o oxigênio molecular, gerando os elétrons de baixa energia da água. A oxidação de vários metabólitos aciona as *bombas de íons hidrogênio* (*próton*), que, por sua vez, transferem H^+ da matriz central para o espaço intermembranoso. Como o fluxo retrógrado de íons H^+ é baixo, forma-se um gradiente eletroquímico, e a energia liberada é utilizada na síntese do *trifosfato de adenosina* (*ATP*).

Deve-se observar que a cadeia de transporte de elétrons não precisa ser acoplada à geração de ATP. Através da função da *termogenina*, uma proteína da membrana interna, a energia pode ser utilizada para gerar calor. Assim, tecidos com altos níveis de *termogenina*, como o tecido adiposo marrom, podem gerar calor através da termogênese sem tremor. Como um subproduto natural (embora, em geral, de baixo nível) da oxidação dos substratos e do transporte de elétrons, as mitocôndrias também são importante fonte de espécies reativas do oxigênio (p. ex., radicais livres do oxigênio, peróxido de hidrogênio); e, mais importante, a hipóxia, a agressão tóxica ou mesmo o envelhecimento mitocondrial podem provocar níveis significativamente elevados de estresse oxidativo intracelular. As mitocôndrias estão constantemente se renovando, com meia-vida estimada variando de 1 a 10 dias, dependendo do tecido, do estado nutricional, das demandas metabólicas e das lesões intercorrentes.

Metabolismo Intermediário

Conforme descrito no Capítulo 7, a fosforilação oxidativa pura produz ATP abundante, mas também "queima"

glicose, CO_2 e H_2O, sem deixar resíduos de carbono adequados para uso como blocos de construção de lipídios ou proteínas. Por esse motivo, células que estão proliferando rapidamente (tanto as benignas quanto as malignas) aumentam a captação de glicose e glutamina e diminuem a produção de ATP por molécula de glicose, um fenômeno conhecido como efeito Warburg. Tanto a glicose como a glutamina fornecem resíduos de carbono que dão início ao ciclo TCA mitocondrial (ciclo dos ácidos tricarboxílicos, ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs), mas, em vez de serem utilizados para gerar o ATP, os intermediários são "desviados" para fazer lipídios, ácidos nucleicos e proteínas. Portanto, dependendo do estado de crescimento da célula, o metabolismo mitocondrial pode ser modulado para suportar a manutenção celular ou o crescimento celular. No final, essas decisões metabólicas são governadas por fatores de crescimento, nutrientes e suprimento de oxigênio, e também por vias e sensores de sinalização celular que respondem a esses fatores exógenos.

Morte Celular

Além de fornecer ATP e metabólitos que permitem a maior parte da atividade celular, as mitocôndrias também regulam o equilíbrio entre sobrevivência e morte celular. Existem duas vias principais de morte celular (Cap. 2):

- *Necrose*: Agressões externas à célula (tóxicos, isquemia, trauma) podem danificar as mitocôndrias, levando à formação de poros de transição de permeabilidade mitocondrial na membrana externa. Esses canais permitem a dissipação do potencial protônico, de modo que a geração de ATP mitocondrial falha e a célula morre.
- *Apoptose*: A morte celular programada é uma característica central do desenvolvimento e da renovação normal dos tecidos, podendo ser desencadeada por sinais extrínsecos (incluindo células T citotóxicas e citocinas inflamatórias) ou vias intrínsecas (incluindo danos ao DNA e estresse intracelular). As mitocôndrias desempenham papel fundamental na via intrínseca da apoptose. Se as mitocôndrias estiverem danificadas (um sinal de estresse ou lesão celular irreversível) ou se a célula não puder sintetizar quantidades adequadas de proteínas de sobrevivência (devido à deficiência dos fatores de crescimento), as mitocôndrias se tornam permeáveis. O citocromo c, que é normalmente sequestrado do interior da mitocôndria, é liberado para o citosol, onde forma um complexo com outras proteínas que ativam as caspases, enzimas que levam à apoptose. Esse processo é discutido com mais detalhes no Capítulo 2. A falha na apoptose pode contribuir para a oncogênese (Cap. 7), e o excesso de apoptose pode conduzir à morte celular prematura, tal como ocorre em algumas doenças neurodegenerativas (Cap. 28).

Embora as mitocôndrias tenham sido descobertas há mais de cem anos, os segredos de suas funções ainda precisam ser desvendados.

Ativação Celular

A comunicação celular é fundamental nos organismos multicelulares. No nível mais básico, os sinais extracelulares determinam se uma célula vive ou morre, ou se permanece quiescente ou é estimulada a desempenhar sua função específica. A sinalização intercelular é claramente importante para o desenvolvimento embrionário e para a manutenção da organização dos tecidos; também é importante para um organismo sadio, assegurando que os tecidos respondam, de maneira adaptativa e efetiva, às diferentes ameaças, por exemplo, um trauma tecidual local ou uma infecção sistêmica. A perda de comunicação celular e dos "controles sociais" que mantêm as relações normais entre as células pode conduzir, variavelmente, a um crescimento desregulado (câncer) ou a uma resposta ineficaz a um agressor extrínseco (como no estado de choque).

Sinalização Celular

Uma célula individual, cronicamente exposta a uma variedade notável de sinais, deve selecioná-los e integrá-los em algum tipo de resultado racional. Alguns sinais levam à diferenciação de determinado tipo de célula, enquanto outros estimulam sua proliferação, e outros ainda direcionam a célula para realizar uma função especializada. Além disso, múltiplos sinais recebidos combinados podem desencadear outra resposta totalmente original. Muitas células precisam de certos estímulos para continuar vivendo; na ausência desses sinais exógenos apropriados, elas morrem por apoptose.

Os sinais aos quais a maioria das células responde podem ser classificados em vários grupos:

- *Danos a células vizinhas e patógenos*. Muitas células têm a capacidade inata de detectar e responder a células

danificadas (*sinais de perigo*), bem como a invasores estranhos, tais como os micróbios. Os receptores que detectam esses perigos são discutidos nos Capítulos 3 e 6.

- *Contato com células vizinhas*, mediado por moléculas de adesão e/ou junções comunicantes (*gap junctions*). Como já mencionado, a *sinalização por junções comunicantes* é realizada entre células adjacentes através de conéxons hidrofílicos que permitem o movimento de pequenos íons (p. ex., cálcio), vários metabólitos e moléculas de segundos-mensageiros potenciais como a cAMP, mas não de macromoléculas maiores.
- *Contato com a MEC*, mediada por integrinas, as quais são discutidas no Capítulo 3, no contexto da fixação de leucócitos a outras células durante a inflamação.
- *Moléculas secretadas*. As moléculas secretadas mais importantes são: os *fatores de crescimento*, discutidos mais adiante; as *citocinas*, um termo reservado aos mediadores das respostas inflamatória e imunológica (também discutidas nos Caps. 3 e 6); e os *hormônios*, que são secretados por órgãos endócrinos e atuam em diferentes tipos de células (Cap. 24).

As vias de sinalização extracelulares célula-célula são classificadas em diferentes tipos, com base na distância na qual o sinal atua:

- *Sinalização parácrina*. Apenas células nas proximidades imediatas são afetadas. Para ocorrer isso, deve haver apenas uma difusão mínima, sendo o sinal rapidamente degradado ou absorvido por outras células, ou ainda aprisionado na matriz extracelular.
- A *sinalização autócrina* ocorre quando as moléculas secretadas por uma célula afetam a própria célula. Pode ser um meio para convocar grupos de células que sofrem diferenciação sincronizada durante o desenvolvimento, ou pode ser utilizada para amplificar uma resposta celular ou para sua inibição por retroalimentação (feedback).
- *Sinalização sináptica* (*ou neurócrina*). Neurônios ativados secretam neurotransmissores em junções celulares especializadas (*sinapses*) em células-alvo.
- *Sinalização endócrina*. Um mediador é liberado na corrente sanguínea e age sobre as células-alvo à distância.

Independentemente da forma do estímulo extracelular (parácrino, sináptico ou endócrino), o sinal é transmitido para a célula através de uma proteína receptora específica. As moléculas de sinalização (*ligantes*) se ligam a seus respectivos receptores e dão início a uma cascata de eventos intracelulares que culminam na resposta celular desejada. Os ligantes, em geral, apresentam alta afinidade com os receptores e, em concentrações fisiológicas, se ligam aos receptores com extraordinária especificidade. Os receptores podem estar presentes na superfície celular ou situados no interior da célula (Fig. 1-11):

FIGURA 1-11 Sinalização mediada por receptores. **A**, Categorias de sinalização por receptores incluem: receptores que utilizam uma tirosina-cinase não receptora; receptores de tirosina-cinase; receptores nucleares que, após interação com seu ligante, pode influenciar a transcrição; receptores com sete voltas transmembrana ligados a proteínas G heterotriméricas; receptores Notch, que reconhecem um ligante em outra célula e são clivados, dando origem a um fragmento intracelular que pode entrar no núcleo e influenciar a transcrição de genes-alvo específicos; e a via Wnt/Frizzled, onde a ativação libera a β-catenina de um complexo proteico que, em geral, conduz à sua degradação constitutiva. A β-catenina liberada poderá, dessa forma, migrar para o núcleo e atuar como um fator de transcrição. As proteínas 5 e 6 relacionadas ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL), Lrp5/Lrp6, são altamente homólogas e atuam como correceptoras na sinalização da via Wnt/Frizzled. **B,** Sinalização a partir de um receptor com base na tirosina-cinase. A ligação do fator de crescimento (ligante) resulta na dimerização do receptor e na autofosforilação dos resíduos da tirosina. A união com as proteínas adaptadoras (ou proteínas-ponte) conecta o receptor à RAS inativa ligada ao GDP, permitindo que o GDP seja deslocado em favor do GTP, dando origem à RAS ativada. A RAS ativada, por sua vez, interage com – e ativa – a RAF (também conhecida como *MAP cinase cinasecinase*). Em seguida, essa cinase fosforila a

MAPK (proteína-cinase ativada por mitógeno), e a MAP cinase ativada fosforila outras proteínas citoplasmáticas e fatores de transcrição nuclear, gerando respostas celulares. O receptor da tirosina-quinase fosforilado também pode ligar-se a outros componentes, como fosfatidil 3-cinase (PI3-cinase), que ativa outros sistemas de sinalização. A cascata é interrompida quando a RAS ativada eventualmente hidrolisa o GTP a GDP, convertendo a RAS à sua forma inativa. Mutações na RAS que conduzem à hidrólise tardia do GTP podem, dessa maneira, resultar no aumento da sinalização proliferativa. GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; mTOR, proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

- *Receptores intracelulares* são fatores de transcrição ativados por ligantes lipossolúveis que podem facilmente atravessar a membrana plasmática. Exemplos de ligantes hidrofóbicos permeáveis através das células para essa classe de receptores incluem vitamina D e hormônios esteroides, que, por sua vez, ativam os receptores hormonais nucleares. Com menos frequência, o ligante de sinalização se difunde pelas células adjacentes; esse é o caso do óxido nítrico, que ativa diretamente a enzima guanilil-ciclase para gerar GMP cíclico, um segundo mensageiro intracelular.
- *Receptores de superfície celular* são, em geral, proteínas transmembrana com domínios extracelulares que se unem a ligantes solúveis secretados. Dependendo do receptor, a interação com o ligante pode: (1) abrir canais iônicos (em geral, nas sinapses entre as células eletricamente excitáveis), (2) ativar uma proteína reguladora ligada ao GTP (*proteína G*) associada, (3) ativar uma enzima endógena ou associada (muitas vezes, uma tirosina-cinase), ou (4) desencadear um evento proteolítico ou uma alteração na ligação ou estabilidade em proteínas que ativam um fator de transcrição latente. As atividades (2) e (3) estão associadas a vias de sinalização do fator de crescimento que levam à proliferação celular, enquanto a atividade (4) é uma característica comum das múltiplas vias (p. ex., Notch, Wnt e Hedgehog) que regulam o desenvolvimento normal. Compreensivelmente, muitas vezes os sinais transduzidos pelos receptores de superfície celular são descontrolados nos distúrbios do desenvolvimento e no câncer.

Vias de Transdução de Sinal

A interação de um ligante com seu receptor de superfície celular medeia a sinalização pela indução do agrupamento do receptor (*receptor cross-linking*) ou por outros tipos de perturbação física (Fig. 1-11). O ponto comum é que todas essas perturbações causam alteração no estado físico do domínio intracelular do receptor, o qual, em seguida, desencadeia eventos bioquímicos adicionais que conduzem à transdução do sinal.

Os receptores celulares são agrupados em vários tipos, com base nos mecanismos de sinalização que utilizam e nas vias bioquímicas intracelulares que ativam (Fig. 1-11). Em geral, a sinalização do receptor conduz à formação ou à modificação de intermédios bioquímicos e/ou à ativação de enzimas, e, por fim, à geração de fatores de transcrição ativos que entram no núcleo e alteram a expressão gênica:

- *Receptores associados à atividade de cinase*. A fosforilação a jusante é uma via comum (mas não a única) pela qual esses sinais são transduzidos. Desse modo, as alterações na geometria do receptor podem despertar a atividade intrínseca da *proteína-quinase* do receptor ou promover a atividade enzimática das cinases intracelulares recrutadas, resultando na adição de resíduos de fosfato carregados nas moléculas-alvo. As *tirosina-cinases* fosforilam resíduos de tirosina específicos, enquanto as *serina-treonina-quinases* adicionam fosfatos aos resíduos distintos de serina ou treonina e, por fim, as *quinases lipídicas* fosforilam substratos lipídicos. Para cada evento de fosforilação, há também uma *fosfatase*, uma enzima que possa remover o resíduo de fosfato e, assim, modular a sinalização; em geral, as fosfatases desempenham papel inibitório na transdução de sinal.
  - Os receptores das *tirosina-cinases* (*RTKs*) são proteínas integrais de membrana (p. ex., receptores para insulina, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento derivado da plaqueta), e a ligação cruzada induzida pelo ligantes ativa os domínios intrínsecos da tirosina-cinase localizados em suas caudas citoplasmáticas.
  - Vários tipos de receptores não têm atividade catalítica intrínseca (p. ex., os receptores imunológicos, alguns receptores de citocinas e integrinas). Para esses receptores, uma proteína intracelular, conhecida como *tirosina-cinase não receptora*, fosforila partes específicas no receptor ou em outras proteínas. O homólogo

celular da proteína transformadora do vírus do sarcoma de Rous, denominado SRC, é o protótipo para uma importante família de tirosina-cinases não receptoras (*cinases da família SRC*). O SRC contém regiões funcionais únicas, como o domínio de homologia a SRC 2 (*SH2*) e o domínio de homologia a SRC 3 (*SH3*). Tipicamente, os domínios SH2 se ligam a receptores fosforilados por outra cinase, permitindo a agregação de várias enzimas. Os domínios SH3 medeiam outras interações proteína-proteína, muitas vezes envolvendo domínios ricos em prolina.

- *Receptores acoplados à proteína G* são polipeptídios que, caracteristicamente, atravessam a membrana plasmática sete vezes (daí a sua designação de receptores transmembrana hepta-helicoidais ou receptores serpentina); mais de 1.500 desses receptores já foram identificados. Após a interação com os ligantes, o receptor se associa a uma proteína de ligação ao GTP (trifosfato de guanosina) intracelular (proteína G), que contém difosfato de guanosina (GDP). A interação da proteína G com o complexo ligante-receptor resulta na ativação através da troca de GDP por GTP. Os futuros eventos de sinalização mediados por receptores resultam na geração de AMP cíclico (AMPc) e inositol-1,4,5, -trifosfato (IP3), este último liberando cálcio do retículo endoplasmático.
- *Receptores nucleares*. Os ligantes lipossolúveis podem difundir-se dentro das células, onde interagem com as proteínas intracelulares formando um complexo ligante- receptor, que interage diretamente com DNA nuclear; os resultados podem ser tanto de ativação quanto de repressão da transcrição gênica.
- *Outras classes de receptores*. Outros receptores, originalmente reconhecidos como importantes no desenvolvimento embrionário e na determinação do destino celular, também participam das funções das células maduras, particularmente no sistema imunológico.
  - As proteínas receptoras da família *Notch* entram nessa categoria; a interação de ligantes aos receptores Notch levam à clivagem proteolítica do receptor e ao subsequente deslocamento para o núcleo do fragmento citoplásmico (Notch intracelular) para formar um complexo de transcrição.
  - Ligantes da proteína *Wnt* também podem influenciar no desenvolvimento celular através de uma via que envolve os receptores transmembrana da família *Frizzled* (*frisado, em tradução livre*), que regulam os níveis intracelulares de β-catenina. A β-catenina costuma ser algo constante de degradação proteossômica dirigida por ubiquitina. No entanto, a ligação da Wnt à família Frizzled (e outros correceptores) recruta ainda outra proteína intracelular *Disheveled* (despenteada, em tradução livre) que leva a uma ruptura do complexo de degradação marcado. Em seguida, o acúmulo estabilizado de moléculas de β-catenina se transloca para o núcleo, onde a β-catenina forma um complexo transcricional.

Proteínas de Sinalização Modular, Eixos (Hubs) e Nós (nodes)

A visão *linear* tradicional da sinalização – de que a ativação dos receptores desencadeia uma sequência ordenada de intermediários bioquímicos que acabam por conduzir alterações na expressão gênica, obtendo a resposta biológica desejada – é, quase certamente, simplificada demais. Em vez disso, está cada vez mais claro que qualquer sinal inicial resulta em múltiplos efeitos divergentes, cada qual contribuindo, em graus variados, para o resultado final. Por exemplo, a fosforilação de um tipo específico de proteína pode permitir a ela associar-se a uma série de outras moléculas, resultando em múltiplos efeitos, como:

- Ativação de enzimas (ou inativação).
- Localização nuclear (ou citoplasmática) de fatores de transcrição (ver adiante).
- Ativação (ou inativação) de fatores transcricionais.
- Polimerização (ou despolimerização) da actina.
- Degradação (ou estabilização) de proteínas.
- Ativação de alças de retroalimentação (*feedback*) inibidoras (ou estimuladoras).

As *proteínas adaptadoras* desempenham papel fundamental na organização das vias de sinalização celular. Essas proteínas funcionam como conectores moleculares que se ligam fisicamente a diferentes enzimas e promovem a montagem de complexos; os adaptadores podem ser proteínas integrais da membrana ou proteínas citosólicas. Um adaptador típico pode conter alguns domínios específicos (p. ex., SH3 ou SH2) que medeiam as interações proteína-proteína. Ao influenciar quais proteínas são recrutadas para os complexos de sinalização, os adaptadores podem determinar eventos de sinalização a jusante.

Estabelecendo uma analogia com as redes de computadores, os complexos proteína-proteína podem ser

considerados os *nós* (*nodes*), enquanto os eventos bioquímicos que alimentam ou que emanam desses nós podem ser considerados os eixos (*hubs*). Portanto, a transdução de sinal pode ser visualizada como uma espécie de fenômeno de rede; compreender essa complexidade de ordem superior é o escopo da *biologia dos sistemas*, que envolve um "casamento" da Biologia com a Computação.

***Fatores de Transcrição*. A maioria das vias de transdução de sinal influencia a função celular modulando a transcrição gênica através da ativação e da localização nuclear dos fatores de transcrição**. Mudanças conformacionais dos fatores de transcrição (p. ex., após fosforilação) podem permitir seu deslocamento para o núcleo, ou expor sítios específicos do DNA ou de ligação a proteínas. Os fatores de transcrição dirigem a expressão de um conjunto relativamente limitado de genes ou têm efeitos bem mais amplos na expressão gênica. Entre os fatores de transcrição que regulam a expressão de genes necessários ao crescimento, estão MYC e JUN, enquanto um fator de transcrição que desencadeia a expressão de genes que promovem a parada da proliferação é o p53. Os fatores de transcrição possuem uma estrutura modular frequentemente contendo domínios que se ligam ao DNA e que interagem com outras proteínas, tais como os componentes do complexo da RNA polimerase, que são necessários para conduzir a transcrição.

- Os domínios de ligação ao DNA permitem a interação específica com sequências de DNA curtas. Enquanto, historicamente, o maior interesse tem sido a ligação dos fatores de transcrição com os promotores de genes, hoje se sabe que a maioria dos fatores de transcrição interage amplamente, por todo o genoma, com a maioria das ligações que ocorrem em elementos reguladores de longo alcance, como os ativadores. Em geral, os ativadores estão localizados na "vizinhança" dos genes, mas algumas vezes estão bem longe; e ainda suspeita-se de que alguns se situem em outros cromossomos! Esses achados destacam a importância da organização da cromatina na regulação da expressão gênica, tanto normal quanto patológica.
- Para um fator de transcrição induzir a transcrição, também deve possuir domínios de interação proteína-proteína que recrutem, direta ou indiretamente, enzimas modificadoras de histonas, complexos de remodelamento da cromatina e, mais importante, RNA polimerase, o grande complexo multiproteico enzimático que é responsável pela síntese de RNA.

Fatores de Crescimento e seus Receptores

O principal papel dos fatores de crescimento é estimular a atividade de genes que são necessários ao crescimento e à divisão celulares. A atividade do fator de crescimento é mediada pela ligação a receptores específicos, influenciando, por fim, a expressão de genes que podem:

- Promover a entrada de células no ciclo celular.
- Aliviar bloqueios à progressão do ciclo celular (promovendo, assim, a replicação).
- Evitar apoptose.
- Ativar a biossíntese dos componentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas, lipídios e carboidratos), necessários para que uma célula-mãe dê origem a duas células-filhas.

Embora os fatores de crescimento sejam, em geral, considerados proteínas que estimulam a proliferação e/ou a sobrevivência das células, é importante lembrar que também podem dirigir diversas outras atividades na célula, incluindo migração, diferenciação e capacidade de síntese.

Os fatores de crescimento estão envolvidos na proliferação de células, tanto no estado de homeostasia quanto após uma lesão, quando células irreversivelmente lesadas precisam ser substituídas. A proliferação não controlada pode ocorrer quando a atividade do fator de crescimento está desregulada ou quando suas vias de sinalização são alteradas para se tornar constitutivamente ativas. Como muitos genes das vias dos fatores de crescimento são *proto-oncogenes*, mutações com ganho de função nesses genes podem convertê-los em oncogenes capazes de promover proliferação celular irrestrita e formar tumores.[3] A Tabela 1-1 (e a discussão que se segue) resume alguns fatores de crescimento selecionados que estão envolvidos em dois importantes processos proliferativos: restauração dos tecidos e desenvolvimento de neoplasias. Embora todos os fatores de crescimento aqui descritos envolvam receptores com atividade de cinase intrínseca, outros fatores de crescimento podem enviar sinais através de uma das diversas outras vias exibidas na Figura 1-11.

Tabela 1-1

Fatores de Crescimento Envolvidos na Regeneração e no Reparo

Fator de Crescimento	Fontes	Funções
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Macrófagos ativados, glândulas salivares, ceratinócitos e muitas outras células	Mitogênica para os ceratinócitos e fibroblastos; estimula a migração dos ceratinócitos; estimula a formação do tecido de granulação
Fator de crescimento transformante α (TGF-α)	Macrófagos ativados, ceratinócitos e muitos outros tipos de células	Estimula a proliferação de hepatócitos e de muitas outras células epiteliais
Fator de crescimento de hepatócitos (HGF) (fator dispersante)	Fibroblastos, células-tronco do fígado, células endoteliais	Ativa a proliferação de hepatócitos e outras células epiteliais; aumenta a motilidade celular
Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)	Células mesenquimais	Estimula a proliferação das células endoteliais; aumenta a permeabilidade vascular
Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos, células endoteliais, células musculares lisas, ceratinócitos	Quimiotáticas para neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e células do músculo liso; ativa e estimula a proliferação de fibroblastos, células endoteliais e outras células; estimula a síntese de proteínas da MEC
Fatores de crescimento dos fibroblastos (FGFs), incluindo os ácidos (FGF-1) e básicos (FGF-2)	Macrófagos, mastócitos, células endoteliais e muitos outros tipos de células	Quimiotática e mitogênica para fibroblastos; estimula a angiogênese e a síntese de proteínas da MEC
Fator de crescimento transformante β (TGF-β)	Plaquetas, linfócitos T, macrófagos, células endoteliais, ceratinócitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotáticos de leucócitos e fibroblastos; estimula a síntese de proteínas da MEC; suprime a inflamação aguda
Fator de crescimento de ceratinócitos (KGF) (i.e., FGF-7)	Fibroblastos	Estimula migração, proliferação e diferenciação dos ceratinócitos

MEC, Matriz Extracelular

Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) e Fator de Crescimento Transformante α (TGF-α)

Ambos os fatores pertencem à família EGF e ligam-se aos mesmos receptores, o que explica por que compartilham tantas atividades biológicas. O EGF e o TGF-*α* são produzidos por macrófagos e por uma variedade de células epiteliais, mostrando-se mitogênicos para hepatócitos, fibroblastos e diversas células epiteliais. A "família de receptores EGF" inclui quatro receptores de membrana com atividade de tirosina-cinase intrínseca; o mais bem-caracterizado é o EGFR1, também conhecido como ERB-B1, ou apenas EGFR. Mutações e/ou amplificação do EGFR1 ocorrem com frequência em certo número de cânceres, incluindo os de pulmão, cabeça e pescoço, mama e cérebro. O receptor do *ERB-B2* (também conhecido como *HER2*) é superexpresso em um subconjunto de cânceres da mama. Muitos desses receptores foram terapeuticamente bloqueados, com sucesso, por anticorpos e pequenas moléculas antagonistas.

Fator de Crescimento do Hepatócito (HGF)

O fator de crescimento do hepatócito (HGF, também conhecido como *scatter factor* – fator 'dispersante') possui efeitos mitogênicos em hepatócitos e na maioria das células epiteliais, incluindo as biliares, pulmonares, renais, mamárias e epidérmicas. O HGF atua como um *morfogênio* no desenvolvimento embrionário (ou seja, influencia o padrão de diferenciação do tecido), promove a migração de células (daí sua designação como *fator 'dispersante'*) e estimula a sobrevivência dos hepatócitos. O HGF é produzido por fibroblastos e pela maioria das células mesenquimais, bem como pelas células endoteliais e células do fígado não hepatocitárias. É sintetizado como um precursor inativo (pró-HGF) que é proteoliticamente ativado por serina-proteases liberadas nos locais da lesão. O MET é o receptor do HGF, possui atividades de tirosina-cinase intrínseca e é frequentemente superexpresso ou mutante em neoplasias, especialmente os carcinomas renais e os carcinomas papilares da tireoide. Em consequência, os inibidores de MET podem ser de valor na terapia contra o câncer.

Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta

O fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF) é uma família de diversas proteínas intimamente relacionadas, cada qual constituída por duas cadeias (designadas por pares de letras). Três isoformas de PDGF (AA, AB e BB) são constitutivamente ativas; o PDGF-CC e o PDGF-DD precisam ser ativados por clivagem proteolítica. O PDGF é armazenado em grânulos das plaquetas e liberado mediante ativação plaquetária. Embora, originalmente, seja isolado a partir das plaquetas (daí o seu nome), também é produzido por muitas

outras células, incluindo macrófagos ativados, endotélio, células musculares lisas e diversos tumores. Todas as isoformas de PDGF exercem seus efeitos através da ligação a dois receptores de superfície celular (PDGFR α e β), e ambas possuem atividade de tirosina-cinase intrínseca. O PDGF estimula a proliferação de fibroblastos, células endoteliais e células musculares lisas, a síntese de matriz extracelular, e é quimiotático para essas células (e para as células inflamatórias), promovendo o recrutamento de células dentro de áreas de lesão tecidual e inflamação.

Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

Os fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGFs) – VEGF-A, B, C, e D, e o PIGF (fator de crescimento placentário) – são uma família de proteínas homodiméricas. O VEGF-A, em geral conhecido apenas como VEGF, é o principal fator *angiogênico* (induzindo o desenvolvimento de vasos sanguíneos) após lesões e em tumores. Em comparação, o VEGF-B e o PIGF estão envolvidos no desenvolvimento de vasos embrionários, enquanto os VEGF-C e D estimulam tanto a angiogênese quanto o desenvolvimento de linfáticos (*linfoangiogênese*). Os VEGFs também estão envolvidos na manutenção do endotélio normal do adulto (ou seja, não estão envolvidos apenas na angiogênese), com expressão mais intensa nas células epiteliais adjacentes aos epitélios fenestrados (p. ex., podócitos no rim, epitélio pigmentado da retina e plexo coroide no cérebro). O VEGF estimula a angiogênese através da promoção da migração das células endoteliais, além de proliferação (brotamento capilar) e formação da luz vascular. Os VEGFs também provocam dilatação vascular e aumento da permeabilidade vascular. Como é possível prever, a hipóxia é o mais importante indutor da produção do VEGF, através de vias que envolvem o fator induzido por hipóxia (HIF-1) intracelular. Outros indutores do VEGF – produzidos nos locais de inflamação ou restauração de feridas – incluem PDGF e TGF-α.

Os VEGFs se ligam a uma família de tirosina-cinases receptoras (VEGFR-1, -2, e -3); o VEGFR-2 é intensamente expresso no endotélio e é o mais importante para a angiogênese. Anticorpos contra o VEGF são aprovados para o tratamento de diversos tumores, como câncer de cólon e de rim, já que precisam da angiogênese para crescer e se disseminar. Os anticorpos anti-VEGF também estão sendo utilizados para diversas doenças oftalmológicas, incluindo degeneração macular relacionada à idade "úmida" (AMD é um distúrbio da angiogênese e da permeabilidade vascular inapropriadas que causa cegueira, com início na idade adulta); angiogênese associada à retinopatia da prematuridade; e os vasos permeáveis que causam o edema macular dos diabéticos. Por fim, o aumento dos níveis de versões solúveis do VEGFR-1 (s-FLT-1) em mulheres grávidas provoca pré- eclâmpsia (hipertensão e proteinúria) ao "sorver" o VEGF livre necessário para manter o endotélio normal.

Fator de Crescimento do Fibroblasto

O fator de crescimento do fibroblasto (FGF) é uma família de fatores de crescimento com mais de vinte membros. O FGF ácido (aFGF ou FGF-1) e o FGF básico (bFGF ou FGF-2) são os mais bem-caracterizados; o FGF-7 também é conhecido como fator de crescimento do ceratinócito (KGF). Os FGFs liberados se associam ao heparansulfato na matriz extracelular, que, assim, funciona como um reservatório para fatores inativos que podem ser subsequentemente ativados através de proteólise (p. ex., em locais de cicatrização de feridas). Os FGFs transduzem sinais através de quatro receptores tirosina-cinase (FGFR 1-4). Os FGFs contribuem para processos de restauração de feridas, hematopoiese e desenvolvimento. O bFGF também reúne todas as atividades necessárias à angiogênese.

Fator de Crescimento Transformante β

O TGF-β, que é distinto do TGF-α, possui três isoformas (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3), cada qual pertencendo a uma família de cerca de trinta membros, que inclui proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), ativinas, inibinas e substancia inibidora mülleriana. O TGF β1 é o mais amplamente distribuído, sendo comumente conhecido como TGF-β. Trata-se de uma proteína homodimérica, produzida por uma variedade de tipos celulares, incluindo plaquetas, células endoteliais e células inflamatórias mononucleares; o TGF-β é secretado como um precursor que precisa de proteólise para produzir a proteína biologicamente ativa. Existem dois receptores de TGF-β (tipos I e II), ambos com atividade da treonina/serina-cinase, que estimulam a fosforilação de diversos fatores de transcrição citoplasmática adiante, denominados *Smads*. Esses Smads fosforilados formam heterodímeros com Smad 4, permitindo sua translocação para o núcleo e a associação com outras proteínas de ligação ao DNA, ativando ou inibindo a transcrição de genes. O TGF-β apresenta efeitos múltiplos e frequentemente opostos,

dependendo do tecido-alvo e dos sinais concomitantes. Agentes com tamanha multiplicidade de efeitos são chamados *pleiotrópicos*. Devido à desconcertante diversidade dos efeitos do TGF-β (ver adiante), diz-se que esse fator de crescimento é "pleiotrópico demais". No entanto, basicamente, o TGF-β coordena a formação de cicatrizes e freia a inflamação que acompanha a restauração das feridas.

- O TGF-β estimula a produção de colágeno, fibronectina e proteoglicanos, inibindo a degradação do colágeno, por diminuir a atividade das metaloproteinases da matriz (MMP) e por aumentar a atividade dos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs; discutidos mais adiante). O TGF-β está envolvido não apenas na formação de cicatrizes após traumas, mas também na fibrose de pulmão, fígado e rins, em situações de inflamação crônica.
- O TGF-β é uma citocina anti-inflamatória que serve para limitar e encerrar as respostas inflamatórias, através da proliferação de linfócitos e da atividade de outros leucócitos. Os modelos animais com ausência de TGF-β fazem inflamação persistente e difusa.

Interação com a Matriz Extracelular

A matriz extracelular (MEC) é uma rede de proteínas intersticiais que constituem uma proporção significativa de qualquer tecido. **Interações celulares com a MEC são essenciais ao desenvolvimento e à restauração teciduais, bem como para manter normal a arquitetura dos tecidos** (Fig. 1-12). Muito mais do que um simples "preenchedor de espaço" ao redor das células, a MEC exerce diversas funções-chave:

FIGURA 1-12 Sinalização celular mediada por fatores de crescimento e interações com a matriz extracelular (MEC). As integrinas de superfície celular interagem com o citoesqueleto em complexos de adesão focal (proteínas agregadas que incluem vinculina, α-actinina e talina; Fig. 1-16C). Isso pode iniciar a produção de mensageiros intracelulares ou transduzir diretamente sinais para o núcleo. Receptores da superfície celular para fatores de crescimento podem ativar as vias de transdução de sinal que se sobrepõem às mediadas através de integrinas. Os sinais dos componentes da MEC e fatores de crescimento podem ser integrados pelas células para produzir determinada resposta, incluindo alterações na proliferação, locomoção e/ou diferenciação.

- *Suporte mecânico* para ancoragem e migração celular, além de manutenção da polaridade celular.
- *Controle da proliferação celular* pela exposição e a interação dos fatores de crescimento e de sinalização através de receptores celulares da família das integrinas. Conforme já discutido, a MEC fornece um reservatório para diversos fatores de crescimento latentes, os quais podem ser ativados dentro de focos de lesão ou inflamação.
- *Esqueleto*[4] *para a renovação tecidual*. Como a manutenção da estrutura normal dos tecidos requer uma membrana basal ou um arcabouço de estroma, a integridade da membrana basal ou do estroma das células parenquimatosas é essencial para a regeneração organizada dos tecidos. Dessa forma, a destruição da MEC resulta em regeneração e reparo teciduais defeituosos, como ocorre no desenvolvimento da cirrose hepática que se segue à lesão hepatocelular com colapso do estroma hepático.
- *Estabelecimento de microambientes teciduais*. A membrana basal funciona como uma espécie de fronteira entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente; não apenas fornece suporte ao epitélio, como também é funcional. Por exemplo, no rim, ela integra o aparelho de filtração glomerular.

A MEC está em constante remodelamento; sua síntese e degradação acompanham a morfogênese, a regeneração e a reparação dos tecidos, a fibrose crônica e a invasão e metástase de tumores. O conhecimento mais

profundo da estrutura e das funções da MEC tem levado a muitas tentativas recentes de se criarem “órgãos artificiais” através do crescimento do epitélio em diversos substratos da MEC. Essa é uma abordagem viável para a substituição de tecidos e órgãos danificados.

A MEC ocorre em duas formas básicas: matriz intersticial e membrana basal (Fig. 1-13).

FIGURA 1-13 Principais componentes da matriz extracelular (MEC), incluindo colágenos, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas. Tanto as células epiteliais como as mesenquimais (p. ex., fibroblastos) interagem com a MEC através das integrinas. As membranas basais e a MEC intersticial possuem diferentes estruturas e composições gerais, embora alguns componentes estejam presentes em ambas. Por simplificação, muitos componentes da MEC (p. ex., elastina, fibrilina, hialuronana e sindecano) não foram incluídos.

- A *matriz intersticial* está presente nos espaços entre as células no tecido conjuntivo, e entre o epitélio parenquimatoso e as estruturas de suporte vasculares e de musculatura lisa subjacentes. A matriz intersticial é sintetizada pelas células mesenquimais (p. ex., fibroblastos), formando um gel relativamente amorfo tridimensional. Seus principais componentes são colágenos não fibrilares e fibrilares, bem como fibronectina, elastina, proteoglicanos, hialuronatos e outros constituintes (ver adiante).
- *Membrana basal*. A organização aparentemente aleatória de matriz intersticial dos tecidos conjuntivos torna-se altamente organizada em torno das células epiteliais, endoteliais e musculares lisas, formando a membrana basal especializada. A membrana basal é sintetizada por contribuições tanto do epitélio sobrejacente como das células mesenquimais subjacentes, formando uma malha plana e delgada, semelhante a uma “tela de galinheiro” (embora rotulada como *membrana*, ela é bastante porosa). Os principais componentes são o colágeno não fibrilar amorfo tipo IV e a laminina.

Componentes da Matriz Extracelular

Os componentes da MEC pertencem a três grupos de proteínas (Fig. 1-14):

FIGURA 1-14 Componentes da matriz extracelular (MEC). **A,** Estruturas do colágeno fibrilar e dos tecidos elásticos. Devido às numerosas ligações laterais cruzadas das fibrilas cilíndricas, paralelamente dispostas (através da atividade da lisil-oxidase), as fibras de colágeno apresentam grande força tênsil, mas não muita elasticidade. A elastina também é intensamente interligada pela atividade da lisil-oxidase, mas difere do colágeno porque possui grandes segmentos hidrofóbicos que formam uma configuração globular densa, em repouso. Conforme o estiramento é aplicado, os domínios hidrofóbicos são puxados e abertos, mas as ligações cruzadas mantêm o tecido intacto; cessada a força de estiramento, os domínios hidrófobos das proteínas tornam a se dobrar. **B,** Estrutura dos proteoglicanos. Os açúcares sulfatados muito eletronegativos sobre as "cerdas" dos proteoglicanos recrutam sódio e água para formar uma matriz viscosa e compressível. **C,** Regulação da atividade do fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF, FGF-2) pela MEC e por proteoglicanos celulares. O heparansulfato liga o bFGF secretado na MEC. O sindecano é um proteoglicano da superfície da célula com uma proteína central transmembrana e cadeias laterais de glicosaminoglicanos extracelulares que podem ligar-se ao bFGF, possuindo uma cauda citoplasmática que interage com o citoesqueleto da actina intracelular. Cadeias laterais do sindecano se ligam ao bFGF libertado a partir da MEC danificada, facilitando, dessa forma, a interação concentrada com receptores da superfície celular.

- *Proteínas estruturais fibrosas*, como os colágenos e as elastinas, que conferem força tênsil e elasticidade.
- *Coloides hidratados*, como proteoglicanos e hialuronana (ou ácido hialurônico), que oferecem resistência à compressão e à lubrificação.
- *Glicoproteínas adesivas*, que conectam os elementos da MEC entre si e com as células.

Colágenos

Colágenos são tipicamente compostos por três cadeias polipeptídicas separadas, entrelaçadas em uma hélice tripla em forma de corda (Fig. 1-15). Cerca de trinta tipos de colágeno já foram identificados, alguns exclusivos para determinadas células e tecidos.

FIGURA 1-15 Via biossintética do colágeno. As cadeias α que formam uma molécula de colágeno fibrilar são sintetizadas como precursoras pró-cadeias α, com grandes regiões polipeptídicas globulares flanqueando o domínio de tripla hélice central. Após a hidroxilação de prolina e lisina e a glicosilação da lisina dentro do retículo endoplasmático, três cadeias de procolágeno alinham-se para formar uma hélice tripla. Para todos os colágenos fibrilares, o propeptídeo C é completamente removido pela atividade de endoproteinases após a secreção, e os domínios semelhantes a um eixo helicoidal tripla resultantes polimerizam-se em um arranjo escalonado fibrilar. Após a secreção, o colágeno alcança estabilidade lateral através das ligações cruzadas das fibrilas do colágeno envolvendo a lisil-oxidase e os resíduos anteriormente hidroxilados. Defeitos na sequência primária, no processamento de procolágeno pelas endopeptidases, na hidroxilação ou em sua ligação cruzada podem produzir tecidos conjuntivos fracos. Os tecidos específicos afetados (p. ex., vasos sanguíneos, pele, osso, ligamentos) por tais distúrbios variam conforme o tipo de colágeno predominante naquele tecido.

- Alguns tipos de colágeno (p. ex., colágenos tipos I, II, III, V) formam fibrilas lineares estabilizadas por ligações de hidrogênio entre as cadeias; esses *colágenos fibrilares* formam a parte principal do tecido conjuntivo em estruturas como osso, tendão, cartilagem, vasos sanguíneos e pele, bem como restauram feridas e, em particular, atuam no processo de cicatrização. A força tênsil dos colágenos fibrilares se deve à ligação cruzada lateral das hélices triplas, formada por ligações covalentes promovidas pela atividade da lisil-oxidase. Como esse processo é dependente da vitamina C, crianças com deficiência de ascorbato apresentam deformidades esqueléticas, enquanto pessoas de qualquer idade com deficiência de vitamina C sangram com facilidade devido à frágil membrana basal da parede vascular e apresentam dificuldade no processo de cicatrização. Defeitos genéticos nos colágenos causam doenças como *osteogênese imperfeita* e certas formas da *síndrome de Ehlers-Danlos* (Cap. 5).
- Colágenos *não fibrilares* contribuem para a estrutura das membranas basais (colágeno tipo IV); ajudam a regular os diâmetros das fibrilas de colágeno ou interações colágeno-colágeno através do chamado colágeno associado à fibrila com hélices triplas interrompidas (FACITs, como o colágeno tipo IX na cartilagem); ou fornecem fibrilas de ancoragem à membrana basal sob o epitélio escamoso estratificado (colágeno tipo VII).

Elastina

A capacidade elástica que os tecidos possuem de recuperar sua forma após uma deformação física é conferida pela elastina (Fig. 1-14). Isso é especialmente importante nas valvas cardíacas e nos grandes vasos sanguíneos (os

quais devem acomodar o fluxo pulsátil recorrente), assim como no útero, na pele e nos ligamentos. Morfologicamente, as fibras elásticas consistem de um núcleo central de elastina associado a uma malha entrecruzada composta de fibrilina. Esta última relação explica, parcialmente, por que defeitos na síntese da fibrilina resultam em anormalidades esqueléticas e no enfraquecimento da parede da aorta em indivíduos com síndrome de Marfan (Cap. 5).

Proteoglicanos e hialuronana (Fig. 1-14)

Os proteoglicanos formam um gel altamente hidratado compressível que oferece resistência às forças de compressão; na cartilagem articular, os proteoglicanos também proporcionam uma camada de lubrificação entre as superfícies ósseas adjacentes. Os proteoglicanos consistem de polissacarídeos longos, denominados *glicosaminoglicanos* (alguns exemplos são o sulfato de queratana e o sulfato de condroitina), unidos a uma proteína central; estas, em seguida, são ligadas a um longo polímero de ácido hialurônico chamado de *hialuronano*, de uma forma que lembra as cerdas de uma escova de tubos de ensaio. A natureza altamente eletronegativa dos açúcares sulfatados densamente reunidos atrai os cátions (em especial, o sódio), os quais, por sua vez, atraem osmoticamente água; o resultado é uma matriz gelatinosa e viscosa. Além de suportar a compressibilidade dos tecidos, os proteoglicanos também atuam como reservatórios para fatores de crescimento secretados dentro da MEC (p. ex., FGF e HGF). Alguns proteoglicanos são proteínas integrais da membrana celular, que desempenham funções na proliferação, migração e adesão de células, por exemplo, através da interação com os fatores de crescimento e quimiocinas e proporcionando altas concentrações locais desses mediadores (Fig. 1-14).

Glicoproteínas adesivas e receptores de adesão são moléculas estruturalmente diversas, variavelmente envolvidas na adesão célula-célula, ligação de células à MEC e interações entre os componentes da MEC (Fig. 1-16). Glicoproteínas adesivas típicas são a *fibronectina* (um dos principais componentes da MEC intersticial) e a *laminina* (um dos principais constituintes da membrana basal). As *integrinas* são representantes dos receptores de adesão, também conhecidas como moléculas de adesão celular (CAMs); as CAMs também incluem munoglobulinas, caderinas e selectinas.

FIGURA 1-16 Interações entre células e matriz extracelular (MEC): glicoproteínas adesivas e sinalização por integrinas. **A,** A *fibronectina* consiste de um dímero unido por pontes dissulfeto, com vários domínios distintos que permitem a ligação à MEC e às integrinas, estas últimas através de segmentos de arginina-glicina-aspartato (RGD). **B,** A molécula cruciforme da *laminina* é um dos principais componentes das membranas basais; sua estrutura com múltiplos domínios permite interação com o colágeno tipo IV, outros componentes da MEC e receptores da superfície celular. **C,** Integrinas e eventos de sinalização mediados pela integrina em complexos de adesão focal. Cada receptor de integrina heterodimérica α-β é um dímero transmembrana que liga a MEC ao citoesqueleto intracelular. Também está relacionado a um complexo de moléculas de ligação (p. ex., vinculina e talina) que pode recrutar e ativar cinases que, eventualmente, desencadeiam cascatas de sinalização a jusante.

- A *fibronectina* é um grande (450 kDa) heterodímero ligado por pontes dissulfeto que existe nas formas tecidual e plasmática; é sintetizada por uma variedade de células, incluindo fibroblastos, monócitos e endotélio. A fibronectina possui domínios específicos que podem ligar-se a diferentes componentes da MEC (p. ex., colágeno, fibrina, heparina e proteoglicanos), bem como às integrinas (Fig. 1-16). Na restauração de feridas, a fibronectina tecidual e plasmática fornece a estrutura para a deposição subsequente da MEC, angiogênese e reepitelização.
- A *laminina* é a glicoproteína mais abundante na membrana basal. Trata-se de um heterotrímero cruciforme de 820 kDa que conecta as células aos componentes da MEC subjacente, como o colágeno tipo IV e o heparansulfato (Fig. 1-16). Além de mediar a aderência à membrana basal, a laminina também pode modular a proliferação, a diferenciação e a motilidade celulares.
- As *integrinas* são uma grande família de glicoproteínas heterodiméricas transmembrana (compostas de *α*- e β-subunidades) que permitem a adesão das células aos constituintes da MEC, como fibronectina e laminina, ligando funcional e estruturalmente o citoesqueleto intracelular ao mundo exterior. As integrinas na superfície dos leucócitos também são essenciais para mediar a adesão forte e a transmigração (ou diapedese, NR) através do endotélio nos locais de inflamação (Cap. 3), e desempenham papel crítico na agregação plaquetária (Cap. 4). As integrinas aderem aos componentes da MEC através de um determinante tripeptídico de arginina-glicina-aspartato (cuja abreviatura é RGD). Além de proporcionar a aderência focal aos substratos subjacentes, a ligação através dos receptores de integrina também pode desencadear a sinalização em cascatas, influenciando a locomoção, a proliferação, a forma e a diferenciação celulares (Fig. 1-16).

Manutenção das Populações Celulares

Proliferação e Ciclo Celular

A proliferação celular é fundamental para o desenvolvimento, a manutenção do equilíbrio homeostático dos tecidos e a substituição de células mortas ou danificadas. Os elementos fundamentais da proliferação celular são a replicação precisa do DNA, acompanhada da síntese coordenada de todos os outros constituintes celulares, seguida pela partilha igual de DNA e de outros constituintes celulares (p. ex., as organelas) para as células-filhas, através de mitose e citocinese.

A sequência de eventos que resulta na divisão celular é chamada de *ciclo celular*; consiste nas fases: G1 (*crescimento* pré-sintese), S (*síntese* de DNA), G2 (*crescimento* pré-miótico) e M (*mitótica*) (Fig. 1-17). As células quiescentes (estáveis) que não estão ativamente ciclando estão em G_0. As células podem entrar na fase G1 a partir do pool de células quiescentes ou após o término de uma rodada de mitose, no caso das células em contínua replicação. Cada etapa exige a conclusão da etapa anterior, bem como a ativação dos fatores necessários (ver adiante); a não fidelidade na replicação do DNA, ou a deficiência de um cofator resulta na parada em diversos pontos de transição.

FIGURA 1-17 Pontos de referência do ciclo celular. A figura mostra as fases do ciclo celular (G_0, G_1, G_2, S, e M), a localização do ponto de restrição G_1 e os pontos de fiscalização (*checkpoints*) do ciclo celular G_1/S e G_2/M. As células de tecidos lábeis, como a epiderme e o trato GI, podem ciclar continuamente; células estáveis, como os hepatócitos, são quiescentes, mas podem entrar no ciclo celular; células permanentes, como neurônios e miócitos cardíacos, perdem a capacidade de proliferar. (Modificado de Pollard TD, Earnshaw WC: Cell Biology. Filadélfia, Saunders, 2002.)

O ciclo celular é regulado por ativadores e inibidores. A progressão do ciclo celular é conduzida por proteínas denominadas *ciclinas* – nomeadas assim por causa da natureza cíclica de sua produção e degradação – e enzimas associadas às ciclinas chamadas de *cinases dependentes de ciclina* (CDKs) (Fig. 1-18). As CDKs adquirem a capacidade de fosforilar substratos proteicos (i.e., a atividade de cinase) através da formação de complexos com as ciclinas correspondentes. Transitoriamente, o aumento da síntese de determinada ciclina resulta em aumento da atividade de cinase da correspondente CDK parceira de ligação; quando a CDK completa seu ciclo de fosforilação, a ciclina associada é degradada e a atividade da CDK termina. Assim, quando os níveis de ciclina sobem e descem, a atividade das CDKs associadas aumenta e diminui, respectivamente.

FIGURA 1-18 A função das ciclinas, cinases dependentes de ciclina (CDKs) e dos inibidores de CDK na regulação do ciclo celular. As *setas azuis sobrepostas* representam as fases do ciclo celular durante as quais os complexos específicos de ciclina-CDK estão ativos. Conforme ilustrado, a ciclina D-CDK4, a ciclina D-CDK6 e a ciclina E-CDK2 regulam a transição de G1 para S através da fosforilação da proteína Rb (pRb). A ciclina A-CDK2 e a ciclina A-CDK1 são ativas na fase S. A ciclina B-CDK1 é essencial para a transição de G2 para M. Duas famílias de inibidores de CDK podem bloquear a atividade e a progressão de CDKs através do ciclo celular. Os chamados inibidores INK4, compostos por p16, p15, p18, e p19, atuam sobre a ciclina D-CDK4 e a ciclina D-CDK6. A outra família de três inibidores, p21, p27, e p57, pode inibir todas as CDKs.

Mais de 15 ciclinas foram identificadas; as ciclinas D, E, A e B aparecem sequencialmente durante o ciclo celular e ligam-se a uma ou mais CDKs. Dessa forma, o ciclo celular pode ser comparado a uma espécie de corrida de revezamento, em que cada trecho é regulado por um diferente conjunto de ciclinas: assim que uma coleção de ciclinas deixa a pista, o próximo conjunto assume.

Integrados ao ciclo celular, existem mecanismos de vigilância preparados para detectar danos ao DNA ou aos cromossomos. Esses pontos de fiscalização de controle de qualidade (*checkpoints*) garantem que as células com imperfeição genética não completem a replicação. Assim, o checkpoint G1-S monitora a integridade do DNA antes de a célula comprometer irreversivelmente seus recursos na replicação do DNA. Mais tarde, no ciclo celular,

o ponto de restrição de G2-M garante que houve a replicação genética correta antes de a célula realmente se dividir. Quando as células detectam irregularidades no DNA, a ativação dos checkpoints retarda a progressão do ciclo celular e ativa os mecanismos de reparo do DNA. Se o dano genético é grave demais para ser reparado, as células entrarão em apoptose; por outro lado, elas podem entrar em um estado de não replicação chamado de *senescência* – principalmente através de mecanismos dependentes do p53 (ver adiante).

Obrigar o ciclo celular a obedecer à fiscalização é o trabalho dos *inibidores de CDK* (*CDKIs*); eles fazem isso através da modulação da atividade do complexo CDK-ciclina. Existem várias CDKIs diferentes:

- Uma família – composta por três proteínas chamadas de *p21* (CDKN1A), *p27* (CDKN1B) e *p57* (CDKN1C) – inibe amplamente várias CDKs.
- A outra família de proteínas da CDKI possui efeitos seletivos sobre a ciclina-CDK4 e a ciclina-CDK6; essas proteínas são chamadas de *p15* (CDKN2B), *p16* (CDKN2A), *p18* (CDKN2C), e *p19* (CDKN2D).

As proteínas de fiscalização CDKIs defeituosas permitem que células com DNA danificado se dividam, resultando em células-filhas mutantes com potencial para desenvolver tumores malignos.

Um aspecto igualmente importante do crescimento e da divisão celulares é a biossíntese de outros componentes celulares necessários à produção de duas células-filhas, tais como as membranas e organelas. Ao mesmo tempo que a sinalização do receptor do fator de crescimento estimula a progressão do ciclo celular, também ativa os eventos que promovem alterações no metabolismo celular que suportam o crescimento. O principal deles é o efeito Warburg, mencionado anteriormente, que é marcado pelo aumento da captação celular de glicose e glutamina, aumento da glicólise e, não intuitivamente, diminuição da fosforilação oxidativa. Essas mudanças tornam-se fixadas em células cancerosas e são discutidas em maiores detalhes no Capítulo 7.

Células-tronco

Durante o desenvolvimento, as células-tronco dão origem a todos os diversos tecidos diferenciados; no organismo adulto, substituem células danificadas e mantêm as populações celulares dos tecidos enquanto as células individuais dentro deles sofrem senescência replicativa devido ao desgaste dos telômeros (descrito no Capítulo 2). Existe um equilíbrio homeostático entre replicação, autorrenovação e diferenciação das células-tronco e morte das células maduras totalmente diferenciadas (Fig. 1-19). A relação dinâmica entre as células-tronco e o parênquima totalmente diferenciado é particularmente evidente no epitélio, em contínua divisão, da pele. Nele, as células-tronco da camada basal do epitélio diferenciam-se progressivamente à medida que migram para as camadas superiores do epitélio, antes de morrerem e serem descamadas.

FIGURA 1-19 Mecanismos reguladores de populações celulares. A quantidade de células pode ser alterada por taxas aumentadas ou diminuídas de entrada de células-tronco, morte celular por apoptose ou mudanças nas taxas de proliferação ou diferenciação. (Modificado de McCarthy NJ, *et al.*: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. *Cancer Metastasis Rev* 11:157, 1992.)

As células-tronco apresentam duas propriedades importantes:

- A *autorrenovação*, que permite que as células-tronco mantenham seu quantitativo.
- A *divisão assimétrica*, na qual uma célula-filha entra na via de diferenciação, dando origem a células maduras, enquanto a outra permanece indiferenciada e mantém sua capacidade de autorrenovação.

Embora, na literatura científica, haja tendência à classificação das células-tronco em diversos subconjuntos diferentes, fundamentalmente existem apenas duas variedades:

- As *células-tronco embrionárias* (*ES cells,* aqui traduzido como CTE) são as mais indiferenciadas. Elas estão presentes na massa celular interna do blastocisto, têm capacidade de renovação celular praticamente ilimitada e podem dar origem a todos os tipos de células do corpo; por essa razão, são chamadas de *totipotentes* (Fig. 1-20). Enquanto as CTE podem ser mantidas por longos períodos sem diferenciação, elas podem ser induzidas, sob condições apropriadas de cultivo, a formar células especializadas de todas as três camadas germinativas embrionárias, incluindo neurônios, células musculares cardíacas, hepatócitos e células das ilhotas pancreáticas.

FIGURA 1-20 Células-tronco embrionárias. O zigoto, formado pela união do espermatozoide e do óvulo, se divide para formar o blastocisto e, por sua vez, a massa celular interna do blastocisto gera o embrião. As células pluripotentes da massa celular interna, conhecidas como células-tronco embrionárias (ES cells), podem ser induzidas a se diferenciar em células de múltiplas linhagens. No embrião, as células-tronco pluripotentes podem dividir-se assimetricamente, tanto fornecendo um reservatório estável de células-tronco embrionárias como gerando populações celulares que exibem capacidade de desenvolvimento cada vez mais restrita, gerando, eventualmente, células-tronco comprometidas apenas com linhagens específicas. As células-tronco embrionárias podem ser cultivadas *in vitro* e ser induzidas a originar células de todas as três linhagens.

- As *células-tronco teciduais* (também chamadas de *células-tronco adultas*) encontram-se em íntima associação com as células diferenciadas de determinado tecido. Em geral, elas são protegidas dentro de microambientes do tecido especializado chamados de *nichos de células-tronco*. Tais nichos têm sido demonstrados em muitos órgãos – incluindo cérebro, onde as células-tronco neurais habitam a zona subventricular e o giro denteado. As células-tronco da pele podem ser encontradas na região bulbar dos folículos pilosos e as da córnea, no limbo. Fatores solúveis e outras células dentro dos nichos mantêm as células-tronco quiescentes até haver necessidade de expansão e diferenciação do reservatório precursor (Fig. 1-21). As células-tronco adultas possuem um repertório limitado de células diferenciadas que podem ser geradas a partir delas. Dessa forma, ainda que as células-tronco adultas possam manter os tecidos com taxa de renovação elevada (pele e trato gastrointestinal) ou baixa (coração e cérebro), em qualquer tecido, geralmente só podem produzir células que são constituintes normais daquele tecido.

FIGURA 1-21 Nichos de células-tronco em vários tecidos. **A,** As células-tronco da pele encontram-se na zona bulbar dos folículos pilosos, nas glândulas sebáceas e na camada inferior da epiderme. **B,** Células-tronco do intestino delgado se situam perto da base da cripta, acima das células de Paneth. **C,** Células-tronco do fígado (*células ovais*) estão localizadas nos canais de Hering (*seta grossa*), estruturas que ligam os dúctulos biliares (*seta fina*) aos hepatócitos parenquimatosos. Células dos dúctulos biliares e canais de Hering estão marcadas aqui com uma técnica de imunoistoquímica para citoqueratina 7. (**C**, Cortesia de Tania Roskams, MD, University of Leuven, Bélgica.)

As células-tronco teciduais mais amplamente estudadas são as hematopoiéticas, as quais continuamente repõem todos os elementos celulares do sangue, à medida que são consumidos. As células-tronco hematopoiéticas são isoladas diretamente da medula óssea, bem como a partir do sangue periférico após a administração de certos fatores de estimulação das colônias (CSF), que induzem a sua liberação a partir de nichos na medula óssea. Embora raramente, as células-tronco hematopoiéticas podem ser purificadas até a sua completa homogeneidade, com base nos marcadores da superfície celular e na capacidade de dar origem a linhagens de células sanguíneas. Clinicamente, essas células-tronco podem ser utilizadas para repovoar medulas depletadas após a quimioterapia (p. ex., devido à leucemia) ou para fornecer precursores normais para corrigir diversos defeitos nas células sanguíneas (p. ex., anemia falciforme, Cap. 14).

Além das células-tronco hematopoiéticas, a medula óssea (e, notavelmente, outros tecidos, como, por exemplo, o tecido adiposo) também contém uma população de *células-tronco mesenquimais*. Trata-se de células multipotentes que podem diferenciar-se em uma variedade de células estromáticas, incluindo condrócitos (cartilagem), osteócitos (osso), adipócitos (tecido adiposo) e miócitos (músculo). Como essas células podem proliferar até grandes números e também gerar um microambiente imunossupressor local (evitando, assim, potencialmente a rejeição), representam uma forma prática de fabricar o arcabouço celular estromático para a regeneração tecidual.

Medicina Regenerativa

A capacidade de identificar, isolar, expandir e transplantar as células-tronco fez nascer o novo campo da Medicina Regenerativa. Em tese, a progênie diferenciada das CTEs ou das células-tronco adultas pode ser utilizada para repovoar tecidos lesados ou para construir órgãos inteiros para substituição. Em particular, há considerável expectativa sobre as oportunidades terapêuticas de restauração de tecidos que sofreram lesão e que apresentam baixa capacidade de regeneração intrínseca, como o miocárdio após um infarto do miocárdio ou os neurônios após um infarto cerebral. Infelizmente, apesar da melhoria em nossa capacidade de purificar e expandir populações de células-tronco, grande parte do entusiasmo inicial diminuiu por causa de dificuldades encontradas na introdução e na *integração funcional* das células substituídas nos locais de lesão.

Outro problema potencial é a imunogenicidade da maior parte das células-tronco; embora as células mesenquimais sejam fracamente imunogênicas, a maioria das outras células-tronco adultas e as CTEs (retiradas de blastocistos fertilizados) expressam moléculas de histocompatibilidade (HLA) do espermatozoide e do óvulo dos doadores que provocam rejeição imunológica no hospedeiro (Cap. 6). Portanto, tem-se despendido esforço considerável para gerar células totipotenciais como as CTEs, mas originadas do paciente no qual serão implantadas. Para realizar isso, alguns genes foram identificados, e seus produtos podem reprogramar células

somáticas para atingir a "potencialidade" das CTEs. Quando tais genes são introduzidos em células totalmente diferenciadas (p. ex., fibroblastos), são geradas as *células-tronco pluripotentes induzidas* (*iPS cells*) (Fig. 1-22). Assim, essas células são derivadas do paciente, e sua progênie diferenciada (p. ex., células β-secretoras de insulina em um paciente com diabetes) pode ser enxertada sem provocar eventual reação de rejeição. Outro empolgante desenvolvimento recente é a edição genômica, um processo que utiliza uma nuclease denominada Cas9, originalmente identificada em procariontes, que pode ser utilizada em conjunto com RNAs-guia chamados de CRISPRs, para alterar ou corrigir seletivamente sequências de DNA, como as mutações causadoras de doenças. Embora a tecnologia das iPS cells e da Cas9 seja bastante promissora, ainda depende de comprovação se será o Santo Graal da regeneração tecidual.

FIGURA 1-22 A produção de células-tronco pluripotentes induzidas (*iPS cells*). Os genes que conferem as propriedades das células-tronco são introduzidos em células diferenciadas do paciente, dando origem a células-tronco que podem ser induzidas para se diferençar em várias linhagens. (Modificado de Hochedlinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N Engl J Med* 349:275-286, 2003.)

Considerações Finais

Este exame de tópicos selecionados em Biologia Celular servirá como base para nossas discussões posteriores de Patologia, e vamos nos remeter a ele ao longo deste livro. No entanto, os alunos deverão lembrar-se de que esse resumo é intencionalmente breve, e que mais informações sobre os fascinantes tópicos vistos aqui podem ser

facilmente encontradas em livros-texto dedicados à Biologia Molecular e Celular.

Leituras sugeridas

Genética e Epigenética

Cech, T. R., Steitz, J. A. The noncoding RNA revolution — trashing old rules to forge new ones. *Cell*. 2014; 157:77. *[Excelente revisão das regras dos RNAs não codificados.]*

Hübner, M. R., Eckersley-Maslin, M. A., Spector, D. L. Chromatin organization and transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2013; 23:89. *[Boa discussão sobre a organização do genoma e as relações estrutura-função da cromatina que regulam o tipo específico de transcrição nuclear da célula.]*

Jarovcevski, M., Akbarian, S. Epigenetic mechanisms in neurologic disease. *Nat Med*. 2012; 18:1194. *[Uma visão bem-escrita da organização genômica e da regulação da transcrição, com foco específico em doenças neurológicas.]*

Teperino, R., Lempradl, A., Pospisilik, J. A. Bridging epigenomics and complex disease: the basics. *Cell Mol Life Sci*. 2013; 70:1609. *[Uma revisão introdutória da base epigenética para doenças humanas.]*

Wang, K. C., Chang, H. Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*. 2011; 43:904. *[Excelente revisão do universo em rápida expansão das espécies não codificantes de RNA longos, com a discussão de sua forma e função, bem como papel como transdutores de sinal.]*

Manutenção Celular

Andersson, E. R. The role of endocytosis in activating and regulating signal transduction. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 69:1755. *[Visão geral de endocitose, com ênfase específica sobre o seu papel na modulação da sinalização intracelular.]*

Choi, A. M., Ryter, S. W., Levine, B. Autophagy in human health and disease. *N Eng J Med*. 2013; 368:651. *[Superavaliação dos aspectos fisiológicos e fisiopatológicos da autofagia.]*

English, A. R., Zurek, Voeltz, G. K. Peripheral ER structure and function. *Curr Opin Cell Biol*. 2009; 21:596. *[Visão geral da estrutura e da organização funcional do retículo endoplasmático e de seu relacionamento com outras organelas celulares.]*

Guillot, C., Lecuit, T. Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis. *Science*. 2013; 340:1185. *[Discussão sobre as interações celulares e a base mecânica da manutenção dos tecidos.]*

Simons, K., Sampaio, J. L. Membrane organization and lipid rafts. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 3:1. *[Revisão dos princípios gerais da arquitetura da membrana, com ênfase para sua organização.]*

Wong, E., Cuervo, A. M. Integration of clearance mechanisms: the proteasome and autophagy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2:1. *[Visão geral dos processos de degradação intracelular, com foco na eliminação de constituintes anormais.]*

Metabolismo Celular e Função Mitocondrial

Dang, C. V. Links between metabolism and cancer. *Genes Dev*. 2012; 26:877. *[Excelente revisão das funções metabólicas da mitocôndria.]*

Kushnareva, Y., Newmeyer, D. D. Bioenergetics and cell death. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1201:50. *[Resumo da permeabilização da membrana mitocondrial externa e seu papel na apoptose e bioenergética].*

Tait, S. W., Green, D. R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11:621. *[Análise do papel de mitocôndrias em vias de morte celular.]*

Ativação Celular

Deupi, X., Kobilka, B. Activation of G protein-coupled receptors. *Adv Protein Chem*. 2007; 74:137. *[Boa visão geral dos mecanismos fundamentais de ativação desses receptores.]*

Duronio, R. J., Xiong, Y. Signaling pathways that control cell proliferation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5:1. *[Excelente avaliação global de sinalização e proliferação celular.]*

Morrison, D. K. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4:1. *[Avaliação das vias de sinalização quinase ativada por mitógenos.]*

Perona, R. Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol*. 2011; 8:77. *[Atualização sobre as vias de sinalização, com ênfase na forma como tornam-se desreguladas em malignidade.]*

Manutenção das Populações Celulares

Alvarado, A. S., Yamanaka, S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity. *Cell*. 2014; 157:110.

Fuchs, E., Chen, T. A matter of life and death: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep*. 2013; 14:39. *[Avaliação acadêmica sobre o quadro conceptual e bases experimentais de nossa compreensão sobre a renovação de células-tronco, usando células-tronco cutâneas como paradigma.]*

Li, M., Liu, G. H., Izpisua-Belmonte, J. C. Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012; 13:524. *[Boa discussão da regulação epigenética da proliferação de células estaminais e subsequente diferenciação.]*

---

[1]*Nota da Revisão Científica:* Referência ao termo usado em Astrofísica para descrever a matéria não evidente no espaço, mas que,

pelas teorias cosmogônicas, deve existir.

[2]Nota da Revisão Científica: Atualmente, os termos *familial* e *familiar* são utilizados, por muitos, como sinônimos e intercambiáveis. Entretanto, ainda se utiliza *familial* com o sentido de presente na família por força de herança, ou seja, algo genético, enquanto *familiar* seria a ocorrência de um fenômeno ou doença dentro de uma família, de causa não necessariamente genética (p. ex., uma intoxicação alimentar ou infestação por piolho). Assim, *familial* seria um subconjunto específico de *familiar*, e não um sinônimo.

[3]Nota da Revisão Científica: No inglês médico, é frequente o uso do termo "tumor" como sinônimo de neoplasia (benigna e/ou maligna). Neste livro, mantemos essa acepção e, em geral, a referência a "tumores" significa "neoplasia" e também "câncer" (que são as neoplasias malignas). Contudo, no Brasil, utilizamos o termo "tumor" para qualquer aumento localizado de tecidos ou órgãos, ou alterações que formem uma "massa". Assim, "tumor" pode ter numerosos outros significados, diversos de neoplasia, como, por exemplo, malformações congênitas, cistos de qualquer origem, hiperplasias que formam nódulos, edema localizado (como na inflamação), abscessos etc. O termo deve ser sempre interpretado no contexto do assunto tratado.

[4]*Nota da Revisão Científica:* No sentido de estrutura ou armação de sustentação.

CAPÍTULO 2

Respostas Celulares ao Estresse e às Agressões Tóxicas: Adaptação, Lesão e Morte

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Introdução à Patologia

A patologia se dedica ao estudo das alterações estruturais, bioquímicas e funcionais em células, tecidos e órgãos que constituem a base das doenças. Por meio do uso de técnicas moleculares, microbiológicas e morfológicas, a patologia tenta explicar os porquês e as causas dos sinais e sintomas manifestados pelos pacientes, fornecendo, portanto, uma base racional para a terapêutica e os cuidados clínicos. Assim, ela fornece uma ponte entre as ciências básicas e a medicina clínica e é a base científica de toda a medicina. No Capítulo 1, examinamos os mecanismos celulares e moleculares que "definem" as células saudáveis. Neste capítulo, vamos nos basear nesse conhecimento para discutir os mecanismos fundamentais que subjazem às diversas formas de lesão e morte

celular.

Tradicionalmente, o estudo da patologia é dividido em patologia geral e patologia sistêmica.* A patologia geral se preocupa com as reações comuns das células e tecidos aos estímulos nocivos. Tais reações, geralmente, não são específicas de um determinado tecido: assim, a inflamação aguda, em resposta às infecções bacterianas, produz uma reação muito semelhante na maioria dos tecidos. Por outro lado, a patologia sistêmica examina as alterações e os mecanismos subjacentes das doenças específicas de determinado órgão, tais como a doença cardíaca isquêmica. Neste livro, abordaremos em primeiro lugar os princípios da patologia geral e, a seguir, veremos como os processos de doença específicos afetam os órgãos ou sistemas em particular.

Os quatro aspectos de um processo de doença que formam o cerne da patologia são: sua causa *(etiologia)*, os mecanismos bioquímicos e moleculares do seu desenvolvimento *(patogenia ou patogênese)*, as alterações estruturais provocadas nas células e órgãos do corpo *(alterações morfológicas)* e as consequências funcionais dessas alterações *(manifestações clínicas)*.

Etiologia ou Causa

Embora existam inúmeros fatores que causem a doença, todos podem ser agrupados em duas classes: genéticos (p. ex., mutações hereditárias e variantes genéticas associadas a doenças ou polimorfismos) e adquiridos (p. ex., doenças infecciosas, nutricionais, por agentes químicos ou físicos). O conceito de que um agente etiológico seja a causa de uma doença — desenvolvido a partir do estudo de infecções e de distúrbios hereditários monogênicos — não é aplicável à maioria das doenças. De fato, a maioria das nossas afecções comuns, como a aterosclerose e o câncer, é multifatorial e surge dos efeitos de vários estímulos externos em um indivíduo geneticamente suscetível. A contribuição relativa da suscetibilidade hereditária e das influências externas varia nas diferentes doenças.

Patogenia

A ***patogenia* se refere à sequência de eventos celulares, bioquímicos e moleculares que decorrem da exposição das células ou tecidos a um agente lesivo.** O estudo da patogenia continua a ser um dos principais domínios da patologia. Mesmo quando a causa inicial é conhecida (p. ex., infecção ou mutação), ela se distancia por várias etapas da expressão da doença. Por exemplo, para entender a fibrose cística é essencial conhecer não apenas o gene defeituoso e o produto gênico, mas também os eventos bioquímicos e morfológicos que levam à formação dos cistos e fibrose nos pulmões, pâncreas e outros órgãos. Na verdade, como veremos ao longo do livro, genes mutantes subjacentes a um grande número de doenças já foram identificados, mas as funções das proteínas codificadas e como essas mutações provocam a doença — a patogenia — ainda não são totalmente compreendidas. Com mais pesquisas em genômica clínica, seremos capazes de relacionar as anormalidades moleculares específicas às manifestações das doenças e usar esse conhecimento para traçar novas abordagens terapêuticas. Por essas razões, o estudo da patogenia nunca foi, cientificamente, tão excitante ou tão relevante para a medicina.

Alterações Morfológicas

As alterações morfológicas referem-se às alterações estruturais nas células ou tecidos que são ora características de uma doença, ora diagnósticas de um processo etiológico. Tradicionalmente, a patologia diagnóstica, na sua prática, usa a morfologia para determinar o tipo da doença e acompanhar sua evolução. Embora a morfologia permaneça sendo uma peça fundamental para os diagnósticos, suas limitações se tornaram evidentes ao longo dos anos. Por exemplo, lesões morfologicamente idênticas podem surgir através de mecanismos moleculares distintos. Esse aspecto é mais impressionante no estudo dos tumores; cânceres de mama que são morfologicamente idênticos podem apresentar evolução, respostas terapêuticas e prognóstico completamente diferentes. Análises moleculares por técnicas, tais como sequenciamento de última geração (Cap. 5) começam a revelar diferenças genéticas que predizem o comportamento dos tumores, bem como sua resposta a diferentes terapias. Cada vez mais, as terapias-alvo específicas com base nas alterações moleculares estão sendo utilizadas para o tratamento dos cânceres. Por isso, o campo da patologia diagnóstica se expandiu a ponto de incluir biologia molecular e análise proteômica na análise das doenças.

Perturbações Funcionais e Manifestações Clínicas

Os resultados finais das alterações genéticas, bioquímicas e estruturais nas células e tecidos são anormalidades

funcionais, as quais provocam as manifestações clínicas (sinais e sintomas) das doenças, bem como a sua progressão (curso clínico e consequências). Assim, as correlações clinicopatológicas são muito importantes no estudo de doenças.

Praticamente todas as formas de doenças começam com alterações moleculares ou estruturais nas células. O conceito da base celular de doenças foi originalmente apresentado no século XIX por Rudolf Virchow, considerado como o pai da patologia moderna. Iniciaremos, portanto, nossas considerações sobre patologia com o estudo das causas, mecanismos e alterações morfológicas e bioquímicas da *lesão celular*. A agressão às células e à matriz extracelular tem como resultado final a *lesão tecidual e orgânica*, as quais determinam os padrões morfológicos e clínicos das doenças.

Visão Geral: Respostas Celulares ao Estresse[1] e aos Estímulos Nocivos

A célula normal está limitada, em suas funções e estrutura, a uma faixa de variação bastante estreita devido ao seu estado de metabolismo, diferenciação e especialização; por restrições pelas células vizinhas; e pela disponibilidade de substratos metabólicos. No entanto, ela é capaz de dar conta das demandas fisiológicas, mantendo um estado de equilíbrio chamado *homeostase*. As *adaptações* são respostas estruturais e funcionais reversíveis às alterações fisiológicas (p. ex., gestação) ou a alguns estímulos patológicos, durante as quais um novo estado de equilíbrio, alterado, é alcançado, permitindo a sobrevivência e a atividade funcional da célula. (Fig. 2-1 e Tabela 2-1). A resposta adaptativa pode consistir em um aumento no tamanho das células (hipertrofia) e da sua atividade funcional, um aumento do número de células (hiperplasia), uma diminuição do tamanho e da atividade metabólica das células (atrofia) ou uma mudança do fenótipo das células (metaplasia). Quando o estímulo é eliminado, a célula pode retornar ao seu estado original sem ter sofrido qualquer consequência danosa.

Tabela 2-1

Respostas Celulares à Agressão

Natureza dos Estímulos Nocivos	Resposta Celular
Estímulos fisiológicos alterados; alguns estímulos lesivos não letais	Adaptações celulares
Aumento da demanda, aumento do estímulo (p.ex., fatores de crescimento, hormônios)	Hiperplasia, hipertrofia
Redução de nutrientes, redução do estímulo	Atrofia
Irritação crônica (física ou química)	Metaplasia
Fornecimento reduzido de oxigênio; agressão química; infecção microbiana	Lesão celular
Aguda e transitória	Lesão aguda reversível Tumefação celular ou esteatose
Progressiva e intensa (incluindo dano ao DNA)	Lesão irreversível → morte celular Necrose Apoptose
Alterações metabólicas, genéticas ou adquiridas; agressão crônica	Acúmulos intracelulares; calcificação
Lesão subletal cumulativa ao longo do tempo de vida	Envelhecimento celular

CÉLULA NORMAL (homeostase)

LESÃO REVERSÍVEL

Estresse

Estímulo lesivo

Leve, transitório

ADAPTAÇÃO

Incapacidade de se adaptar

LESÃO CELULAR

Intensa, progressiva

LESÃO IRREVERSÍVEL

NECROSE

MORTE CELULAR

APOPTOSE

FIGURA 2-1 Etapas da resposta celular ao estresse e estímulos lesivos.

Se os limites das respostas adaptativas forem excedidos ou se as células forem expostas a agentes ou estímulos nocivos, privadas de nutrientes essenciais, ou ficarem comprometidas por mutações que afetem constituintes celulares essenciais, ocorre uma sequência de eventos denominada lesão celular (Fig. 2-1). A lesão celular é *reversível* até certo ponto, mas se o estímulo persistir ou for intenso o suficiente desde o início, a célula sofre *lesão irreversível* e, finalmente, ocorre *morte celular*. *Adaptação*, *lesão reversível* e *morte celular* podem ser os estágios de um dano progressivo que sucede diferentes tipos de agressões. Por exemplo, em resposta a uma sobrecarga hemodinâmica, o músculo cardíaco aumenta, como uma forma de adaptação, podendo sofrer lesão. Se o suprimento sanguíneo para o miocárdio está comprometido ou é inadequado, o músculo primeiramente sofre lesão reversível, manifestada por certas alterações citoplasmáticas (ver adiante). Finalmente, as células sofrem lesão irreversível e morrem (Fig. 2-2).

FIGURA 2-2 A relação entre as células do miocárdio normais, adaptadas, reversivelmente lesadas e mortas. Todas as três seções transversais do coração foram coradas com cloreto de trifeniltetrazólio, um substrato enzimático que colore de magenta as partes viáveis no miocárdio. A adaptação celular mostrada aqui é a hipertrofia do miocárdio (*canto inferior esquerdo*), causada pelo aumento da pressão arterial que requer maior esforço mecânico das células do miocárdio. Essa adaptação leva ao espessamento da parede ventricular esquerda (comparar com o coração normal, *centro*). No miocárdio reversivelmente lesado (ilustrado esquematicamente, à *direita*), existem alterações funcionais, geralmente sem quaisquer alterações macroscópicas ou microscópicas, mas às vezes com alterações citoplasmáticas, tais como tumefação celular e acúmulo de gordura. No espécime que exibe necrose, uma forma de morte celular *(canto inferior direito)*, a área clara no ventrículo esquerdo posterolateral representa um infarto agudo do miocárdio causado pela redução do fluxo de sangue (isquemia).

A *morte celular*, o resultado final da lesão celular progressiva, é um dos mais cruciais eventos na evolução de uma doença em qualquer tecido ou órgão. Ela resulta de várias causas, incluindo isquemia (redução do fluxo sanguíneo), infecção e substâncias tóxicas. A morte celular constitui também um processo normal e essencial na embriogênese, no desenvolvimento dos órgãos e na manutenção da homeostase. Existem duas vias principais de morte celular, a *necrose* e a *apoptose*. A privação de nutrientes induz uma resposta celular adaptativa chamada *autofagia*, que pode culminar em morte celular. Retornaremos a uma discussão detalhada dessas vias de morte celular mais tarde, neste capítulo.

Diversos tipos de estímulos podem induzir alterações nas células e tecidos, diferentes das típicas adaptações, lesão e morte celulares (Tabela 2-1). Os distúrbios metabólicos celulares e a agressão crônica subletal podem estar associados com *acúmulos intracelulares* de várias substâncias, incluindo proteínas, lipídios e carboidratos. O cálcio é frequentemente depositado em sítios de morte celular, resultando em *calcificação patológica*. E, ainda, o processo normal de *envelhecimento* é acompanhado por alterações morfológicas e funcionais nas células.

Este capítulo discute, primeiramente, como as células se adaptam aos estímulos, e depois, as causas, mecanismos e consequências das várias formas de lesão celular aguda, incluindo a lesão celular reversível e a morte celular. Concluímos com três outros processos que afetam as células e tecidos: acúmulos intracelulares, calcificação patológica e envelhecimento celular.

Adaptações do Crescimento e Diferenciação Celulares

Adaptações são alterações reversíveis no tamanho, número, fenótipo, atividade metabólica ou funções das células, em resposta a modificações em seu meio ambiente. Tais adaptações podem assumir várias formas distintas.

Hipertrofia

A hipertrofia refere-se ao aumento do tamanho das células que resulta no aumento do tamanho do órgão afetado. O órgão hipertrofiado não possui novas células, apenas células maiores. O tamanho aumentado das células é devido à síntese e à incorporação de novos componentes estruturais intracelulares. Células com capacidade de divisão podem responder aos estímulos sofrendo tanto hiperplasia (ver adiante) quanto hipertrofia, porém em tecidos com células que não se dividem (p. ex., células miocárdicas), o aumento da massa tecidual é devido apenas à hipertrofia. Em muitos órgãos, hipertrofia e hiperplasia coexistem, contribuindo para o seu aumento de tamanho.

A hipertrofia pode ser *fisiológica* ou *patológica* e é causada pelo aumento da demanda funcional ou por estimulação de hormônios e fatores de crescimento. As células musculares estriadas da musculatura esquelética e cardíaca, que possuem capacidade de divisão limitada, respondem ao aumento da demanda metabólica sofrendo predominantemente hipertrofia. *O estímulo mais comum para a hipertrofia do músculo é o aumento da carga de trabalho*. Por exemplo, os músculos avantajados dos fisiculturistas praticantes de musculação resultam do aumento do tamanho das fibras musculares individuais, em resposta ao aumento da demanda. No coração, o estímulo para a hipertrofia é geralmente uma sobrecarga hemodinâmica crônica, devido ou à hipertensão arterial ou a valvas deficientes (Fig. 2-2). Em ambos os tecidos, as células musculares sintetizam mais proteínas e o número de miofilamentos aumenta. Isso aumenta a quantidade de força que cada miócito pode gerar, aumentando assim a força e a capacidade de trabalho do músculo como um todo.

O proeminente crescimento fisiológico do útero durante a gestação constitui um bom exemplo de aumento de órgão induzido por hormônios, resultante principalmente de hipertrofia das fibras musculares (Fig. 2-3). A hipertrofia uterina é estimulada por hormônios estrogênicos que agem nos receptores de estrogênio do músculo liso, resultando em maior síntese de proteínas no músculo liso e em aumento do tamanho celular.

FIGURA 2-3 Hipertrofia fisiológica do útero durante a gravidez. **A**, Aspecto macroscópico de um útero normal *(à direita)* e um útero gravídico (removido devido a sangramento pós-parto) *(à esquerda)*. **B**, Pequenas células fusiformes de músculo liso de um útero normal, em comparação com **C**, células grandes com amplo citoplasma do útero gravídico, vistas no mesmo aumento.

Mecanismos da Hipertrofia

Hipertrofia é o resultado do aumento na produção das proteínas celulares. Muito do nosso conhecimento sobre a hipertrofia é baseado em estudos do coração. Há um grande interesse em definir a base molecular da

hipertrofia, já que, além de certo ponto, a hipertrofia do coração torna-se não adaptativa e pode levar a insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita (Cap. 11). Há três etapas básicas na patogenia molecular da hipertrofia cardíaca:

- As ações integradas de sensores mecânicos (que são iniciadas por aumento da carga de trabalho), fatores de crescimento (incluindo TGF-β, fator de crescimento semelhante à insulina 1 [IGF-1], fator de crescimento fibroblástico) e agentes vasoativos (p. ex., agonistas α-adrenérgicos, endotelina-1 e angiotensina II). De fato, os próprios sensores mecânicos induzem a produção de fatores de crescimento e agonistas (Fig. 2-4).

FIGURA 2-4 Mecanismos bioquímicos de hipertrofia miocárdica. As principais vias de sinalização conhecidas e seus efeitos funcionais são exibidos. Sensores mecânicos parecem ser os principais desencadeadores da hipertrofia fisiológica, e os agonistas e os fatores de crescimento são mais importantes nos estados patológicos. ANF, Fator natriurético atrial; GATA4, fator de transcrição que se liga à sequência GATA de DNA; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina; NFAT, fator nuclear de células T ativadas; MEF2, fator estimulador do miócito 2.

- Esses sinais originários da membrana celular ativam uma rede complexa de vias de transdução de sinal. Duas dessas vias bioquímicas envolvidas na hipertrofia muscular são a via do fosfoinositídio 3-cinase (PI3K)/Akt (considerada a mais importante na hipertrofia fisiológica, p. ex., a induzida por exercício) e a via de sinalização em cascata da proteína G ligada a receptores (induzida por muitos fatores de crescimento e agentes vasoativos e considerada como sendo mais importante na hipertrofia patológica).
- Essas vias de sinalização ativam um conjunto de fatores de transcrição como GATA4, fator nuclear de células T ativadas (NFAT), e fator estimulador do miócito 2 (MEF2). Esses fatores de transcrição trabalham coordenadamente para aumentar a síntese das proteínas musculares que são responsáveis pela hipertrofia.

A hipertrofia pode também estar associada com uma troca de proteínas contráteis do tipo adultas para uma forma fetal ou neonatal. Por exemplo, durante a hipertrofia muscular, a isoforma α da cadeia pesada da miosina é substituída pela isoforma β, a qual promove uma contração mais lenta e energeticamente mais econômica. Além disso, alguns genes, que são expressos apenas durante o desenvolvimento inicial, são reexpressos em células hipertróficas, e os produtos desses genes participam na resposta celular ao estresse. Por exemplo, o gene para o

fator natriurético atrial é expresso tanto no átrio quanto no ventrículo do coração embrionário, mas reduz sua expressão após o nascimento. A hipertrofia cardíaca está associada com o aumento da expressão do gene do fator natriurético atrial. O fator natriurético atrial é um hormônio peptídico que promove excreção de sal pelo rim, diminui o volume e a pressão sanguínea e, em consequência, reduz a carga hemodinâmica.

Seja qual for a causa ou o mecanismo exato da hipertrofia cardíaca, ela, eventualmente, atinge um limite depois do qual o aumento da massa muscular deixa de ser capaz de compensar a sobrecarga. Nesse estágio, ocorrem várias alterações regressivas nas fibras miocárdicas, das quais as mais importantes são lise e perda de elementos contráteis miofibrilares. Em casos extremos, pode ocorrer morte dos miócitos. O resultado final dessas alterações é a insuficiência cardíaca, uma sequência de eventos que ilustra como uma adaptação ao estresse pode progredir para lesão celular funcionalmente significativa, se o estresse não for aliviado.

Para evitar tais consequências, vários fármacos que inibem as vias de sinalização importantes que envolvem os genes *NFAT*, *GATA4* e *MEF2* estão em ensaios clínicos nas fases 1 ou 2.

Hiperplasia

A hiperplasia é definida como um aumento no número de células em um órgão ou tecido em resposta a um estímulo. Embora hiperplasia e hipertrofia sejam processos diferentes, frequentemente elas ocorrem juntas e podem ser induzidas pelos mesmos estímulos externos. A hiperplasia somente ocorre em tecidos que contêm células capazes de se dividir, aumentando, portanto, o número de suas células. Ela pode ser fisiológica ou patológica.

Hiperplasia Fisiológica

A hiperplasia fisiológica devido à ação de hormônios ou fatores do crescimento ocorre em várias circunstâncias: quando há necessidade de aumentar a capacidade funcional dos órgãos hormônio-sensíveis; quando há necessidade de aumento compensatório após lesão ou ressecção. A hiperplasia hormonal é bem ilustrada pela proliferação do epitélio glandular da mama feminina na puberdade e durante a gravidez, geralmente acompanhada por aumento (hipertrofia) das células epiteliais glandulares. A ilustração clássica da hiperplasia compensatória vem do estudo da regeneração hepática. Em indivíduos que doam um lobo do fígado para transplante, as células que permanecem proliferam de modo que o órgão cresça e retorne, em pouco tempo, ao seu tamanho original. Os modelos experimentais de hepatectomia parcial têm sido especialmente úteis para definir os mecanismos que estimulam a regeneração do fígado (Cap. 3). É notável a capacidade de a medula óssea sofrer rápida hiperplasia em resposta a uma deficiência de células sanguíneas completamente diferenciadas. Por exemplo, no caso de uma hemorragia aguda ou de destruição prematura das hemácias (hemólise), as alças de *feedback* envolvendo o fator de crescimento eritropoietina são ativadas, estimulando o crescimento de células progenitoras das hemácias, promovendo um aumento em sua produção de até oito vezes. A regulação da hematopoiese é discutida no Capítulo 13.

Hiperplasia Patológica

A maioria das formas de hiperplasia patológica é causada pela ação excessiva ou inapropriada de hormônios ou fatores de crescimento sobre suas células-alvo. A hiperplasia endometrial é um exemplo de hiperplasia anormal induzida por hormônio. Normalmente, após a menstruação, há um surto rápido de atividade proliferativa no endométrio que é estimulado por hormônios hipofisários e pelo estrogênio ovariano. Ela permanece até sua parada, pelos níveis crescentes de progesterona, em geral cerca de 10 a 14 dias antes do fim do ciclo menstrual. Em alguns casos, no entanto, o equilíbrio entre estrogênio e progesterona é perturbado, o que resulta em aumentos absolutos ou relativos na quantidade de estrogênio, com consequente hiperplasia das glândulas endometriais. Essa forma de hiperplasia patológica é uma causa comum de sangramento menstrual anormal. Outro exemplo comum de hiperplasia patológica é a hiperplasia nodular prostática[2] decorrente da resposta ao estímulo hormonal androgênico. Embora essas formas de hiperplasias patológicas sejam anormais, o processo continua sendo controlado e a hiperplasia regride se o estímulo hormonal for retirado. Como discutido no Capítulo 7, no câncer, os mecanismos de controle do crescimento tornam-se desregulados ou ineficientes devido às anormalidades genéticas existentes, resultando em proliferação incontrolável. *Desse modo, embora a*

hiperplasia seja diferente do câncer, a hiperplasia patológica constitui um solo fértil no qual a proliferação cancerosa pode, eventualmente, surgir. Por exemplo, pacientes com hiperplasia do endométrio apresentam risco aumentado de desenvolver câncer de endométrio (Cap. 22).

A hiperplasia é uma resposta característica a certas *infecções virais*, como os papilomavírus, que causam verrugas cutâneas e várias lesões de mucosa compostas por massas de epitélio hiperplásico. Aqui, os vírus produzem fatores que interferem com as proteínas do hospedeiro que regulam a proliferação celular. Assim como outras formas de hiperplasia, algumas dessas proliferações induzidas por vírus também são precursoras do câncer (Cap. 7).

Mecanismos da Hiperplasia

A hiperplasia é o resultado da proliferação de células maduras induzida por fatores de crescimento, e em alguns casos o aumento ocorre pelo surgimento de novas células a partir de células-tronco teciduais. Por exemplo, após hepatectomia parcial, são produzidos no fígado fatores de crescimento que se ligam a receptores nas células remanescentes e ativam vias de sinalização que estimulam a proliferação celular. Mas, se a capacidade proliferativa das células do fígado estiver comprometida, como em algumas formas de hepatite que causam lesão celular, os hepatócitos podem, alternativamente, regenerar-se a partir de células-tronco intra-hepáticas. Os papéis dos fatores de crescimento e das células-tronco na replicação celular e na hiperplasia tecidual são discutidos com mais detalhes no Capítulo 3.

Atrofia

Atrofia é definida como a redução do tamanho de um órgão ou tecido que resulta da diminuição do tamanho e do número de células. A atrofia pode ser fisiológica ou patológica. A *atrofia fisiológica* é comum durante o desenvolvimento normal. Algumas estruturas embrionárias, como a notocorda e o ducto tireoglosso, sofrem atrofia durante o desenvolvimento fetal. A diminuição do tamanho do útero, que ocorre logo após o parto, é uma outra forma de atrofia fisiológica.

A *atrofia patológica* tem várias causas, e pode ser local ou generalizada. As causas comuns de atrofia são:

- *Redução da carga de trabalho (atrofia de desuso)*. Quando um osso fraturado é imobilizado com um molde de gesso ou quando um paciente é restrito a repouso absoluto no leito, rapidamente sobrevém atrofia dos músculos esqueléticos. Inicialmente, a redução no tamanho celular é reversível quando a atividade motora é restaurada. Com o desuso mais prolongado, as fibras musculares esqueléticas diminuem em número (devido à apoptose), bem como em tamanho; essa atrofia pode ser acompanhada por aumento da reabsorção óssea, levando à osteoporose por desuso.
- *Perda da inervação (atrofia por denervação)*. O metabolismo e função normais do músculo esquelético dependem de sua inervação. Uma lesão dos nervos leva à atrofia das fibras musculares por eles inervadas. (Cap. 27).
- *Diminuição do suprimento sanguíneo*. Uma redução do suprimento sanguíneo (isquemia) para um tecido em consequência de doença oclusiva arterial que se desenvolve lentamente resulta em atrofia do tecido. Na senescência, o cérebro sofre atrofia progressiva, principalmente por causa da redução do suprimento sanguíneo causada pela aterosclerose (Fig. 2-5) Isso é denominado *atrofia senil,* que afeta também o coração.

FIGURA 2-5 Atrofia. **A,** Cérebro de um adulto jovem normal. **B,** Atrofia do cérebro em um homem de 82 anos de idade com doença cerebrovascular aterosclerótica, resultando em fornecimento de sangue reduzido. Observe que a perda de substância cerebral adelgaça os giros e alarga os sulcos. As meninges foram retiradas na metade direita de cada espécime para revelar a superfície do cérebro.

- *Nutrição inadequada*. Uma desnutrição proteico-calórica profunda (marasmo) está associada ao uso das proteínas do músculo esquelético como fonte de energia, após o esgotamento de outras reservas, como o tecido adiposo. Isso resulta em consumo muscular acentuado (*caquexia;* Cap. 9). A caquexia é observada também em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e câncer. Nesses casos, a produção excessiva do fator de necrose tumoral (TNF), uma citocina inflamatória, é responsável pela perda de apetite e depleção lipídica, culminando com a atrofia muscular.
- *Perda da estimulação endócrina*. Muitos tecidos que respondem a hormônios, como a mama e os órgãos reprodutores, dependem da estimulação endócrina para sua função e metabolismo normais. A perda da estimulação estrogênica após a menopausa resulta em atrofia fisiológica do endométrio, epitélio vaginal e mama.
- *Compressão*. A compressão tecidual por um certo período de tempo pode causar atrofia. Um tumor benigno em crescimento pode causar atrofia nos tecidos normais circundantes. A atrofia nesse caso é, provavelmente, o resultado de alterações isquêmicas causadas por comprometimento do suprimento sanguíneo devido à pressão exercida pela massa em expansão.

As alterações celulares fundamentais associadas à atrofia são idênticas em todas essas situações. A resposta inicial é uma diminuição do tamanho da célula e das organelas, o que reduz as necessidades metabólicas da célula o suficiente para permitir sua sobrevivência. No músculo atrófico, as células contêm menos mitocôndrias e miofilamentos e uma menor quantidade de retículo endoplasmático rugoso (RER). Na busca pela adequação entre a demanda metabólica da célula e níveis menores de suprimento sanguíneo, nutrição ou estimulação trófica, um novo equilíbrio é alcançado. *No início do processo, as células e tecidos atróficos têm sua função diminuída, mas a morte celular é mínima*. Entretanto, a atrofia causada por redução gradual do suprimento sanguíneo pode progredir até o ponto no qual as células são irreversivelmente lesadas e morrem, frequentemente por apoptose. A morte celular por apoptose também contribui para a atrofia dos órgãos endócrinos após privação hormonal.

Mecanismos da Atrofia

A atrofia resulta da diminuição da síntese proteica e do aumento da degradação das proteínas nas células. A síntese de proteínas diminui em função da atividade metabólica reduzida.

A degradação das proteínas celulares ocorre principalmente pela via ubiquitina-proteossomo. A deficiência de nutrientes e o desuso podem ativar ligases de ubiquitina, que ligam o pequeno peptídio ubiquitina a proteínas celulares, e marcam essas proteínas para degradação nos *proteossomos*. Essa via também é considerada responsável pela proteólise acelerada observada em diversas condições catabólicas, incluindo a caquexia do câncer. Em muitas situações, a atrofia é também acompanhada por aumento da *autofagia*, observada pelo número elevado de *vacúolos autofágicos*. A autofagia ("comer a si próprio") é o processo no qual as células privadas de alimento digerem seus próprios componentes na tentativa de reduzir a demanda nutricional igualando-a ao fornecimento. Alguns dos restos celulares dentro dos vacúolos autofágicos podem resistir à digestão e persistir no citoplasma como *corpos residuais* limitados por membrana. Um exemplo desses corpos residuais são os *grânulos de lipofuscina*, discutidos mais adiante neste capítulo. Quando presentes em quantidades suficientes, eles conferem uma coloração acastanhada ao tecido *(atrofia parda)*. A autofagia está associada a vários tipos de lesão celular, e a discutiremos em mais detalhes posteriormente.

Metaplasia

Metaplasia é uma alteração reversível na qual um tipo celular diferenciado (epitelial ou mesenquimal) é substituído por outro tipo celular. Ela, muitas vezes, representa uma resposta adaptativa em que um tipo de célula sensível a um determinado estímulo nocivo é substituído por outro tipo de célula que é mais capaz de suportar o ambiente adverso.

A metaplasia epitelial mais comum é a *colunar para escamosa* (Fig. 2-6), como ocorre no trato respiratório em resposta à irritação crônica. No fumante habitual de cigarros, as células epiteliais normais, colunares e ciliadas da traqueia e dos brônquios, são, com frequência, substituídas por células epiteliais escamosas estratificadas. Cálculos nos ductos excretores das glândulas salivares, do pâncreas ou das vias biliares, que normalmente são revestidas por epitélio colunar secretor, também podem provocar a metaplasia escamosa por epitélio escamoso estratificado. A deficiência de vitamina A (ácido retinoico) induz metaplasia escamosa no epitélio respiratório (Cap. 9). Em todas essas situações, o epitélio escamoso estratificado, mais resistente, é capaz de sobreviver sob circunstâncias nas quais o epitélio colunar especializado, mais frágil, teria sucumbido. Entretanto, a mudança para células escamosas metaplásicas tem um preço. Por exemplo, no trato respiratório, embora o revestimento epitelial se torne resistente, os importantes mecanismos de proteção contra infecções — a secreção de muco e o movimento ciliar do epitélio colunar — são perdidos. Portanto, a metaplasia epitelial é uma faca de dois gumes e, na maioria das circunstâncias, representa uma alteração não desejada. Além disso, *as influências que predispõem à metaplasia, se persistentes, podem iniciar a transformação maligna no epitélio metaplásico*. Assim, um tipo comum de câncer no trato respiratório é composto por células escamosas, que podem surgir nas áreas onde o epitélio colunar normal foi substituído pelo epitélio escamoso.

FIGURA 2-6 Metaplasia de epitélio colunar para epitélio escamoso. **A**, Diagrama esquemático. **B**, Metaplasia do epitélio colunar *(à esquerda)* para epitélio escamoso *(à direita)* em um brônquio.

A metaplasia do tipo escamoso para colunar também pode ocorrer, como no *esôfago de Barrett*, no qual o epitélio escamoso do esôfago é substituído por células colunares tipo intestinais, sob a influência do refluxo do ácido gástrico. Cânceres podem surgir nessas áreas e são tipicamente glandulares (adenocarcinomas) (Cap. 17).

A *metaplasia do tecido conjuntivo* é a formação de cartilagem, osso ou tecido adiposo (tecidos mesenquimais) em tecidos que normalmente não contêm esses elementos. Por exemplo, a formação de osso no músculo, designada *miosite ossificante*, ocorre, ocasionalmente, após uma hemorragia intramuscular. Esse tipo de metaplasia não é interpretado como uma resposta adaptativa e pode ser o resultado de uma lesão celular ou tecidual.

Mecanismos da Metaplasia

A metaplasia não resulta de uma alteração no fenótipo de um tipo celular já diferenciado; ao contrário, ela é o resultado de uma reprogramação de células-tronco que sabidamente existem nos tecidos normais ou de células mesenquimais indiferenciadas presentes no tecido conjuntivo. Em uma alteração metaplásica, essas células precursoras diferenciam-se ao longo de um novo caminho. A diferenciação de células-tronco para uma linhagem particular é provocada por sinais gerados por citocinas, fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular presentes no ambiente celular. Esses estímulos externos promovem a expressão de genes que dirigem as células para uma via de diferenciação específica. A relação direta entre a desregulação de um fator de transcrição e a metaplasia é vista em caso de deficiência ou excesso de vitamina A (ácido retinoico), que podem, ambos, causar metaplasia. O ácido retinoico regula a transcrição do gene

diretamente através de receptores retinoides nucleares (Cap. 9), que podem influenciar a diferenciação de células progenitoras derivadas de células-tronco teciduais. Desconhece-se como outros estímulos externos causam metaplasia, mas é claro que, de algum modo, eles também alteram a atividade dos fatores de transcrição que regulam a diferenciação.

Conceitos-chave

Adaptações Celulares aos Estímulos e Agressões

- **Hipertrofia**: aumento do tamanho das células e órgãos, geralmente em resposta ao aumento da carga de trabalho; induzida por fatores de crescimento produzidos em resposta ao esforço mecânico ou outros estímulos; ocorre em tecidos incapazes de divisão celular
- **Hiperplasia**: aumento do número de células em resposta aos hormônios e outros fatores de crescimento; ocorre em tecidos cujas células sejam capazes de se dividir ou contenham abundantes células-tronco teciduais
- **Atrofia**: redução do tamanho das células e órgãos, como resultado da diminuição do fornecimento de nutrientes ou seu desuso; associada à diminuição da síntese de elementos constituintes celulares e degradação crescente de organelas celulares
- **Metaplasia**: alteração no fenótipo das células diferenciadas, frequentemente em resposta à irritação crônica, tornando as células mais capazes de resistir ao estímulo nocivo; normalmente induzida por alteração na via de diferenciação de células-tronco do tecido; pode resultar em funções reduzidas ou aumento da propensão para a transformação maligna

Visão Geral da Lesão e Morte Celulares

Como mencionado no início do capítulo, a lesão celular ocorre quando as células são estimuladas tão intensamente que não são mais capazes de se adaptar ou quando são expostas a agentes naturalmente nocivos ou são prejudicadas devido a anormalidades intrínsecas. A lesão pode progredir a partir de um estágio reversível e culminar na morte celular (Fig. 2-1).

- *Lesão celular reversível*. Nos estágios iniciais ou nas formas leves de lesão, as alterações morfológicas e funcionais são reversíveis, se o estímulo nocivo for removido. Os principais marcos da lesão reversível são a redução da fosforilação oxidativa, com consequente depleção do armazenamento de energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP), e tumefação celular causada por alterações da concentração de íons e influxo de água. Além disso, várias organelas intracelulares, tais como as mitocôndrias e o citoesqueleto, podem mostrar alterações.
  - *Morte celular*. Com a persistência do dano, a lesão torna-se irreversível e, com o tempo, a célula não pode se recuperar e morre. *Historicamente, dois tipos principais de morte celular, necrose e apoptose, que diferem em morfologia, mecanismos e papéis na fisiologia e na doença*, foram reconhecidos.
  - A necrose foi considerada uma forma "acidental" e desregulada de morte celular resultante de danos às membranas celulares e perda da homeostase dos íons. Quando a lesão das membranas é grave, as enzimas lisossômicas entram no citoplasma e digerem a célula, dando origem a um conjunto de alterações morfológicas descritas como necrose. Conteúdos celulares também são perdidos, através da membrana plasmática lesada, para o espaço extracelular, onde despertam uma reação no hospedeiro (inflamação). A necrose é o padrão de morte celular encontrado em diversas agressões comuns, como as que se seguem à isquemia, exposição a substâncias tóxicas, várias infecções e trauma.
  - Em contraste com a necrose, situações em que o DNA ou as proteínas celulares são lesados de modo irreparável, a célula se suicida por *apoptose*, uma forma de morte celular caracterizada pela dissolução nuclear, fragmentação da célula sem perda completa da integridade da membrana, e rápida remoção dos restos celulares. Como o conteúdo celular não é perdido, ao contrário da necrose, não existe reação inflamatória. Em termos de mecanismo, a apoptose é conhecida por ser um processo altamente regulado, dirigido por uma série de vias genéticas. É, por isso, às vezes, também chamada de "morte celular programada".
  - *Enquanto a necrose é sempre um processo patológico, a apoptose auxilia muitas funções normais e não é, necessariamente, associada à lesão celular*. Apesar das manifestações morfológicas diferentes da necrose e da

apoptose, ficou claro, atualmente, que a distinção mecanicista entre necrose e apoptose não é tão nítida como se imaginava outrora. Em alguns casos, a necrose também é regulada por uma série de vias de sinalização, embora bastante diferentes daquelas que estão envolvidas na apoptose. Em outras palavras, em alguns casos, a necrose, assim como a apoptose, também é uma forma de morte celular programada. Em reconhecimento a essa semelhança, essa forma de necrose foi chamada de *necroptose,* como será discutido mais tarde. Apesar dessa possível superposição de mecanismos, ainda vale a pena discutir necrose e apoptose, as duas principais vias de morte celular, separadamente, devido às diferentes circunstâncias em que se desenvolvem.

As características morfológicas, os mecanismos e a importância dessas vias de morte são discutidos com mais detalhes mais adiante neste capítulo. Discutiremos primeiramente as causas de lesão celular.

Causas de Lesão Celular

As causas de lesão celular variam desde a violência física de um acidente automobilístico até anormalidades celulares sutis, tais como uma mutação genética causando perda de uma enzima vital que compromete uma função metabólica normal. A maioria dos estímulos nocivos pode ser agrupada dentro das seguintes categorias gerais.

Privação de Oxigênio

A *hipoxia* é uma deficiência de oxigênio que causa lesão celular por reduzir a respiração oxidativa aeróbica. A hipoxia é uma causa extremamente importante e comum de lesão e morte celulares. *As causas da hipoxia* incluem a redução do fluxo sanguíneo (*isquemia*), a oxigenação inadequada do sangue devido à insuficiência cardiorrespiratória, e a redução da capacidade de transporte de oxigênio do sangue, como na anemia ou no envenenamento por monóxido de carbono (produzindo a carboxi-hemoglobina, um composto muito estável que bloqueia o transporte de oxigênio) ou após grave perda sanguínea. Dependendo da gravidade do estado hipóxico, as células podem se adaptar, sofrer lesão ou morrer. Por exemplo, se uma artéria tiver sua luz reduzida, o tecido suprido por esse vaso pode, inicialmente, diminuir de tamanho (atrofia), enquanto uma hipoxia súbita ou mais intensa produz lesão e morte celular.

Agentes Físicos

Os agentes físicos que causam lesão celular incluem trauma mecânico, extremos de temperatura (queimaduras e frio intenso), alterações bruscas da pressão atmosférica, radiação e choque elétrico (Cap. 9).

Agentes Químicos Drogas

A lista de substâncias químicas que podem produzir lesão celular desafia uma compilação. Substâncias simples, como a glicose ou sal em concentrações hipertônicas, podem lesar a célula diretamente ou pela perturbação do equilíbrio eletrolítico das células. Até mesmo o oxigênio em altas concentrações é tóxico. Quantidades ínfimas de *venenos*, como arsênico, cianeto ou sais mercúricos, podem destruir um número suficiente de células, dentro de minutos a horas, para causar a morte. Outras substâncias potencialmente prejudiciais são nossas companheiras diárias: poluentes do ar e do ambiente, inseticidas e herbicidas; riscos industriais e ocupacionais, como o monóxido de carbono e o asbesto; drogas sociais, como o álcool, e a variedade sempre crescente de drogas terapêuticas. Muitas dessas substâncias serão discutidas posteriormente no Capítulo 9.

Agentes Infecciosos

Esses agentes variam desde os vírus submicroscópicos até as tênias de vários metros de comprimento. Entre os dois extremos estão as riquétsias, bactérias, fungos e formas superiores de parasitas. Os modos pelos quais esses agentes biológicos causam lesão são variados (Cap. 8).

Reações Imunológicas

O sistema imune exerce função essencial na defesa contra patógenos infecciosos, mas as reações imunes também podem causar lesão celular. Reações lesivas aos autoantígenos endógenos são responsáveis por várias doenças

autoimunes (Cap. 6). As reações imunes a muitos agentes externos, tais como vírus e substâncias ambientais, são também causas importantes de lesão celular e tecidual (Caps. 3 e 6).

Defeitos Genéticos

Como descrito no Capítulo 5, as anomalias genéticas tão óbvias quanto um cromossomo extra, como na síndrome de Down, ou tão sutis como a substituição de um único par de bases levando à substituição de um aminoácido, como na anemia falciforme, podem produzir fenótipos clínicos altamente característicos que variam de malformações congênitas a anemias. Os defeitos genéticos causam lesão celular devido à deficiência de proteínas funcionais, como os defeitos enzimáticos dos erros inatos do metabolismo ou o acúmulo de DNA danificado ou de proteínas anormalmente dobradas, ambos disparando a morte celular quando são irreparáveis. As variações na sequência de DNA que são comuns nas populações humanas (polimorfismos) também podem influenciar a suscetibilidade das células à lesão por substâncias químicas e outros agressores ambientais.

Desequilíbrios Nutricionais

Os desequilíbrios nutricionais continuam a ser importantes causas de lesão celular. A deficiência proteico-calórica provoca um número impressionante de mortes, principalmente entre as populações desfavorecidas. Deficiências de vitaminas específicas são encontradas em todo o mundo (Cap. 9). Os problemas nutricionais podem ser autoinfligidos, como na anorexia nervosa (inanição autoinduzida). Ironicamente, os excessos nutricionais são também causas importantes de lesão celular. O excesso de colesterol predispõe à aterosclerose; a obesidade está associada com o aumento da incidência de várias doenças importantes, como diabetes e câncer. A aterosclerose é praticamente endêmica nos Estados Unidos, e a obesidade está descontrolada. Além dos problemas de nutrição deficiente ou excessiva, a composição da dieta contribui de forma significativa para uma série de doenças.

Alterações Morfológicas na Lesão Celular

É vantajoso descrevermos as alterações básicas que ocorrem nas células lesadas, antes de discutirmos os mecanismos bioquímicos que provocaram tais alterações. Todos os estímulos e influências nocivas exercem seus efeitos, primariamente, ao nível molecular ou bioquímico. Há um período de tempo entre o estímulo e as alterações morfológicas da lesão e morte celulares; a duração desse retardo pode variar com a sensibilidade dos métodos usados para detectar essas alterações (Fig. 2-7). Com técnicas histoquímicas e ultraestruturais, as alterações podem ser observadas em minutos a horas após a lesão; contudo, esse tempo pode ser consideravelmente mais longo (de horas a dias), para que as alterações sejam visíveis à microscopia óptica ou ao exame macroscópico. Como seriam esperadas, as manifestações morfológicas da necrose levam mais tempo para se desenvolver do que as da lesão reversível. Por exemplo, na isquemia do miocárdio, a tumefação celular é uma alteração morfológica reversível que pode ocorrer em poucos minutos e pode progredir para a irreversibilidade dentro de 1 a 2 horas. Entretanto, as alterações indiscutíveis de morte celular, à microscopia óptica, podem não ser vistas até 4 a 12 horas após o início da isquemia.

FIGURA 2-7 Desenvolvimento sequencial de alterações bioquímicas e morfológicas na lesão celular. As células se tornam não funcionais logo após o início da agressão, embora elas ainda permaneçam viáveis, com danos potencialmente reversíveis; uma agressão de longa duração pode levar a lesão irreversível e morte celular. Observe que as alterações bioquímicas irreversíveis causam a morte celular e, tipicamente, precedem as alterações morfológicas ultraestruturais à microscopia óptica e ao exame macroscópico.

A sequência das alterações morfológicas da lesão celular evoluindo para a morte celular é ilustrada na Figura 2-8. A lesão reversível é caracterizada por tumefação generalizada da célula e suas organelas, formação de bolhas na membrana plasmática, destacamento dos ribossomos do RE, e agregação da cromatina nuclear. Essas alterações morfológicas estão associadas com a diminuição da produção de ATP, perda da integridade da membrana celular, deficiência na síntese de proteínas, e danos ao citoesqueleto e ao DNA. Dentro de certos limites, a célula pode reparar essas desordens e, cessado o estímulo nocivo, ela retornará à normalidade. Contudo, havendo agressão excessiva ou persistente, a célula ultrapassa o ainda nebuloso "ponto de não retorno", evoluindo para a lesão irreversível e *morte celular*. Diferentes estímulos nocivos podem induzir a morte por necrose ou apoptose (Fig. 2-8 e Tabela 2-2). Dano mitocondrial severo com depleção de ATP e a ruptura de membranas lisossômicas e plasmática estão tipicamente associados com a necrose. A necrose ocorre em muitas agressões comumente encontradas, como as consequentes a isquemia, exposição a substâncias tóxicas, várias infecções e trauma. Já a apoptose tem características muito particulares (ver adiante).

Tabela 2-2

Características da Necrose e da Apoptose

Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho celular	Aumentado (tumefação)	Reduzido (retração)
Núcleo	Picnose → cariorrexe → cariólise	Fragmentação em fragmentos do tamanho de nucleossomos
Membrana plasmática	Rompida	Intacta; estrutura alterada, especialmente a orientação dos lipídios
Conteúdo celular	Digestão enzimática; escapa da célula	Intacta; são liberados em corpos apoptóticos
Inflamação adjacente	Frequente	Nenhuma
Papel fisiológico ou patológico	Invariavelmente patológica (resultado da lesão celular irreversível)	Frequentemente fisiológica, forma de eliminação de células indesejáveis; pode ser patológica após alguns tipos de lesão celular, especialmente danos ao DNA

FIGURA 2-8 Ilustração esquemática das alterações morfológicas da lesão celular que culmina em necrose ou em apoptose.

Lesão Reversível

Dois aspectos da lesão celular reversível podem ser reconhecidos à microscopia óptica: *tumefação celular* e *degeneração gordurosa*[3].

A tumefação celular surge quando as células se tornam incapazes de manter a homeostase hidroeletrolítica e é resultante da falência das bombas de íons dependentes de energia na membrana plasmática. A degeneração gordurosa ocorre na lesão hipóxica e em várias formas de lesão metabólica ou tóxica. Ela é manifestada pelo surgimento de vacúolos lipídicos no citoplasma. É observada principalmente em células envolvidas e dependentes do metabolismo da gordura, como os hepatócitos e as células miocárdicas. Os mecanismos da degeneração

gordurosa são discutidos mais tarde neste capítulo.

Morfologia

A **tumefação celular** é a primeira manifestação em quase todas as formas de agressão às células (Fig. 2-9*B*). É uma alteração morfológica difícil de observar à microscopia óptica; pode ser mais evidente examinando-se o órgão inteiro. Quando afeta muitas células, provoca certa palidez, aumento do turgor e aumento do peso do órgão. Ao exame microscópico, podem ser observados pequenos vacúolos claros dentro do citoplasma; estes representam segmentos distendidos e destacados do retículo endoplasmático. Esse padrão de lesão não letal às vezes é chamado de **alteração hidrópica** ou **degeneração vacuolar**. A tumefação celular é reversível. As células podem mostrar também um aumento de coloração pela eosina, que se torna mais pronunciada com a progressão para a necrose (ver adiante).

A B C

FIGURA 2-9 Alterações morfológicas em lesão celular reversível e necrose. **A**, Túbulos renais normais com células epiteliais viáveis. **B**, Lesão isquêmica recente (reversível) mostrando bolhas na superfície, eosinofilia aumentada do citoplasma e tumefação em algumas células. **C**, Necrose (lesão irreversível) de células epiteliais, com perda dos núcleos, fragmentação das células com perda do seu conteúdo. As características ultraestruturais dessas fases da lesão celular são mostradas na Figura 2-10. (Cortesia dos Drs. Neal Pinckard e M. A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

As alterações ultraestruturais da lesão celular reversível (Fig. 2-10*B*) incluem:

FIGURA 2-10 Características ultraestruturais de lesão celular reversível e irreversível (necrose) em um rim de coelho. **A**, Micrografia eletrônica de uma célula epitelial do túbulo proximal do rim. Observe abundantes microvilosidades (mv) que revestem a superfície luminal (L). **B**, Células epiteliais do túbulo proximal, mostrando lesão celular inicial resultante de reperfusão após isquemia. As microvilosidades foram perdidas e incorporadas no citoplasma apical; formaram-se bolhas que são extrudidas na luz. As mitocôndrias ficaram tumefeitas durante a isquemia; com a reperfusão, elas sofrem rápida condensação e tornam-se densas. **C**, Célula tubular proximal mostrando lesão tardia, que se acredita ser irreversível. Observe as mitocôndrias acentuadamente tumefeitas contendo depósitos densos, que devem conter cálcio e proteínas precipitadas. Micrografias com maior aumento da célula mostrariam ruptura da membrana plasmática, tumefação e fragmentação das organelas. (**A**, Cortesia da Dra. Brigitte Kaisslin, Institute of Anatomy, University of Zurich, Switzerland. **B, C,** Cortesia do Dr. M. A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

1. **Alterações da membrana plasmática**, como formação de bolhas, apagamento e perda das microvilosidades
2. **Alterações mitocondriais**, que incluem tumefação e o aparecimento de pequenas densidades amorfas
3. **Dilatação** do **retículo endoplasmático**, com destacamento dos polissomas; figuras de mielina intracitoplasmáticas podem estar presentes (ver adiante)
4. **Alterações nucleares**, com desagregação dos elementos granulares e fibrilares

Necrose

A aparência morfológica da necrose, assim como da necroptose, é o resultado da desnaturação de proteínas intracelulares e da digestão enzimática da célula lesada letalmente. As células necróticas são incapazes de manter a integridade da membrana e seus conteúdos sempre são liberados no meio externo, um processo que provoca a inflamação no tecido circundante. As enzimas que digerem a célula necrótica são derivadas dos lisossomos das próprias células que estão morrendo ou dos lisossomos dos leucócitos que são recrutados como parte da reação inflamatória. A digestão dos conteúdos celulares e a resposta do hospedeiro podem levar horas para se desenvolver e, portanto, não seriam detectadas alterações nas células se, por exemplo, um infarto do miocárdio causasse morte súbita. A primeira evidencia histológica de necrose miocárdica somente aparece 4 a 12 horas depois. No entanto, devido à perda da integridade da membrana plasmática, as enzimas e proteínas específicas do coração são rapidamente liberadas do músculo necrótico, podendo já ser detectadas no sangue 2 horas após a necrose das células miocárdicas (Cap. 12).

Morfologia

As células necróticas mostram **eosinofilia aumentada** na coloração por hematoxilina e eosina (H&E), atribuível, em parte, à perda do RNA citoplasmático (que se liga ao corante azul, hematoxilina) e, em parte, às proteínas citoplasmáticas desnaturadas (que se ligam ao corante vermelho, eosina). A célula necrótica possui uma aparência mais homogênea e vítrea do que as células normais, principalmente devido à perda de partículas de glicogênio (Fig. 2-9C). Quando as enzimas já digeriram as organelas citoplasmáticas, o citoplasma se torna vacuolado e parece roído por traças. As células mortas podem ser substituídas por grandes massas fosfolipídicas

espiraladas, chamadas de **figuras de mielina**, originadas de membranas celulares lesadas. Esses precipitados fosfolipídicos são, então, fagocitados por outras células ou, mais tarde, degradados em ácidos graxos; a calcificação desses resíduos de ácidos graxos resulta na geração de sabões (que são sais de cálcio). Assim, as células mortas podem, no final, sofrer calcificação. À microscopia eletrônica, as células necróticas caracterizam-se por descontinuidades nas membranas plasmáticas e das organelas, dilatação acentuada das mitocôndrias com o aparecimento de grandes densidades amorfas, figuras de mielina intracitoplasmáticas, restos amorfos e agregados de material felpudo, provavelmente representando proteína desnaturada (Fig. 2-10*C*).

Alterações nucleares aparecem em um de três padrões, todos devidos à destruição inespecífica do DNA (Fig. 2-9*C*). A basofilia da cromatina pode esmaecer **(cariólise)**, uma alteração que, provavelmente, reflete a perda de DNA pela degradação enzimática por endonucleases. Um segundo padrão (observado também na morte celular apoptótica) é a **picnose**, caracterizada por retração nuclear e aumento da basofilia. Aqui, a cromatina condensa-se numa massa sólida contraída basófila. No terceiro padrão, conhecido como **cariorrexe**, o núcleo picnótico sofre fragmentação. Com o decorrer do tempo (1 ou 2 dias), o núcleo da célula necrótica desaparece totalmente.

Padrões de Necrose Tecidual

A discussão sobre necrose até agora se restringiu às alterações em células individuais. Quando um grande número de células morre num tecido ou órgão, dizemos que está necrótico; assim, um infarto do miocárdio é a necrose de uma porção do coração causada pela morte de muitas células miocárdicas. A necrose dos tecidos possui vários padrões morfológicos distintos, cujo reconhecimento é importante porque eles fornecem pistas sobre a sua causa básica. Embora os termos que descrevem esses padrões sejam um pouco antiquados, eles são usados habitualmente e suas implicações são compreendidas por patologistas e clínicos.

Morfologia

A **necrose coagulativa** é a forma de necrose tecidual na qual a arquitetura básica dos tecidos mortos é preservada por um intervalo de alguns dias (Fig. 2-11). Os tecidos afetados exibem uma consistência firme. Supostamente, a lesão desnatura não apenas as proteínas estruturais, mas também as enzimas, bloqueando, assim, a proteólise das células mortas; como resultado, células anucleadas e eosinófilas persistem por dias ou semanas. Finalmente, as células necróticas são removidas por fagocitose dos restos celulares por leucócitos infiltrados e pela digestão das células mortas através da ação das enzimas lisossômicas dos leucócitos. A isquemia causada por obstrução de um vaso provoca necrose de coagulação dos tecidos em todos os órgãos, exceto no cérebro. Uma área localizada de necrose de coagulação é chamada de **infarto**[4].

FIGURA 2-11 Necrose coagulativa. **A**, Infarto renal em forma de cunha (em amarelo). **B**, Vista microscópica da borda do infarto, com células renais normais (N) e células necróticas no infarto (I), mostrando contornos celulares preservados mas com perda dos núcleo e um infiltrado inflamatório (visto como núcleos das células inflamatórias entre os túbulos necróticos).

A **necrose liquefativa**, ao contrário da necrose de coagulação, é caracterizada pela digestão das células mortas, resultando na transformação do tecido em uma massa viscosa líquida. É observada em infecções bacterianas focais ou, ocasionalmente, nas infecções fúngicas, porque os micróbios estimulam o acúmulo de leucócitos e a liberação de suas enzimas. O material necrótico é frequentemente amarelo-cremoso devido à presença de leucócitos mortos e é chamado de **pus**. Por razões desconhecidas, a morte por hipoxia de células dentro do sistema nervoso central com frequência se manifesta como necrose liquefativa (Fig. 2-12).

FIGURA 2-12 Necrose liquefativa. Um infarto do cérebro, mostrando a dissolução do tecido.

A **necrose gangrenosa** não é um padrão específico de morte celular, mas o termo é usado comumente na prática clínica. Em geral é aplicado a um membro, geralmente a perna, que tenha perdido seu suprimento sanguíneo e que tenha sofrido necrose (tipicamente necrose de coagulação), envolvendo seus diversos planos teciduais. Quando uma infecção bacteriana se superpõe, ocorre ainda necrose liquefativa devido à ação de enzimas degradativas das bactérias e dos leucócitos atraídos (originando a chamada **gangrena úmida**)[5].

A **necrose caseosa** é encontrada mais frequentemente em focos de infecção tuberculosa (Cap. 8). O termo "caseoso" (semelhante a queijo) é derivado da aparência friável esbranquiçada da área de necrose (Fig. 2-13). Ao exame microscópico, a área necrótica exibe uma coleção de células rompidas ou fragmentadas e restos granulares amorfos delimitados por uma borda inflamatória distinta; essa aparência é característica de um foco de inflamação conhecido como **granuloma** (Cap. 3).

FIGURA 2-13 Necrose caseosa. Tuberculose do pulmão, com uma grande área de necrose caseosa, contendo detritos amarelo-esbranquiçados caseosos.

A **necrose gordurosa**[6] é um termo bem estabelecido no vocabulário médico, mas que, na verdade, não denota um padrão específico de necrose. De fato, ela se refere a áreas focais de destruição adiposa, tipicamente resultantes da liberação de lipases pancreáticas ativadas na intimidade do pâncreas e na cavidade peritoneal. Isto ocorre na emergência abdominal calamitosa, conhecida como pancreatite aguda (Cap. 19). Nesse distúrbio, as enzimas pancreáticas escapam das células acinares e liquefazem as membranas dos adipócitos do peritônio. As enzimas liberadas quebram os triacilgliceróis contidos dentro dessas células. Os ácidos graxos liberados combinam-se com o cálcio, produzindo áreas calcárias brancas macroscopicamente visíveis (saponificação da gordura), que permitem ao cirurgião e ao patologista identificarem as lesões (Fig. 2-14). Ao exame histológico, os focos de necrose exibem contornos indistintos de adipócitos necróticos, com depósitos de cálcio basófilos, circundados por uma reação inflamatória.

FIGURA 2-14 Necrose gordurosa. As áreas de depósitos calcários brancos representam focos de necrose gordurosa com a formação de sabão de cálcio (saponificação) em locais de degradação de lipídios no mesentério.

A **necrose fibrinoide** é uma forma especial de necrose geralmente observada nas reações imunes que envolvem os vasos sanguíneos. Esse padrão de necrose ocorre tipicamente quando complexos de antígenos e anticorpos são depositados nas paredes das artérias. Os depósitos desses "imunocomplexos", em combinação com a fibrina que extravasa, resulta em uma aparência amorfa róseo-brilhante, na coloração de H&E, conhecida pelos patologistas como "fibrinoide" (semelhante à fibrina) (Fig. 2-15). As vasculites imunologicamente mediadas, nas quais esse tipo de necrose é observado, são descritas no Capítulo 11.

FIGURA 2-15 Necrose fibrinoide em uma artéria. A parede da artéria mostra uma área circunferencial rosa-brilhante de necrose com inflamação (neutrófilos com núcleos escuros).

---

[4]*Nota da Revisão Científica*: Discordamos da última afirmação. O termo “infarto” deve ser reservado para as necroses de origem isquêmica ou congestiva, independentemente de sua localização ou tipo. Assim, nem todo infarto está relacionado à necrose coagulativa e vice-versa. O infarto cerebral (causado por isquemia) gera necrose liquefativa. Uma queimadura de terceiro grau localizada cursa com necrose coagulativa pela ação direta do calor, mas não é um infarto.

[5]*Nota da Revisão Científica:* O termo gangrena está associado às modificações que os tecidos mortos sofrem pela exposição ambiental. Os membros ou outros apêndices corporais (p. ex., nariz, pênis, orelha externa) com a necrose isquêmica sofrem ressecamento e embebição hemoglobínica, conferindo a coloração negra característica da gangrena seca. A gangrena úmida surge pela infecção bacteriana associada, que, caso seja por bactérias produtoras de gás, é chamada de gangrena gasosa.

[6]*Nota da Revisão Científica:* A necrose gordurosa é denominada também “esteatonecrose”, que não deve ser confundida com a esteatose.

No paciente vivo, ao final, a maioria das células necróticas e seus conteúdos desaparece por fagocitose e digestão enzimática pelos leucócitos. Se as células necróticas e os restos celulares não forem prontamente destruídos e reabsorvidos, eles atuam como um nicho para deposição de sais de cálcio e outros minerais e se tornam calcificadas. Esse fenômeno, chamado de *calcificação distrófica*, é considerado adiante no capítulo.

Conceitos-chave

Alterações Morfológicas nas Células e nos Tecidos Lesados

- **Lesão celular reversível**: Tumefação celular, degeneração gordurosa, formação de bolhas na membrana plasmática e perda de microvilosidades, tumefação mitocondrial, dilatação da RE, eosinofilia (devido à diminuição do RNA citoplasmático).
- **Necrose:** Aumento da eosinofilia; retração, fragmentação e dissolução nucleares; quebra da membrana plasmática e das organelas; figuras de mielina abundantes; perda e digestão enzimática dos conteúdos

celulares.

- **Padrões de necrose tecidual**: Em condições diferentes, a necrose nos tecidos pode assumir padrões específicos: coagulativa, liquefativa, gangrenosa, caseosa, gordurosa e fibrinoide.

Mecanismos de Lesão Celular

A discussão da patologia da lesão e necrose celulares estabeleceu um cenário para a consideração dos mecanismos e vias bioquímicas da lesão celular. As vias moleculares que levam à lesão celular são complexas e mais bem compreendidas no contexto da biologia da célula normal (Cap. 1). Entretanto, há alguns princípios que são pertinentes à maioria das formas de lesão celular:

- **A resposta celular ao estímulo nocivo depende do tipo de agressão, sua duração e sua intensidade**. Pequenas doses de uma substância química tóxica ou breves períodos de isquemia induzem lesão celular reversível, enquanto altas doses do mesmo tóxico ou uma isquemia mais prolongada resultam ou em morte celular instantânea ou em lesão celular irreversível arrastada, evoluindo, com o tempo, para a morte celular.
- **As consequências da lesão celular dependem do tipo, estado e adaptabilidade da célula agredida**. O estado nutricional e hormonal celular e suas necessidades metabólicas são importantes na sua resposta à agressão. O quão vulnerável uma célula é, por exemplo, à perda de suprimento sanguíneo e hipoxia? Quando a célula do músculo estriado esquelético da perna está privada de seu suprimento sanguíneo, ela pode ser colocada em repouso e preservada; o mesmo não ocorre com o músculo estriado do coração. A exposição de dois indivíduos a concentrações idênticas de uma substância tóxica, como o tetracloreto de carbono, pode ser inofensiva em um e produzir morte celular no outro. Isto pode ser devido aos polimorfismos em genes que codificam enzimas hepáticas que metabolizam o tetracloreto de carbono (CCl_4) em subprodutos tóxicos (Cap. 9). Com o mapeamento completo do genoma humano, há um grande interesse na identificação dos polimorfismos genéticos que afetam as respostas dos diferentes indivíduos aos vários agentes agressores.
- **A lesão celular é resultante de diferentes mecanismos bioquímicos que agem em vários componentes celulares essenciais** (Fig. 2-16). Esses mecanismos são descritos individualmente nos parágrafos seguintes. Os componentes celulares que mais frequentemente são lesados por estímulos nocivos incluem as mitocôndrias, as membranas celulares, a maquinaria de síntese e empacotamento de proteínas e o DNA. Qualquer estímulo agressivo pode, simultaneamente, acionar múltiplos mecanismos interconectados que lesam as células. Essa é uma razão pela qual é difícil relacionar a lesão celular em uma situação específica a uma única ou ainda principal alteração bioquímica.

DANO MITOCONDRIAL
↓ ATP
↑ ERO
Múltiplos efeitos a jusante
Danos a lipídios, proteínas, DNA
ENTRADA DE Ca^{2+}
↑ Permeabilidade mitocondrial
Ativação de várias enzimas celulares
DANO À MEMBRANA
Membrana plasmática
Membrana isossômica
Perda de componentes celulares
Digestão enzimática dos componentes celulares
PROTEÍNA MAL DOBRADA, DANO AO DNA
Ativação de proteínas pró-apoptóticas

FIGURA 2-16 Os principais mecanismos bioquímicos e locais de danos na lesão celular. ATP, Trifosfato de adenosina; ERO, espécies reativas de oxigênio.

A seção seguinte descreve os mecanismos bioquímicos que podem ser ativados por diferentes estímulos agressivos e que contribuem para a lesão celular e a necrose. A apoptose é descrita a seguir, e, finalmente, descrevemos a necroptose, que compartilha características com a necrose e a apoptose.

Depleção de ATP

A redução dos níveis de ATP é a causa fundamental da morte celular por necrose. A depleção de ATP e a redução de síntese de ATP são frequentemente associadas a lesão isquêmica e química (tóxica) (Fig. 2-17). O ATP é produzido de duas maneiras. A principal via nas células dos mamíferos é a fosforilação oxidativa do difosfato de adenosina, em uma reação que resulta na redução do oxigênio pelo sistema de transferência de elétrons das mitocôndrias. A segunda é a via glicolítica, que pode gerar ATP na ausência do oxigênio usando glicose derivada dos líquidos corporais ou da hidrólise do glicogênio. *As principais causas de depleção de ATP são a redução do fornecimento de oxigênio e nutrientes, danos mitocondriais e a ação de algumas substâncias tóxicas (p. ex., cianeto).*

FIGURA 2-17 Consequências funcionais e morfológicas da diminuição intracelular do trifosfato de adenosina (ATP) durante a lesão celular. As alterações morfológicas mostradas aqui são indicativas de lesão celular reversível. Depleção adicional de ATP resulta em morte celular, tipicamente por necrose. RE, Retículo endoplasmático.

Fosfato de alta energia na forma de ATP é requerido virtualmente para todos os processos sintéticos e degradativos dentro da célula. Estes incluem o transporte na membrana, síntese de proteína, lipogênese e reações de desacilação-reacilação necessárias à modificação de fosfolipídios. *A depleção de 5% a 10% dos níveis normais de ATP produz extensos efeitos em muitos sistemas celulares críticos*:

- A atividade da *bomba de sódio dependente de energia da membrana plasmática* (Na+, K+-ATPase ouabaína-sensível) é reduzida. A falha desse sistema de transporte leva à entrada de sódio e sua acumulação dentro das células e difusão do potássio para fora. O ganho final de soluto é acompanhado por um ganho isosmótico de

água, causando *tumefação celular* e dilatação do RE.

- *O metabolismo energético celular é alterado*. Quando o fornecimento de oxigênio para as células é reduzido, como na isquemia, a fosforilação oxidativa cessa, resultando em decréscimo do ATP celular e aumento associado de monofosfato de adenosina. Essas alterações estimulam as atividades da fosfofrutocinase e da fosforilase, levando a uma taxa aumentada de *glicólise anaeróbica*, com o propósito de manter as fontes de energia da célula gerando ATP através do metabolismo da glicose derivada do glicogênio. Em consequência, as *reservas de glicogênio são rapidamente exauridas*. A glicólise anaeróbica resulta em acúmulo de *ácido lático* e fosfatos inorgânicos da hidrólise de ésteres de fosfato. Isso diminui o pH intracelular, resultando na diminuição da atividade de muitas enzimas celulares.
- A falência da bomba de Ca^{2+} leva ao influxo de Ca^{2+}, com efeitos danosos em vários componentes celulares, descritos a seguir.
- A depleção prolongada ou crescente de ATP causa o rompimento estrutural do aparelho de síntese proteica, manifestado como desprendimento dos ribossomos do retículo endoplasmático rugoso e dissociação dos polissomos, com a consequente *redução da síntese proteica*.
- Nas células privadas de oxigênio ou glicose, as proteínas se tornam anormalmente dobradas e o acúmulo de proteínas mal dobradas no retículo endoplasmático (RE) desencadeia uma reação chamada de *resposta de proteína não dobrada* que pode culminar em lesão e morte celular (Cap. 1). Esse processo é descrito mais adiante neste capítulo.
- Finalmente, há dano irreversível às mitocôndrias e às membranas lisossômicas, e a célula sofre *necrose*.

Danos Mitocondriais

As mitocôndrias são elementos críticos na lesão e na morte celular em todas as suas formas. Isto deve ser esperado porque elas fornecem a energia que sustenta a vida através da produção de ATP. A mitocôndria pode ser danificada por aumentos de Ca^{2+} citosólico, espécies reativas de oxigênio (ver adiante), privação de oxigênio, e assim elas são sensíveis a praticamente todos os tipos de estímulos nocivos, incluindo hipoxia e tóxicos. Além disso, mutações de genes mitocondriais são a causa de algumas doenças hereditárias (Cap. 5).

Há três principais *consequências dos danos mitocondriais*:

- O dano mitocondrial frequentemente resulta na formação de um canal de alta condutância na membrana mitocondrial, chamado de *poro de transição de permeabilidade mitocondrial* (Fig. 2-18). A abertura desse canal de condutância leva à perda do potencial de membrana mitocondrial, resultando em falha na fosforilação oxidativa e na depleção progressiva do ATP, culminando na necrose da célula. Um dos componentes estruturais do poro de transição de permeabilidade mitocondrial é a proteína ciclofilina D, que é uma das várias ciclofilinas que funcionam como um alvo do fármaco imunossupressor ciclosporina (usado para impedir rejeição do enxerto). Em alguns modelos experimentais de isquemia, a ciclosporina reduz a lesão impedindo a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial — um modelo interessante de terapia alvo molecular para lesão celular. O papel da ciclosporina na redução da lesão miocárdica isquêmica em seres humanos está em investigação.

↓ Fornecimento de O_2
Tóxicos
Radiação

Dano ou disfunção mitocondrial

↓ Geração de ATP

↑ Produção de ERO

Múltiplas anormalidades celulares

NECROSE

↓ Sinais de sobrevivência
Danos a proteínas e DNA

↑ Proteínas pró-apotóticas
↓ Proteínas antiapoptóticas

Liberação de proteínas mitocondriais

APOPTOSE

FIGURA 2-18 O papel da mitocôndria na lesão e na morte celular. As mitocôndrias são afetadas por uma variedade de estímulos lesivos, e suas anormalidades levam à necrose ou apoptose. ATP, Trifosfato de adenosina; ERO, espécies reativas de oxigênio.

- A fosforilação oxidativa anormal também conduz à formação de *espécies reativas de oxigênio*, as quais têm muitos efeitos deletérios, descritos mais adiante.
- As mitocôndrias abrigam entre suas membranas interna e externa várias proteínas capazes de ativar as vias apoptóticas, incluindo o citocromo c e proteínas que ativam indiretamente enzimas indutoras da apoptose, chamadas *caspases*. O aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial externa pode resultar na liberação dessas proteínas para o citosol e em morte por apoptose (discutida adiante).

Influxo de Cálcio e Perda da Homeostase do Cálcio

Os íons cálcio são importantes mediadores da lesão celular. De acordo com isto, a diminuição do cálcio protege as células de lesões induzidas por uma variedade de estímulos nocivos. O cálcio livre no citosol é normalmente mantido em concentrações muito baixas (≈ 0,1 µmol) em comparação com os níveis extracelulares de 1,3 mmol, e a maior parte do cálcio intracelular fica sequestrada na mitocôndria e no RE. A isquemia e certas substâncias tóxicas causam um aumento da concentração do cálcio citosólico, inicialmente pela liberação do Ca^{2+} dos estoques intracelulares e, posteriormente, pelo aumento do influxo através da membrana plasmática (Fig. 2-19). O aumento do Ca^{2+} intracelular causa lesão celular por vários mecanismos.

FIGURA 2-19 O papel do aumento do cálcio citosólico na lesão celular. RE, Retículo endoplasmático.

- O acúmulo de Ca^{2+} nas mitocôndrias leva à abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial e, como descrito, à falência na geração de ATP.
- O aumento do cálcio citosólico ativa diversas enzimas, com efeitos potencialmente deletérios sobre a célula. Essas enzimas incluem as *fosfolipases* (que causam dano às membranas), *proteases* (que clivam as proteínas de membrana e do citoesqueleto), *endonucleases* (que são responsáveis pela fragmentação da cromatina e do DNA) e as *ATPases* (acelerando, assim, o esgotamento de ATP).
- O aumento dos níveis de Ca^{2+} intracelular resultam, também, na indução da apoptose, pela ativação direta das caspases e pelo aumento da permeabilidade mitocondrial.

Acúmulo de Radicais Livres Derivados do Oxigênio (Estresse Oxidativo)

A lesão celular induzida por radicais livres, particularmente as espécies reativas de oxigênio, é um

importante mecanismo de dano celular em muitas condições patológicas, como a lesão química e por radiação, lesão de isquemia-reperfusão (produzida pela restauração do fluxo sanguíneo em um tecido isquêmico), envelhecimento celular e morte de micorganismos pelos fagócitos. Os *radicais livres* são espécies químicas que têm um único elétron não emparelhado em um orbital externo. Os elétrons não emparelhados são altamente reativos e "atacam" e modificam moléculas adjacentes, tanto substâncias inorgânicas quanto orgânicas — proteínas, lipídios, carboidratos, ácidos nucleicos —, muitas delas componentes essenciais do núcleo e das membranas celulares. Algumas dessas reações são autocatalíticas, isto é, as moléculas que reagem com os radicais livres são convertidas em radicais livres, gerando, assim, uma propagação de danos em cadeia.

As *espécies reativas de oxigênio* (ERO) são um tipo de radical livre derivado do oxigênio, cujo papel na lesão celular está bem estabelecido. Normalmente, ERO são produzidas nas células durante a respiração mitocondrial e geração de energia, mas são degradadas e removidas pelos sistemas de defesa celulares. Portanto, as células são capazes de manter um estado estável no qual os radicais livres estão presentes transitoriamente, em baixas concentrações, mas sem causar danos. O aumento da produção ou a diminuição da eliminação das ERO provoca um excesso desses radicais livres, uma condição chamada de *estresse oxidativo*. O estresse oxidativo tem sido implicado em uma grande variedade de processos patológicos, incluindo lesão celular, câncer, envelhecimento e algumas doenças degenerativas como doença de Alzheimer. As ERO são produzidas também em grandes quantidades por leucócitos ativados, particularmente neutrófilos e macrófagos, durante a reação inflamatória, auxiliando na destruição de micróbios, remoção de células mortas e outras substâncias indesejáveis.

Na próxima seção, discutiremos a geração e remoção das ERO e como elas contribuem para a lesão celular. As propriedades de alguns dos mais importantes radicais livres estão resumidas na Tabela 2-3.

Tabela 2-3

Propriedades dos Principais Radicais Livres Envolvidos na Lesão Celular

Propriedades	$O_2^{\bar{\cdot}}$	H_2O_2	$^{\cdot}OH$	$ONOO^-$
Mecanismos de produção	Redução incompleta do O_2 durante a fosforilação oxidativa; por oxidase de fagócitos em leucócitos	Gerado por SOD a partir do O_2 e por oxidases em peroxissomos	Gerado a partir de H_2O por hidrólise, por exemplo, por radiação; de H_2O_2 pela reação de Fenton; de $O_2^{\bar{\cdot}}$	Produzida pela interação de $O_2^{\bar{\cdot}}$ e NO gerado pela sintase de NO, em muitos tipos de células (células endoteliais, leucócitos, neurônios, outros)
Mecanismos de inativação	Conversão para H_2O_2 e O_2 pela SOD	Conversão para H_2O e O_2 pela catalase (peroxissomos), glutationa peroxidase (citosol, mitocôndria)	Conversão para H_2O pela glutationa peroxidase	Conversão para HNO_2 por peroxirredoxinas (citosol, mitocôndria)
Efeitos patológicos	Estimula a produção de enzimas de degradação de leucócitos e de outras células; pode danificar diretamente lipídios, proteínas, DNA; atua próximo ao local de produção	Pode ser convertido em $^{\cdot}OH$ e OCl^-, que destroem microrganismos e células; pode atuar à distância do local de produção	Radical livre mais reativo derivado do oxigênio; principal ERO responsável por danificar lipídios, proteínas e DNA	Danifica lipídios, proteínas, DNA

HNO_2, nitrito; H_2O_2, peróxido de hidrogênio; NO, óxido nítrico; $O_2^{\bar{\cdot}}$ ânion superóxido; OCl^-, hipoclorito; $^{\cdot}OH$, radical hidroxila; $ONOO^-$, peroxinitrito; ERO, espécies reativas de oxigênio; SOD, superóxido dismutase.

Geração de Radicais Livres

Os radicais livres podem ser gerados dentro das células de vários modos (Fig. 2-20):

FIGURA 2-20 A geração, a remoção e o papel das espécies reativas de oxigênio (ERO) na lesão celular. A produção de ERO está aumentada em muitos estímulos lesivos. Esses radicais livres são removidos por decomposição espontânea e por sistemas enzimáticos especializados. A produção excessiva ou remoção inadequada leva ao acúmulo de radicais livres nas células, o que pode danificar lipídios (por peroxidação), proteínas e o ácido desoxirribonucleico (DNA), resultando em lesão celular.

- *As reações de redução-oxidação que ocorrem durante processos metabólicos normais*. Durante a respiração normal, o oxigênio molecular é reduzido pela transferência de quatro elétrons para o H_2, gerando duas moléculas de água. Essa conversão é catalisada por enzimas oxidativas no retículo endoplasmático, citosol, mitocôndrias, peroxissomos e lisossomos. Durante esse processo, são geradas pequenas quantidades de espécies intermediárias parcialmente reduzidas nas quais diferentes números de elétrons foram transferidos do O_2, que incluem o ânion superóxido ($O_2^{\bar{\cdot}}$, um elétron), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2, dois elétrons) e íons hidroxila ($^{\cdot}OH$, três elétrons).
- *Absorção de energia radiante* (p. ex., luz ultravioleta, raios X). A radiação ionizante, por exemplo, pode hidrolisar a água em radicais livres hidroxila ($^{\cdot}OH$) e hidrogênio (H).
- Surtos rápidos de ERO são produzidos em leucócitos ativados durante a *inflamação*. Isso ocorre por uma reação precisamente controlada em um complexo de múltiplas proteínas de membrana plasmática que usam a NADPH oxidase para a reação redox (Cap. 3). Além disso, algumas oxidases intracelulares (p. ex., xantina oxidase) geram ânion superóxido.
- O *metabolismo enzimático de substâncias químicas exógenas ou fármacos* pode gerar radicais livres que não são ERO, mas produzem efeitos semelhantes (p. ex., o CCl_4 pode gerar $^{\cdot}CCl_3$, descrito adiante neste capítulo).
- Os *metais de transição* como o ferro e o cobre doam ou aceitam elétrons livres durante reações intracelulares e catalisam a formação de radicais livres como na reação de Fenton ($H_2O_2 + Fe^{2+} + \rightarrow Fe^{3+} + ^{\cdot}OH + OH^-$). Como a maior parte do ferro livre intracelular está no estado férrico (Fe^{3+}), ele deve primeiramente ser reduzido ao estado ferroso (Fe^{2+}) para participar da reação de Fenton. Essa redução pode ser incrementada pelo $O_2^{\bar{\cdot}}$ e, assim, fontes de ferro e ânion superóxido cooperam no dano celular oxidativo.
- O *óxido nítrico* (NO), um mediador químico importante gerado por células endoteliais, macrófagos, neurônios e outros tipos celulares (Cap. 3), pode atuar como radical livre e também pode ser convertido no altamente reativo ânion peroxinitrito ($ONOO^-$), bem como em NO_2 e NO_3^-.

Remoção dos Radicais Livres

Os radicais livres são naturalmente instáveis e, em geral, decompõem-se espontaneamente. O ânion superóxido, por exemplo, é instável e decompõe-se (sofre dismutação) espontaneamente em O_2 e H_2O_2 na presença de água. Além disso, as células desenvolveram múltiplos mecanismos enzimáticos e não enzimáticos para remover radicais livres e, assim, minimizar a agressão (Fig. 2-20). Estes incluem os seguintes:

- *Antioxidantes* que ou bloqueiam a formação de radicais livres, ou os inativam (p. ex., remoção). São exemplos as vitaminas lipossolúveis E e A, bem como o ácido ascórbico e a glutationa no citosol.
  - Conforme vimos, o *ferro* e o *cobre* podem catalisar a formação de ERO. Sob circunstâncias normais, a reatividade desses metais é minimizada pela sua ligação a proteínas de armazenamento e de transporte (p. ex., transferrina, ferritina,

lactoferrina e ceruloplasmina), evitando que esses metais participem em reações que gerem ERO.

- Diversas *enzimas* atuam como sistemas de remoção radicais livres e quebram o H_2O_2 e o $O_2^{\cdot-}$. Essas enzimas estão localizadas perto dos locais de geração dos oxidantes e incluem as seguintes:
  1. *Catalase*, presente nos peroxissomos, que decompõe o H_2O_2 ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$).
  2. *Superóxido dismutases* (SODs) são encontradas em muitos tipos celulares e convertem o $O_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 ($O_2^{\cdot-} + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Esse grupo inclui a manganês-superóxido dismutase, que se localiza nas mitocôndrias e a cobre-zinco-superóxido dismutase, que é encontrada no citosol.
  3. A *glutationa peroxidase* também protege contra lesão catalisando a degradação de radicais livres ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG$ [homodímero de glutationa] $+ 2H_2O$, ou $2OH + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$). A proporção intracelular de glutationa oxidada (GSSG) para glutationa reduzida (GSH) reflete o estado oxidativo da célula e é um indicador importante da habilidade celular em destoxificar ERO.

Efeitos Patológicos dos Radicais Livres

Os efeitos das ERO e de outros radicais livres são bastante amplos, porém três reações são particularmente relevantes na lesão celular (Fig. 2-20):

- *Peroxidação lipídica nas membranas*. Na presença de O_2, os radicais livres causam peroxidação dos lipídios dentro das membranas plasmáticas e das organelas. O dano oxidativo é iniciado quando as ligações duplas em ácidos graxos insaturados dos lipídios das membranas são atacadas por radicais livres derivados do O_2, particularmente por $^{\cdot}OH$. As interações lipídio-radical livre geram peróxidos, que são instáveis e reativos, e sobrevém uma reação em cadeia autocatalítica (chamada *propagação*), que pode resultar em lesão extensa das membranas.
- *Modificação oxidativa de proteínas*. Os radicais livres promovem a oxidação das cadeias laterais de aminoácidos, formação de ligações covalentes proteína-proteína cruzadas (p. ex., pontes dissulfeto) e oxidação da estrutura da proteína. A modificação oxidativa de proteínas pode danificar os sítios ativos das enzimas, romper a conformação de proteínas estruturais e intensificar a degradação, pelos proteossomas, de proteínas não dobradas ou mal dobradas, provocando uma devastação por toda a célula.
- *Lesões no DNA*. Os radicais livres são capazes de causar quebra das cadeias simples e duplas do DNA, ligações cruzadas das cadeias do DNA e a formação de complexos de adição. O dano oxidativo do DNA tem sido relacionado ao envelhecimento celular (discutido adiante) e à transformação neoplásica das células (Cap. 7).

O conceito tradicional sobre radicais livres era de que eles causam lesão e morte celular por necrose e, de fato, a produção de ERO é um frequente prelúdio à necrose. No entanto, está claro hoje que os radicais livres também podem desencadear a apoptose. Estudos recentes revelaram também um papel das ERO na sinalização através de uma variedade de receptores celulares e intermediários bioquímicos. Na verdade, de acordo com uma hipótese, as principais ações do $O_2^{\cdot-}$ derivam mais da sua capacidade de estimular a produção de enzimas de degradação do que de causar dano direto às macromoléculas. Também é possível que essas moléculas potencialmente mortais, quando produzidas sob condições fisiológicas na "dose correta", desempenhem importantes funções fisiológicas.

Defeitos na Permeabilidade da Membrana

A perda precoce da permeabilidade seletiva da membrana, evoluindo no final para um dano evidente da membrana, é uma característica constante na maioria das formas de lesão celular (exceto na apoptose). O dano na membrana pode afetar as funções e a integridade de todas as membranas celulares. Nos parágrafos seguintes, discutiremos os mecanismos e as consequências patológicas do dano à membrana.

Mecanismos da Lesão da Membrana

Nas células isquêmicas, os defeitos de membrana são o resultado da depleção de ATP e da ativação cálcio-mediada de fosfolipases. A membrana plasmática pode também ser danificada diretamente por várias toxinas microbianas, proteínas virais, componentes líticos do complemento e numerosos agentes químicos e físicos. Vários mecanismos bioquímicos contribuem para os danos à membrana (Fig. 2-21).

FIGURA 2-21 Mecanismos de danos à membrana na lesão celular. A diminuição do O_2 e o aumento do Ca^{2+} citosólico são tipicamente vistos na isquemia, mas podem acompanhar outras formas de lesão celular. As espécies reativas de oxigênio, que são muitas vezes produzidas em reperfusão de tecidos isquêmicos, também causam danos na membrana (não representados).

- *Espécies reativas de oxigênio*. Os radicais livres do oxigênio causam lesão às membranas celulares através da peroxidação lipídica, discutida anteriormente.
- *Diminuição da síntese de fosfolipídios*. Nas células, a produção de fosfolipídios está reduzida em consequência de uma função mitocondrial defeituosa ou pela hipoxia, ambas diminuindo a produção de ATP e afetando as vias biossintéticas dependentes de energia. A redução de síntese de fosfolipídios afeta todas as membranas celulares, incluindo as próprias membranas mitocondriais.
- *Aumento na quebra dos fosfolipídios*. Lesões celulares graves estão associadas ao aumento da degradação de fosfolipídios da membrana, provavelmente devido à ativação de fosfolipases cálcio-dependentes pelos níveis elevados de Ca^{2+} citosólico e mitocondrial. A quebra dos fosfolípidos leva ao acúmulo de *produtos de degradação dos lipídios*, que incluem ácidos graxos livres não esterificados, acilcarnitina, e lisofosfolipídios, que têm um efeito detergente sobre as membranas. Eles também se inserem na bicamada lipídica da membrana ou substituem os fosfolipídios da membrana, potencialmente causando modificações na permeabilidade e alterações eletrofisiológicas.
- *Anormalidades citoesqueléticas*. Os filamentos do citoesqueleto funcionam como âncoras que conectam a membrana plasmática ao interior da célula. A ativação de proteases pelo aumento do cálcio citosólico causa dano aos elementos do citoesqueleto. Na presença de tumefação celular, essa lesão gera, particularmente nas células miocárdicas, o desprendimento da membrana celular do citoesqueleto, tornando-a suscetível ao estiramento e ruptura.

Consequências do Dano à Membrana

Os locais mais importantes de danos à membrana durante a lesão celular são as membranas mitocondriais, a membrana plasmática e as membranas dos lisossomos.

- *Dano à membrana mitocondrial*. Como já discutido, o dano às membranas mitocondriais resultam na abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial, levando à diminuição de ATP e liberação de proteínas que disparam a morte por apoptose.
- *Dano à membrana plasmática*. O dano à membrana plasmática leva à perda do equilíbrio osmótico e influxo de líquidos e íons, bem como à perda do conteúdo celular. As células podem, também, perder metabólitos que são

vitais para a reconstituição do ATP, com subsequente esgotamento dos estoques de energia.

- *Lesão às membranas dos lisossomos* resulta em liberação de suas enzimas para o citoplasma e ativação das hidrolases ácidas no pH ácido do interior da célula lesionada. Os lisossomos contêm RNases, DNases, proteases, fosfatases e glicosidases. A ativação dessas enzimas promove a digestão enzimática das proteínas, RNA, DNA e glicogênio, e a célula morre por necrose.

Danos ao DNA e às Proteínas

As células possuem mecanismos que reparam danos ao DNA, porém se o dano é muito grave para ser corrigido (p. ex., após exposição do DNA a fármacos nocivos, radiação ou estresse oxidativo), a célula inicia um programa de suicídio que resulta em morte por apoptose. Uma reação semelhante é iniciada por proteínas incorretamente dobradas, as quais podem ser resultantes de mutações hereditárias ou por causas adquiridas, como os radicais livres. Como esses mecanismos de lesão celular causam, tipicamente, a apoptose, eles serão discutidos mais adiante no capítulo.

Lesão Reversível vs. Irreversível

Antes de concluirmos a discussão sobre os mecanismos de lesão celular, é útil considerar os possíveis eventos que determinam quando a lesão reversível se torna irreversível e progride até a morte celular. A relevância clínica dessa questão é óbvia — se pudermos respondê-la, seremos capazes de traçar estratégias para prevenir que a lesão celular tenha consequências deletérias permanentes. No entanto, os mecanismos moleculares relacionados à maioria das formas de lesão celular que culminam na morte celular se mostraram difíceis de encontrar, por várias razões. O “ponto de não retorno” no qual a lesão se torna irreversível é ainda completamente indefinido, e não há correlação bioquímica ou morfológica indiscutível de irreversibilidade. *Dois fenômenos caracterizam consistentemente a irreversibilidade — a incapacidade de reverter a disfunção mitocondrial* (perda de fosforilação oxidativa e de geração de ATP), mesmo após o término da agressão original, e *alterações profundas na função da membrana*. Como mencionado, a lesão das membranas lisossômicas resulta na dissolução enzimática da célula lesada, que é característica da necrose.

A perda de proteínas intracelulares através da membrana da célula lesada e, subsequentemente, para a circulação sanguínea, fornece um meio de detecção de lesão celular tecido-específica e necrose usando amostras de soro sanguíneo. Por exemplo, o músculo cardíaco contém uma isoforma específica da creatina-cinase e da proteína contrátil troponina; o fígado (especificamente o epitélio dos ductos biliares) contém uma isoforma da enzima fosfatase alcalina, e os hepatócitos contêm transaminases. Nesses tecidos, a lesão irreversível e a morte celular se refletem por níveis elevados dessas proteínas no sangue, e a mensuração desses biomarcadores é usada para avaliar os danos a esses tecidos.

Conceitos-chave

Mecanismos de Lesão Celular

- Depleção de ATP: falência das funções dependentes de energia → lesão reversível → necrose
- Danos mitocondriais: depleção de ATP → falência das funções celulares dependentes de energia → consequentemente, necrose; sob certas condições, a saída de proteínas mitocondriais causa apoptose
- Influxo de cálcio: ativação de enzimas que danificam os componentes celulares e também podem desencadear apoptose
- Acúmulo de espécies reativas de oxigênio: modificação covalente de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos celulares
- Aumento da permeabilidade das membranas celulares: afeta a membrana plasmática, as membranas lisossômicas e as membranas mitocondriais; tipicamente resulta em necrose
- Acúmulo de DNA danificado e proteínas mal dobradas: desencadeia apoptose

Correlações Clinicopatológicas: Exemplos Selecionados de Lesão e Necrose Celulares

Tendo revisto brevemente as causas, morfologia e mecanismos da lesão celular e da morte celular por necrose, descreveremos agora algumas formas comuns e clinicamente relevantes de lesão celular que tipicamente culminam em necrose. Esses exemplos ilustram muitos dos mecanismos e sequência de eventos da lesão celular, descritos anteriormente.

Lesão Isquêmica e Hipóxica

A isquemia é o tipo mais comum de agressão celular em medicina clínica e que resulta da hipoxia provocada pela redução do fluxo sanguíneo, geralmente devido a uma obstrução mecânica arterial. Ela também pode ser causada por redução da drenagem venosa. Ao contrário da hipoxia[7], durante a qual a produção de energia através da glicólise anaeróbica continua, a isquemia também compromete o fornecimento de substratos para a glicólise. Assim, nos tecidos isquêmicos, não apenas o metabolismo aeróbico é comprometido, mas a geração de energia anaeróbica também cessa depois que os substratos glicolíticos são exauridos ou quando a glicólise é inibida pelo acúmulo de metabólitos que normalmente seriam removidos pelo fluxo sanguíneo. Por essa razão, *a isquemia tende a causar lesão celular e tecidual mais rápida e intensa que a hipoxia na ausência de isquemia*.

Mecanismos da Lesão Celular Isquêmica

A sequência de eventos que se segue à hipoxia ou à isquemia reflete muitas das alterações bioquímicas da lesão celular que foram descritas e são resumidas aqui. Quando a pressão de oxigênio dentro da célula diminui, ocorre perda da fosforilação oxidativa e diminuição da geração de ATP. A depleção de ATP resulta em falha da bomba de sódio, com perda de potássio, influxo de sódio e água e tumefação celular. Ocorre também influxo de cálcio, com seus muitos efeitos deletérios. Há uma perda progressiva de glicogênio e redução da síntese de proteínas. Nesse estágio, as consequências funcionais se tornam graves. Por exemplo, o músculo cardíaco cessa sua contratilidade dentro de 60 segundos após a oclusão da artéria coronária. Observe, entretanto, que a perda de contratilidade não significa morte celular. Se a hipoxia continua, a depleção ainda maior de ATP causará deteriorações adicionais. O citoesqueleto se dispersa, levando à perda de características ultraestruturais como as microvilosidades e formação de "bolhas" na superfície celular (Figs. 2-9 e 2-10). "Figuras de mielina", derivadas das membranas celulares em degeneração, são vistas dentro do citoplasma (em vacúolos autofágicos) ou no meio extracelular. Acredita-se que elas sejam o resultado da exposição de grupos fosfatídicos que promovem a captação e a inserção de água entre pilhas lamelares de membranas. Nesse momento, as mitocôndrias estão geralmente tumefeitas, como consequência da perda do controle do volume nessas organelas; o retículo endoplasmático permanece dilatado e a célula inteira está intensamente tumefeita, com altas concentrações de água, sódio e cloreto e uma concentração reduzida de potássio. *Se o oxigênio for restaurado, todas essas alterações são reversíveis.*

Se a isquemia persiste, sobrevêm lesão irreversível e necrose. A lesão irreversível está associada morfologicamente com a intensa tumefação das mitocôndrias, extenso dano da membrana plasmática (originando as figuras de mielina) e tumefação dos lisossomos (Fig. 2-10*C*). Grandes densidades amorfas e floculentas crescem na matriz mitocondrial. No miocárdio, elas são indicação de lesão irreversível e podem já ser observadas após 30 a 40 minutos de isquemia. Ocorre então influxo maciço de cálcio para dentro da célula, particularmente se a zona isquêmica é reperfundida. A morte é principalmente por necrose, mas a apoptose também ocorre; a via apoptótica provavelmente é ativada pela liberação de moléculas pró-apoptóticas das mitocôndrias muito permeáveis. Os componentes celulares são progressivamente degradados e há uma ampla perda das enzimas celulares para o espaço extracelular e, inversamente, entrada de macromoléculas extracelulares do espaço intersticial para dentro das células que estão morrendo. Finalmente, as células mortas são substituídas por grandes massas compostas de fosfolipídios na forma de figuras de mielina. Estas são fagocitadas por leucócitos ou degradadas posteriormente a ácidos graxos. A calcificação desses ácidos graxos residuais pode ocorrer, com formação de sabões de cálcio.

Como mencionado, a saída de enzimas intracelulares e outras proteínas, através da membrana plasmática anormalmente permeável, para a corrente sanguínea, proporciona um importante indicador clínico de morte celular. Por exemplo, níveis séricos elevados da creatina-cinase MB e troponina do músculo cardíaco são sinais precoces de infarto do miocárdio, podendo ser detectados antes que o infarto seja morfologicamente detectável (Cap. 12).

As células dos mamíferos desenvolveram respostas protetoras para lidar com o estresse hipóxico. A mais bem definida dessas respostas é a indução de um fator de transcrição denominado *fator-1 induzido por hipoxia*, que promove a formação de novos vasos sanguíneos, estimula vias de sobrevivência celular e incrementa a glicólise anaeróbica. Ainda resta saber se o entendimento de tais mecanismos de detecção de oxigênio irá fornecer novas estratégias para a prevenção e tratamento da lesão celular isquêmica e hipóxica.

Apesar das muitas investigações em modelos experimentais, não há ainda abordagens terapêuticas confiáveis para a redução das consequências lesivas da isquemia em situações clínicas. A estratégia que é, talvez, a mais útil nas lesões isquêmicas (e traumáticas) cerebrais e medulares é a indução transitória de hipotermia (reduzindo-se a temperatura corporal interna a 33,3°C). Esse tratamento reduz a demanda metabólica das células agredidas, diminui a tumefação celular, suprime a formação de radicais livres e inibe a resposta inflamatória do hospedeiro. Tudo isto contribui para a redução da lesão celular e tecidual.

Lesão de Isquemia-Reperfusão

A restauração do fluxo sanguíneo para os tecidos isquêmicos pode promover a recuperação de células, se elas foram reversivelmente lesadas, mas também pode, paradoxalmente, exacerbar a lesão e causar morte celular. Consequentemente, os tecidos reperfundidos continuam perdendo células além daquelas já irreversivelmente lesadas no final da isquemia. Esse processo, denominado *lesão de isquemia-reperfusão*, é clinicamente importante porque contribui para o dano tecidual nos infartos do miocárdio e cerebral em seguida a terapias para restaurar o fluxo sanguíneo (Caps. 12 e 28).

Como ocorre a lesão de reperfusão? A resposta provável é que novos processos lesivos são desencadeados durante a reperfusão, causando a morte de células que, de outro modo, poderiam ter se recuperado. Vários mecanismos foram propostos:

- *Estresse oxidativo*. Novo dano pode ser iniciado durante a reoxigenação por aumento da geração de *espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio*. Esses radicais livres são produzidos no tecido reperfundido como resultado da redução incompleta do oxigênio pelas mitocôndrias danificadas, ou pela ação de oxidases de leucócitos, células endoteliais ou células do parênquima. Os mecanismos de defesa antioxidante celulares são comprometidos pela isquemia, favorecendo o acúmulo de radicais livres.
- *Sobrecarga de cálcio intracelular*. Como mencionado, a sobrecarga de cálcio intracelular e mitocondrial começa durante a isquemia aguda; ela é exacerbada durante a reperfusão devido ao influxo de cálcio resultante dos danos à membrana plasmática e da lesão mediada por ERO ao retículo sarcoplasmático. A sobrecarga de cálcio favorece a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial com consequente depleção de ATP. Isto, por sua vez, provoca mais lesão celular.
- *Inflamação*. A lesão isquêmica está associada com a inflamação através da liberação de "sinais de alerta" provenientes de células mortas, citocinas secretadas pelas células imunes locais, tais como os macrófagos residentes, e expressão aumentada de moléculas de adesão por células endoteliais e parenquimatosas hipóxicas, tudo isso atuando para recrutar neutrófilos circulantes para o tecido reperfundido. A inflamação provoca lesão tecidual adicional (Cap. 3). A importância da chegada dos neutrófilos na lesão de reperfusão foi demonstrada experimentalmente pela observação de efeitos benéficos do tratamento com anticorpos que bloqueiam citocinas e moléculas de adesão, com consequente redução da saída de neutrófilos dos vasos sanguíneos.
- A ativação do *sistema complemento* contribui para a lesão de isquemia-reperfusão. Por razões desconhecidas, alguns anticorpos IgM possuem uma tendência a se depositarem em tecidos isquêmicos, e, quando o fluxo sanguíneo é restaurado, as proteínas do complemento ligam-se aos anticorpos depositados e são ativadas, provocando mais lesão celular e inflamação.

Lesão Química (Tóxica)

A lesão química permanece como um problema frequente na medicina clínica, e é a principal limitação à terapia com fármacos. Como muitos fármacos são metabolizados no fígado, este órgão é alvo frequente da toxicidade dos medicamentos. De fato, a lesão hepática tóxica é talvez a razão mais frequente para a interrupção do uso terapêutico ou do desenvolvimento de um fármaco. Os mecanismos pelos quais os produtos químicos, certos medicamentos e as toxinas provocam lesão são descritos com mais detalhes no Capítulo 9, na discussão sobre doenças ambientais. Aqui, descreveremos as principais vias de lesão quimicamente induzida, com exemplos selecionados.

As substâncias químicas induzem lesão celular por um dos dois seguintes mecanismos gerais:

- *Toxicidade direta*. Algumas substâncias químicas lesam células diretamente pela sua combinação com componentes moleculares críticos. Por exemplo, no envenenamento por cloreto de mercúrio, o mercúrio se liga aos grupamentos sulfidrila das proteínas da membrana celular, causando aumento da permeabilidade da membrana e inibição do transporte de íons. Nesses casos, a maior lesão ocorre nas células que usam, absorvem, excretam ou concentram as substancias químicas — no caso do cloreto mercúrico, as células do trato gastrointestinal e do rim (Cap. 9). O *cianeto* envenena a citocromo-oxidase mitocondrial, inibindo, assim, a fosforilação oxidativa. Muitos agentes quimioterápicos antineoplásicos e antibióticos também provocam lesão celular por efeitos citotóxicos diretos.
- *Conversão em metabólitos tóxicos*. A maioria das substâncias químicas não é biologicamente ativa na sua forma nativa, mas precisa ser convertida em metabólitos tóxicos reativos, que então agem sobre as moléculas-alvo. Essa modificação é normalmente realizada pelas oxidases de função mista do citocromo P-450, no retículo endoplasmático liso, no fígado e em outros órgãos. Os metabólitos tóxicos causam lesão da membrana e lesão celular principalmente pela formação de *radicais livres* e subsequente peroxidação lipídica; a ligação covalente direta a proteínas e lipídios da membrana também pode contribuir. Por exemplo, o tetracloreto de carbono (CCl_4), que é amplamente utilizado na indústria de limpeza a seco, é convertido pelo citocromo P-450 no radical livre altamente reativo $^{\bullet}CCl_3$, que causa peroxidação lipídica e danos a muitas estruturas celulares. O acetoaminofeno, um medicamento analgésico, é também convertido a produto tóxico durante a detoxificação pelo fígado, produzindo lesão celular. Esses e outros exemplos de lesão química são descritos no Capítulo 9.

Conceitos-chave

Lesão Isquêmica e Tóxica

- Isquemia leve: Fosforilação oxidativa reduzida → geração de ATP reduzida → falência da bomba de Na → influxo de sódio e água → tumefação celular e das organelas (reversível).
- Isquemia intensa/prolongada: tumefação intensa da mitocôndria, influxo de cálcio para dentro da mitocôndria e para dentro da celula com rompimento dos lisossomos e da membrana plasmática. Morte por necrose e apoptose devido à liberação de citocromo c pela mitocôndria.
- As lesões de reperfusão se seguem ao restabelecimento do fluxo sanguíneo dentro da área isquêmica, e são causadas por estresse oxidativo devido à liberação de radicais livres por leucócitos e células endoteliais. O sangue traz cálcio que sobrecarrega as células reversivelmente lesadas com lesão mitocondrial consequente. O influxo de leucócitos gera radicais livres e citocinas. Há ativação local do complemento por anticorpos IgM depositados nos tecidos isquêmicos.
- Os produtos químicos podem causar danos diretamente ou por conversão em metabólitos tóxicos. Os órgãos afetados são principalmente aqueles que estão envolvidos na absorção ou excreção de produtos químicos ou outros, tais como o fígado, onde os produtos químicos são convertidos em metabólitos tóxicos. A lesão direta a organelas críticas, tais como as mitocôndrias, ou a lesão indireta por radicais livres gerados a partir de produtos químicos/tóxicos está envolvida.

Apoptose

A apoptose é uma via de morte celular induzida por um programa de suicídio finamente regulado no qual as células destinadas a morrer ativam enzimas que degradam seu próprio DNA e suas proteínas

nucleares e citoplasmáticas. As células apoptóticas se quebram em fragmentos, chamados *corpos apoptóticos*, que contêm porções do citoplasma e núcleo. A membrana plasmática da célula apoptótica e de seus corpos apoptóticos permanece intacta, mas sua estrutura é alterada de tal maneira que seus fragmentos tornam-se alvos "saborosos" para os fagócitos. A célula morta e seus fragmentos são rapidamente devorados, antes que seus conteúdos sejam liberados no meio, e desse modo a morte celular por esta via não desperta uma resposta inflamatória no hospedeiro. O processo foi reconhecido em 1972 pela aparência morfológica distinta de fragmentos ligados à membrana derivados de células, e, posteriormente, nomeados pela designação grega para "desprender-se". Foi rapidamente reconhecido que a apoptose era um mecanismo distinto de morte celular, diferente da necrose, a qual é caracterizada pela perda da integridade da membrana, digestão enzimática dos constituintes celulares, liberação do conteúdo celular, e, frequentemente, uma reação do hospedeiro (Fig. 2-8 e Tabela 2-2). Por ser geneticamente regulada, a apoptose é muitas vezes denominada *morte celular programada*. Como mencionado, certas formas de *necrose*, chamadas de necroptoses, são também programadas geneticamente, mas por um conjunto distinto de genes.

Causas da Apoptose

A apoptose ocorre normalmente durante o desenvolvimento e por toda a vida, e serve para eliminar células indesejáveis, velhas ou potencialmente prejudiciais. É também um evento patológico quando células doentes se tornam irreparavelmente danificadas e são eliminadas.

Apoptose em Situações Fisiológicas

A morte por apoptose é um fenômeno normal que visa eliminar as células que não são mais necessárias e manter um número constante das diversas populações celulares nos tecidos. É importante nas seguintes situações fisiológicas:

- *A destruição programada de células durante a embriogênese*, compreendendo: implantação, organogênese, involução do desenvolvimento e metamorfose. O termo *morte celular programada* foi originalmente criado para denotar a morte de tipos celulares específicos, que ocorre de forma precisamente regulada, em momentos bem definidos durante o desenvolvimento dos organismos multicelulares. Apoptose é um termo genérico para esse padrão de morte celular, independentemente do contexto, mas muitas vezes é utilizado de forma intercambiável com morte celular programada. Contudo, é melhor evitar esse termo para indicar a apoptose, uma vez que, em alguns casos, a necrose pode também ser uma forma de morte celular programada
- *Involução de tecidos hormônio-dependentes sob privação do hormônio*, tais como o colapso das células endometriais na menstruação, a atresia folicular ovariana na menopausa, a regressão da mama da lactação após o desmame, e a atrofia prostática após castração.
- *Perda celular em populações celulares proliferativas*, tais como os linfócitos imaturos na medula óssea e timo e os linfócitos B nos centros germinativos que não expressam os receptores antigênicos adequados (Cap. 6), e as células epiteliais das criptas intestinais, para manter constante o seu número *(homeostase)*.
- *Eliminação de linfócitos autorreativos potencialmente nocivos*, antes ou depois de eles terem completado sua maturação, para impedir reações contra os próprios tecidos do indivíduo (Cap. 6).
- Morte de células normais que já tenham cumprido sua atividade funcional, tais como os neutrófilos na *resposta inflamatória aguda* e os linfócitos ao término da *resposta imune*. Nessas situações, as células sofrem apoptose porque são privadas dos sinais de sobrevivência necessários, tais como os fatores de crescimento.

Apoptose em Condições Patológicas

A apoptose elimina células que são lesadas de modo irreparável, sem produzir reação do hospedeiro, limitando, assim, lesão tecidual adicional. A morte por apoptose é responsável pela perda de células em várias situações patológicas:

- *Dano ao DNA*. Radiação, medicamentos antineoplásicos citotóxicos e a hipoxia podem lesar o DNA diretamente ou através da produção de radicais livres. Se os mecanismos de reparo não podem lidar com a lesão, a célula aciona mecanismos intrínsecos que induzem apoptose. Nessas situações, a eliminação da célula é alternativa melhor do que arriscar viver com as mutações no DNA lesado, pois elas podem resultar em transformação

maligna (que é a alteração genética que produz células com a proliferação desordenada, característica do câncer).

- *Acúmulo de proteínas mal dobradas*. As proteínas erradamente dobradas podem surgir de mutações nos genes que codificam estas proteínas ou devido a fatores extrínsecos, como a lesão causada por radicais livres. O acúmulo excessivo dessas proteínas no RE leva a uma condição conhecida como *estresse do RE*, que culmina em morte da célula por apoptose. A apoptose causada pelo acúmulo de proteínas mal dobradas tem sido considerada como a base de várias doenças degenerativas do sistema nervoso central e de outros órgãos.
- *Morte celular em certas infecções*, particularmente infecções virais, nas quais a perda de células infectadas é devida em grande parte à apoptose induzida pelo vírus (como nas infecções por adenovírus e HIV) ou pela resposta imune do hospedeiro (como na hepatite viral). Uma resposta importante do hospedeiro aos vírus consiste em linfócitos T citotóxicos específicos para as proteínas virais, que induzem apoptose das células infectadas na tentativa de eliminar os reservatórios de infecção. Durante esse processo pode ocorrer lesão tecidual significativa. O mesmo mecanismo mediado por célula T é responsável pela morte celular em *tumores* e na rejeição celular nos *transplantes*.
- *Atrofia patológica no parênquima de órgãos após obstrução de ducto*, como ocorre no pâncreas, na parótida e no rim.

Alterações Bioquímicas e Morfológicas na Apoptose

Antes de discutirmos os mecanismos da apoptose, descreveremos as características bioquímicas e morfológicas desse processo.

Morfologia

Os seguintes aspectos morfológicos, alguns mais bem observados à microscopia eletrônica, caracterizam as células que sofrem apoptose (Fig. 2-22, e ver também a Fig. 2-8).

FIGURA 2-22 Características morfológicas da apoptose. **A**, Apoptose de uma célula epidérmica em uma reação imunológica. A célula é reduzida em tamanho e contém citoplasma eosinófilo brilhante e um núcleo condensado. **B**, Essa micrografia eletrônica de células cultivadas sofrendo apoptose mostra alguns núcleos com crescentes periféricos de cromatina compactada, e outros que são uniformemente densos ou fragmentados. **C**, Essas imagens de células cultivadas em apoptose mostram vesículas e formação de corpos apoptóticos (*painel da esquerda*, micrografia de contraste de fase), uma coloração para DNA mostra fragmentação nuclear *(painel do meio)*, e a ativação de caspase-3 (*painel da direita*, coloração de imunofluorescência com um anticorpo específico para a forma ativa da caspase-3, revelado como a cor vermelha). (**B**, De Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO (eds): Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, pp 5-29; **C**, Cortesia do Dr. Zheng Dong, Medical College of Georgia, Augusta, Ga.)

Retração celular. A célula é menor em tamanho; o citoplasma é denso (Fig. 2-22*A*), e as organelas, embora relativamente normais, estão compactadas. (Lembre-se de que em outras formas de lesão celular, uma característica inicial é a tumefação celular, e não a retração).

Condensação da cromatina. Esta é a característica mais marcante da apoptose. A cromatina se agrega perifericamente, sob a membrana nuclear, em massas densas de várias formas e tamanhos (Fig. 2-22*B*). O núcleo se rompe, produzindo dois ou mais fragmentos.

Formação de bolhas citoplasmáticas e corpos apoptóticos. A célula apoptótica primeiramente mostra bolhas superficiais extensas, sofrendo então fragmentação em corpos apoptóticos envoltos por membrana, compostos de citoplasma e organelas estreitamente acondicionadas, com ou sem fragmentos nucleares (Fig. 2-22*C*).

Fagocitose das células apoptóticas ou corpos apoptóticos, geralmente pelos macrófagos. Os corpos apoptóticos são rapidamente ingeridos pelos fagócitos e degradados pelas enzimas lisossômicas dos fagócitos.

Acredita-se que as membranas plasmáticas permaneçam intactas durante a apoptose, até os seus últimos estágios, quando se tornam permeáveis aos solutos normalmente retidos.

Ao exame histológico, em tecidos corados com hematoxilina e eosina, as células apoptóticas aparecem como massas ovais ou redondas de citoplasma intensamente eosinófilo com fragmentos de cromatina nuclear condensada (Fig. 2-22*A*). Como a retração celular e a formação de corpos apoptóticos são rápidas e os fragmentos são rapidamente fagocitados, apoptose considerável deve ocorrer nos tecidos para que se torne

evidente nos cortes histológicos. Além disso, a apoptose — ao contrário da necrose — não desperta inflamação, dificultando sua detecção histológica.

Mecanismos da Apoptose

A apoptose resulta da ativação de enzimas chamadas *caspases* (assim chamadas porque são proteases de cisteína que clivam proteínas após resíduos de aspartato). Como muitas proteases, as caspases existem como pró-enzimas inativas ou zimogênios, e devem sofrer clivagem enzimática para se tornarem ativas. A presença de caspases ativas, clivadas, constitui um marcador para células que estão sofrendo apoptose (Fig. 2-22*C*). O processo de apoptose pode ser dividido em uma *fase de iniciação*, durante a qual algumas caspases se tornam cataliticamente ativas, e uma *fase de execução*, durante a qual outras caspases iniciam a degradação de componentes celulares críticos. A ativação das caspases depende de um equilíbrio de sintonia fina entre a produção de proteínas pró-apoptóticas e antiapoptóticas.

Duas vias distintas convergem na cativação das caspases: a via mitocondrial e a via do receptor de morte (**Fig. 2-23**). Embora essas vias possam se cruzar, elas geralmente são induzidas em condições diferentes, envolvem moléculas diferentes, e têm funções distintas na fisiologia e na doença.

FIGURA 2-23 Mecanismos de apoptose. As duas vias de apoptose diferem em sua indução e regulação, e ambas culminam na ativação de caspases. Na via mitocondrial, proteínas da família BCL2, que regulam a permeabilidade mitocondrial, tornam-se desequilibradas, e a liberação de várias substâncias da mitocôndria leva à ativação de caspases. Na via do receptor de morte, sinais de receptores da membrana plasmática levam à montagem de proteínas adaptadoras em um "complexo de sinalização incluindo a morte", que ativa caspases, e o resultado final é o mesmo.

Via Intrínseca (Mitocondrial) da Apoptose

A via mitocondrial é o principal mecanismo de apoptose em todas as células dos mamíferos. Ela ocorre pelo aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial externa com a consequente libertação de moléculas indutoras de morte (pró-apoptóticas) do espaço intermembrana mitocondrial para o citoplasma (Fig. 2-24). As mitocôndrias são organelas notáveis por conterem proteínas, tais como o citocromo c, que são essenciais para a

vida, mas algumas das mesmas proteínas, em particular o citocromo c, quando liberadas para o citoplasma (uma indicação de que a célula não é saudável), iniciam o programa de suicídio da apoptose. A liberação de proteínas pró-apoptóticas mitocondriais é rigidamente controlada pela família BCL2 de proteínas. O nome dessa família veio da proteína *BCL2*, que frequentemente é expressa em excesso em decorrência de rearranjos que resultam de translocações cromossômicas em certos linfomas de células B (Cap. 13). Há mais de 20 membros da família *BCL*, que podem ser divididos em três grupos com base na sua função pró-apoptótica ou antiapoptótica e em domínios de homologia com BCL2 (BH) que eles possuem.

FIGURA 2-24 A via intrínseca (mitocondrial) da apoptose. **A**, A viabilidade celular é mantida pela indução de proteínas antiapoptóticas, tais como BCL2, por sinais de sobrevivência. Essas proteínas mantêm a integridade da membrana mitocondrial e evitam a saída de proteínas mitocondriais. **B**, Perda de sinais de sobrevivência, danos no DNA e outras agressões ativam os sensores que antagonizam as proteínas antiapoptóticas e ativam as proteínas pró-apoptóticas BAX e BAK, que formam canais na membrana mitocondrial. A saída subsequente do citocromo c (e de outras proteínas não mostradas) leva à ativação de caspases e apoptose.

- *Antiapoptótico*. BCL2, BCL-XL e MCL1 são os principais membros desse grupo; eles possuem quatro domínios BH (chamados BH1-4). Essas proteínas residem nas membranas mitocondriais externas, bem como no citosol e nas membranas do RE. Por manter a membrana mitocondrial externa impermeável, elas impedem a saída do citocromo c e de outras proteínas indutoras de morte para o citosol (Fig. 2-24*A*).
- *Pró-apoptótico*. BAX e BAK são os dois membros prototípicos desse grupo. Como seus primos antiapoptóticos, eles também têm quatro domínios BH. Após a ativação, BAX e BAK se oligomerizam com proteínas

mitocondriais externas que aumentam a permeabilidade da membrana mitocondrial externa. O mecanismo exato pelo qual Bax-Bak aumentam a permeabilidade das membranas ainda não é conhecido. De acordo com um modelo ilustrado na Fig. 2-24*B*, eles formam um canal na membrana mitocondrial externa, permitindo a liberação de citocromo c a partir do espaço intermembranoso.

- *Sensores*. Os membros deste grupo, que incluem BAD, BIM, BID, Puma e Noxa, contêm apenas um domínio BH, o terceiro dos quatro domínios BH, e, por isso, também são chamados de proteínas somente-BH3. As proteínas somente-BH3 agem como sensores de estresse celular e de danos, e regulam o equilíbrio entre os outros dois grupos, agindo assim como árbitros da apoptose.

Os fatores de crescimento e outros sinais de sobrevivência estimulam a produção de proteínas antiapoptóticas, tais como a BCL2, evitando, assim, a saída de proteínas indutoras de morte para fora da membrana mitocondrial externa. Quando as células são privadas de sinais de sobrevivência ou seu DNA é lesado, ou proteínas mal dobradas provocam o estresse do RE, as proteínas somente-BH3 "percebem" a lesão e são ativadas. Esses sensores, por sua vez, ativam dois efetores críticos (pró-apoptóticos), BAX e BAK, os quais formam oligômeros que se inserem na membrana mitocondrial, permitindo que proteínas da membrana mitocondrial interna saiam para o citoplasma. As proteínas somente-BH3 também se ligam a BCL2 e BCL-XL, bloqueando sua função. Ao mesmo tempo, a síntese da BCL2 e da BCL-XL diminui devido à deficiência relativa de sinais de sobrevivência. O resultado final da ativação de BAX-BAK, juntamente com a perda das funções protetoras dos membros antiapoptóticos da família BCL2, é a liberação para o citoplasma de várias proteínas mitocondriais que podem ativar a cascata das caspases (Fig. 2-24). Como dito anteriormente, uma dessas proteínas é o citocromo c, bem conhecido pelo seu papel na respiração mitocondrial.

Uma vez liberado no citosol, o citocromo c liga-se a uma proteína chamada APAF-1 (fator ativador da apoptose-1), que forma um hexâmero em forma de roda, que foi chamado de *apoptossomo*. Esse complexo é capaz de se ligar à caspase-9, a caspase iniciadora crítica da via mitocondrial, cuja ação enzimática cliva uma caspase-9 adjacente, estabelecendo, assim, um processo de autoamplificação. A clivagem ativa a caspase-9, desencadeando uma cascata de ativação das caspases por clivagem, assim, ativando outras pró-caspases, e essas enzimas ativas medeiam a fase de execução da apoptose (discutida mais adiante). Outras proteínas mitocondriais, com nomes enigmáticos como Smac/Diablo, entram no citoplasma, onde elas se ligam a proteínas citoplasmáticas que funcionam como inibidores fisiológicos da apoptose (chamados de IAPs), neutralizando-as. A função normal das IAPs é bloquear a ativação das caspases, incluindo as executoras como a caspase-3, mantendo as células vivas. Assim, a neutralização das IAPs permite o início de uma cascata de caspases.

Via Extrínseca da Apoptose (Iniciada por Receptor de Morte)

Esta via é iniciada pela ativação de receptores de morte na membrana plasmática em diversas células. Os receptores de morte são membros da família do receptor TNF que contêm um domínio citoplasmático envolvido nas interações proteína-proteína, chamado de *domínio de morte,* porque ele é essencial para a entrega de sinais apoptóticos. (Alguns membros da família de receptores TNF não contêm domínios de morte citoplasmáticos; sua função é a de ativar cascatas inflamatórias [Cap. 3] e seu papel em iniciar a apoptose está muito menos estabelecido.) Os receptores de morte mais bem conhecidos são o receptor TNF tipo 1 (TNFR1) e uma proteína relacionada denominada Fas (CD95), mas muitos outros foram descritos. O mecanismo de apoptose induzido por esses receptores de morte é bem ilustrado pelo Fas, um receptor de morte expresso em muitos tipos celulares (Fig. 2-25). O ligante para Fas é chamado de Fas ligante (FasL). O FasL é expresso nas células T que reconhecem antígenos próprios (e atuam eliminando os linfócitos autorreativos) e alguns linfócitos T citotóxicos (que eliminam células tumorais e infectadas por vírus). Quando o FasL se liga ao Fas, três ou mais moléculas de Fas se reúnem e seus domínios de morte citoplasmáticos formam um sítio de ligação para uma proteína adaptadora que também contém um domínio de morte e é denominada FADD (do inglês, *F*as-*a*ssociated *d*eath *d*omain). A FADD ligada aos receptores de morte, por sua vez, liga-se a uma forma inativa da caspase-8 (e em humanos, caspase-10) novamente através de um domínio de morte. Várias moléculas de pró-caspase-8 são, assim, aproximadas, e elas clivam umas às outras para gerar a caspase-8 ativa. Os eventos subsequentes são os mesmos da via mitocondrial e culminam na ativação de várias caspases executoras. Essa via da apoptose pode ser inibida por uma proteína denominada FLIP, a qual se liga à pró-caspase-8 mas não pode clivar nem ativar a caspase porque lhe falta um domínio de protease. Alguns vírus e células normais produzem FLIP e usam esse inibidor para se proteger da apoptose mediada por Fas.

FIGURA 2-25 A via extrínseca da apoptose (iniciada por receptor de morte), ilustrada pelos eventos seguintes à ligação do Fas. FAAD, Domínio de morte associado ao Fas; FasL, Ligante do Fas.

As vias intrínsecas e extrínsecas da apoptose envolvem fundamentalmente moléculas diferentes para a sua iniciação, mas existem interconexões entre elas. Por exemplo, em hepatócitos e células β pancreáticas, a caspase-8 produzida pela sinalização via Fas cliva e ativa a proteína somente-BH3 BID, que desencadeia a via mitocondrial. A ativação combinada de ambas as vias desfere um golpe fatal nas células.

A Fase de Execução da Apoptose

As duas vias de iniciação convergem para uma cascata de ativação de caspases que medeiam a fase final da apoptose. A via mitocondrial conduz à ativação da caspase iniciadora-9, e a via do receptor de morte às caspases iniciadoras-8 e 10. Após uma caspase iniciadora ser clivada, gerando sua forma ativa, o programa de morte enzimática é posto em ação pela ativação rápida e sequencial das caspases executoras. As caspases executoras, como as caspases-3 e 6, atuam em muitos componentes celulares. Por exemplo, uma vez ativadas, essas caspases clivam um inibidor de uma DNase citoplasmática, tornando-a enzimaticamente ativa; esta enzima induz a clivagem do DNA. As caspases também degradam os componentes estruturais da matriz nuclear, promovendo, assim, a fragmentação do núcleo. Algumas das etapas da apoptose não estão bem definidas. Por exemplo, não sabemos como a estrutura da membrana plasmática é alterada nas células apoptóticas ou como as

bolhas de membrana e os corpos apoptóticos são formados.

Remoção das Células Mortas

A formação de corpos apoptóticos quebra as células em fragmentos "diminutos" que são comestíveis para os fagócitos. As células apoptóticas e seus fragmentos sofrem também várias alterações em suas membranas, que promovem ativamente sua fagocitose de tal modo que são removidos antes de sofrer necrose e liberar seus conteúdos (o que poderia resultar em inflamação lesiva). Em células saudáveis, a fosfatidilserina está presente no folheto interno da membrana plasmática, mas nas células apoptóticas esse fosfolipídio move-se para fora e é expresso na camada externa da membrana, onde é reconhecido por vários receptores dos macrófagos. As células que estão morrendo por apoptose secretam fatores solúveis que recrutam os fagócitos. Alguns corpos apoptóticos são revestidos por trombospondina, uma glicoproteína adesiva que é reconhecida pelos fagócitos, e os próprios macrófagos podem produzir proteínas que se ligam às células apoptóticas (mas não às células vivas), marcando, assim, as células mortas para o engolfamento. Corpos apoptóticos também podem se revestir com anticorpos naturais e proteínas do sistema do complemento, principalmente C1q, que são reconhecidos pelos fagócitos. Assim, vários receptores em fagócitos e seus ligantes induzidos em células apoptóticas atuam como sinais dizendo "coma-me", estando envolvidos na ligação e ingestão dessas células. Esse processo de fagocitose de células apoptóticas é tão eficiente que as células mortas desaparecem, dentro de minutos, sem deixar traços, e a inflamação está ausente, mesmo ocorrendo extensa apoptose.

Correlações Clinicopatológicas: Apoptose na Saúde e na Doença

Exemplos de Apoptose

Em muitas situações, a morte celular é causada por apoptose e os exemplos selecionados e listados a seguir ilustram o papel dessa forma de morte na fisiologia normal e na doença.

Privação de Fator de Crescimento

As células hormônio-sensíveis privadas do respectivo hormônio, os linfócitos que não são estimulados por antígenos e citocinas, e os neurônios privados do fator de crescimento de nervos morrem por apoptose. Em todas essas situações, a apoptose é iniciada pela via intrínseca (mitocondrial) e é atribuível à diminuição de síntese de BCL2 e BCL-XL e ativação de BIM e de outros membros pró-apoptóticos da família BCL2.

Dano ao DNA

A exposição das células à radiação ou a agentes quimioterápicos induz apoptose por um mecanismo que é iniciado por lesão do DNA (estímulo genotóxico) e que envolve o gene supressor de tumor *TP53*. A proteína p53 acumula-se quando o DNA é lesado e interrompe o ciclo celular (na fase G1), concedendo um tempo para o reparo (Cap. 7). Contudo, se o dano for muito grande para ser reparado com sucesso, a p53 desencadeia a apoptose. Quando o *TP53* sofre mutação ou está ausente (como acontece em muitos cânceres), as células com o DNA danificado não sofrem apoptose mediada pela p53 e, em vez disso, sobrevivem. Nessas células, a lesão ao DNA resulta em mutações de vários tipos que levam à transformação neoplásica (Cap. 7). Assim, a p53 funciona como um interruptor de "vida ou morte" após estímulos genotóxicos. O mecanismo pelo qual a p53 desencadeia a maquinaria efetora da morte final — as caspases — é complexo, mas parece envolver sua função de fator de transcrição de ligação ao DNA. Entre as proteínas cuja produção é estimulada pelo p53 estão vários membros da família BCL2, notavelmente BAX, BAK e algumas proteínas somente-BH3, mencionados anteriormente.

Proteínas Anormalmente Dobradas

Chaperonas[8] no RE controlam o dobramento correto de proteínas recém-sintetizadas, e os polipeptídeos mal dobrados são ubiquitinados e marcados para a proteólise, nos proteossomas. Se, entretanto, proteínas não dobradas ou mal dobradas se acumularem no RE devido a mutações hereditárias ou outros estímulos, elas desencadeiam uma série de respostas celulares, chamadas coletivamente de *resposta à proteína não dobrada*. A resposta à proteína não dobrada ativa as vias de sinalização que aumentam a produção de chaperonas, acentua a degradação proteossômica de proteínas anormais, e lentifica a tradução de proteínas, reduzindo assim a

quantidade de proteínas mal dobradas na célula (Fig. 2-26). Entretanto, se essa resposta citoprotetora for incapaz de lidar com o acúmulo de proteínas mal dobradas, a célula ativa as caspases e induz a apoptose. Esse processo é conhecido como *estresse do RE*. A acumulação intracelular de proteínas anormalmente dobradas, causadas por mutações genéticas, envelhecimento, ou fatores ambientais desconhecidos, é agora reconhecida como uma característica de um certo número de doenças neurodegenerativas, incluindo as doenças de Alzheimer, de Huntington e de Parkinson (Cap. 28), e, possivelmente, diabetes melito tipo 2. A privação de glicose e oxigênio, e estímulos como o calor, também resultam em proteínas mal dobradas, culminando em lesão e morte celular. Uma lista de doenças associadas com proteínas mal dobradas é fornecida na Tabela 2-4.

Tabela 2-4

Exemplos Selecionados de Doenças Causadas pelo Mau Dobramento de Proteínas

Doença	Proteína Afetada	Patogênese
Fibrose cística	Regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)	Perda de CFTR provoca deficiência no transporte de cloreto
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	Perda de receptor de LDL, levando a hipercolesterolemia
Doença de Tay-Sachs	Subunidade β da hexosaminidase	Falta da enzima lisossômica acarreta o depósito de gangliosídeos GM2 em neurônios
Deficiência de α_1-antitripsina	α_1-antitripsina	Depósito de proteína não funcional em hepatócitos induz a apoptose; ausência da atividade enzimática nos pulmões provoca a destruição do tecido elástico, dando origem ao enfisema
Doença de Creutzfeldt-Jacob	Príons	Dobramento anormal de PrPsc provoca a morte de neurônios
Doença de Alzheimer	Peptídeo Aβ	Dobramento anormal de peptídeos Aβ provoca agregação dentro dos neurônios e apoptose

FIGURA 2-26 A resposta à proteína não dobrada e estresse do retículo endoplasmático (RE). **A**, Em células saudáveis, proteínas recém-sintetizadas são dobradas com a ajuda de chaperonas e são ou incorporadas, ou secretadas pela célula. **B**, Vários estímulos externos ou mutações induzem um estado chamado de estresse do RE, em que a célula é incapaz de lidar com a carga de proteínas malformadas. A acumulação dessas proteínas no RE desencadeia a resposta à proteína mal dobrada, que tenta restaurar a homeostase das proteínas; se esta resposta for inadequada, a célula morre por apoptose.

Apoptose Induzida pela Família de Receptores do TNF

O FasL das células T se liga ao Fas dos próprios linfócitos ou em linfócitos vizinhos. Essa interação desempenha um papel na eliminação de linfócitos que reconhecem autoantigênios, e mutações que afetam o Fas ou o FasL resultam em doenças autoimunes em humanos e camundongos (Cap. 6).

Apoptose Mediada por Linfócitos T Citotóxicos

Os linfócitos T citotóxicos (CTLs) reconhecem antígenos estranhos expostos na superfície de células infectadas do hospedeiro (Cap. 6). Quando ativados, os CTLs secretam *perforina*, uma molécula formadora de poro transmembrana, a qual promove a passagem de grânulos do CTL contendo serina-proteases chamadas *granzimas*. As granzimas clivam proteínas em resíduos de aspartato e, assim, ativam uma variedade de caspases celulares. Desse modo, o CTL mata células-alvo, induzindo diretamente a fase efetora da apoptose.

Distúrbios Associados à Apoptose Desregulada

Acredita-se que a apoptose desregulada ("muito pouca ou em excesso") esteja relacionada com uma ampla gama de doenças.

• *Distúrbios associados à apoptose defeituosa e aumento da sobrevida celular*. Uma taxa demasiadamente baixa de apoptose permite a sobrevida de células anormais, com uma série de consequências. Por exemplo, como discutido, as células que contêm mutações no gene *TP53* são suscetíveis a mutações cumulativas devido ao reparo defeituoso do DNA, que, por sua vez, pode dar origem a um câncer. A importância da apoptose na prevenção do desenvolvimento do câncer é enfatizada pelo fato de que a mutação do *TP53* é a anormalidade genética mais comum encontrada em cânceres humanos (Cap. 7). Em outras situações, a apoptose defeituosa resulta na falha para eliminar células potencialmente danosas, como os linfócitos que podem reagir contra os autoantígenos, e na falha em eliminar células mortas, uma fonte potencial de autoantígenos. Portanto, a apoptose defeituosa é a base dos *distúrbios autoimunes* (Cap. 6).

• *Distúrbios associados ao aumento da apoptose e à morte celular excessiva*. Essas doenças caracterizam-se por uma perda de células e incluem: (1) *doenças neurodegenerativas*, manifestadas por perda de grupos específicos de neurônios, nos quais a apoptose é causada por mutações e proteínas anormalmente dobradas (Cap. 28); (2) *lesão isquêmica*, como no infarto miocárdico (Cap. 12) e no acidente vascular encefálico (Cap. 28); e (3) *morte de células infectadas por vírus*, em muitas infecções virais (Cap. 8).

Conceitos-chave

Apoptose

■ Mecanismo regulado de morte celular que serve para eliminar células indesejáveis e irreparavelmente danificadas, com a menor reação possível do hospedeiro

  ■ Caracterizada pela degradação enzimática de proteínas e do DNA, iniciada por caspases; e pelo reconhecimento e remoção de células mortas por fagócitos

  ■ Iniciada por duas vias principais:

  ■ A via mitocondrial (intrínseca) é desencadeada pela perda de sinais de sobrevivência, danos no DNA, e acúmulo de proteínas malformadas (estresse do RE); associada com a liberação de proteínas pró-apoptóticas da membrana mitocondrial para o citoplasma, onde ativam as caspases; inibida por membros antiapoptóticos da família BCL2, que são induzidos por sinais de sobrevivência, incluindo os fatores de crescimento

  ■ A via de receptor de morte (extrínseca) é responsável pela eliminação de linfócitos autorreativos e lesão por linfócitos T citotóxicos; é iniciada por ativação de receptores de morte (membros da família de receptores de TNF) por ligantes sobre as células adjacentes

Necroptose

Como o nome indica, essa forma de morte celular é um híbrido que compartilha aspectos da necrose e da

apoptose. Os seguintes aspectos caracterizam a necroptose:

- Morfologicamente e, em certa medida, bioquimicamente, ela se assemelha à necrose, ambas caracterizadas por perda de ATP, tumefação das células e suas organelas, geração de ERO, libertação de enzimas lisossômicas e ruptura da membrana plasmática terminal, como discutido anteriormente.
- Patogeneticamente, ela é desencadeada por eventos de transdução de sinal geneticamente programados que culminam em morte celular. Nesse aspecto, ela se assemelha à morte celular programada, a qual é considerada a marca típica da apoptose. Devido a essa dualidade de aspectos, a necroptose às vezes é chamada de *necrose programada* para distingui-la das formas usuais de necrose que ocorrem passivamente por agressão tóxica ou anóxica da célula. *Em nítido contraste com a apoptose, o programa genético que dirige a necroptose não resulta na ativação da caspase* e, consequentemente, é também referido por vezes como morte celular programada "independente de caspase".

O processo da necroptose começa de um modo semelhante ao da forma extrínseca da apoptose, isto é, pela ligação de um receptor ao seu ligante. Embora a ligação de TNFR1 seja o modelo mais amplamente estudado de necroptose, muitos outros sinais, incluindo ligação de Fas, e sensores de DNA e RNA virais a serem identificados, bem como agentes genotóxicos, também podem desencadear a necroptose. Como o TNF pode causar tanto a apoptose quanto a necroptose, os mecanismos subjacentes a esses efeitos do TNF são especialmente ilustrativos (Fig. 2-27).

FIGURA 2-27 Mecanismo molecular de necroptose mediada pelo TNF. A ligação cruzada de TNFR1 por TNF provoca recrutamento de RIP1 e RIP3 juntamente com a caspase-8. A ativação da caspase leva à apoptose, como descrito no texto. A inibição da caspase-8 ocorre em algumas infecções virais e permite que RIP1 e RIP3 iniciem sinais que afetam a geração mitocondrial de ATP e de ERO. Isto é seguido pelos eventos típicos da necrose. (AdaptadA de Galluzi L, et al: Programmed necrosis from molecules to health and disease. Int Rev Cell Molec Biol 289:1, 2011.)

Embora todo o conjunto de moléculas de sinalização e suas interações não seja conhecido, a necroptose envolve duas distintas cinase chamadas de cinases associadas a receptor 1 e 3 (RIP1 e RIP3). Como indicado na Figura 2-27, a ativação de TNFR1 recruta RIP1 e RIP3 em um complexo de múltiplas proteínas que também contém a caspase-8. Embora os eventos adiante da ativação das cinases RIP1 e RIP3 ainda sejam obscuros, é claro que, ao contrário da apoptose, as caspases não são ativadas e, como na necrose, os eventos terminais incluem aumento de permeabilidade das membranas lisossômicas, geração de ERO, danos à mitocôndria e redução dos níveis de ATP.

Isso explica a semelhança morfológica da necroptose com a necrose iniciada por outras agressões.

A necroptose é reconhecida como uma importante forma de morte celular, em condições tanto fisiológicas quanto patológicas. Por exemplo, a necroptose ocorre durante a formação da placa de crescimento do osso de mamíferos; está associada com a morte celular na esteato-hepatite, pancreatite aguda, lesão de reperfusão, e doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson. A necroptose também atua como um mecanismo de apoio na defesa do hospedeiro contra certos vírus que codificam inibidores de caspases (p. ex., o citomegalovírus).

Antes de fechar essa discussão, devemos mencionar brevemente outra forma de morte celular programada chamada de *piroptose*, assim chamada por ser acompanhada pela liberação da citocina IL-1, que causa febre, (do grego *pyros* = fogo. A febre é também chamada pirexia.) e por partilhar semelhanças bioquímicas com a apoptose.

Como é bem conhecido, os produtos microbianos que entram no citoplasma de células infectadas são reconhecidos pelos receptores imunológicos inatos citoplasmáticos e podem ativar o complexo multiproteico chamado *inflamassomo* (Cap. 6). A função do inflamassomo é ativar a caspase-1 (também conhecida como enzima conversora de interleucina-1β), que cliva uma forma precursora da IL-1, liberando sua forma biologicamente ativa. A IL-1é um mediador com diversas ações na inflamação, incluindo o recrutamento de leucócitos e a febre (Cap. 3). A caspase-1 e, mais importante ainda, a intimamente relacionada caspase-11 também induzem a morte celular. Ao contrário da apoptose clássica, essa via de morte celular é caracterizada por tumefação das células, perda da integridade da membrana plasmática e liberação de mediadores inflamatórios. A piroptose resulta na morte de alguns micróbios que ganham acesso ao citosol e promovem a liberação de IL-1 gerada pelo inflamassomo.

Conceitos-chave

Necroptose e Piroptose

- A necroptose se assemelha morfologicamente à necrose e, patogeneticamente, à apoptose como uma forma de morte celular programada.
- A necroptose é desencadeada pela ligação de TNFR1 e proteínas de vírus RNA e DNA.
- A necroptose é independente da caspase, mas dependente de sinalização pelo complexo RIP1 e RIP3.
- A sinalização de RIP1-RIP3 reduz a geração mitocondrial de ATP, causa a produção de ERO e aumenta a permeabilidade de membranas lisossômicas, causando tumefação celular e danos à membrana, como ocorre na necrose.
- A liberação de conteúdo celular evoca uma reação inflamatória como na necrose.
- A piroptose ocorre em células infectadas por micróbios. Ela envolve a ativação de caspase-1, que cliva a forma precursora da IL-1 para gerar a IL-1 biologicamente ativa. A caspase-1, juntamente com a intimamente relacionada caspase-11, também causa a morte da célula infectada.

Autofagia

A autofagia é um processo no qual a célula digere seu próprio conteúdo (*do grego***: auto =** *a si mesmo***; fagia =** *comer***).** Ela envolve a entrega de materiais citoplasmáticos ao lisossomo para degradação. Dependendo da forma como o material é entregue, a autofagia pode ser classificada em três tipos:

- Autofagia *mediada por chaperonas* (translocação direta através da membrana lisossomal por proteínas chaperonas).
- *Microautofagia* (invaginação para dentro da membrana lisossomal para a entrega).
- *Macroautofagia* (doravante denominada *autofagia*), a principal forma de autofagia envolvendo o sequestro e transporte de porções de citoplasma para dentro de um vacúolo autofágico revestido por dupla membrana (autofagossomo).

A autofagia é vista em organismos unicelulares, assim como em células de mamíferos. Ela é um mecanismo de sobrevivência, preservado evolutivamente, em que, em períodos de privação de nutrientes, a célula sobrevive canibalizando a si mesma e reciclando os conteúdos digeridos. A autofagia está implicada em vários estados

fisiológicos (p. ex., envelhecimento e exercício) e processos patológicos. Ela se processa através de várias etapas (Fig. 2-28):

FIGURA 2-28 Autofagia. Estímulos celulares, como a privação de nutrientes, ativam uma via de autofagia que evolui por diversas etapas (iniciação, nucleação e alongamento da membrana de isolamento), ao final criando vacúolos revestidos por dupla membrana (autofagossomos) onde materiais citoplasmáticos, incluindo organelas, são isolados e degradados após a fusão das vesículas com lisossomos. Na etapa final, os materiais digeridos são liberados para a reciclagem de metabólitos. Veja o texto para maiores detalhes.
(ModificadA de Choi, AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease. N Engl J Med 368:651, 2013.)

- A formação de uma membrana de isolamento, também chamada de fagóforo, e sua nucleação; acredita-se que a membrana de isolamento seja derivada do RE.
- Alongamento da vesícula.
- Maturação do autofagossomo, sua fusão com lisossomos e eventual degradação dos conteúdos.

Nos últimos anos, mais de uma dúzia de "genes relacionados com a autofagia", chamados de *Atgs,* foram identificados, cujos produtos são necessários para a criação do autofagossomo. Embora os detalhes do processo não sejam ainda totalmente compreendidos, seu arcabouço foi definido. Em um modelo simples, estímulos ambientais, tais como privação de alimentos e depleção de fatores de crescimento, ativam um complexo de iniciação de quatro proteínas que estimulam a montagem de um complexo de nucleação. Isto, por sua vez, promove a nucleação da membrana autofagossômica. A membrana autofagossômica se alonga progressivamente, envolve e captura a sua carga citosólica, e se fecha para formar o autofagossomo. O alongamento e fechamento da membrana autofagossômica requerem a ação coordenada de vários sistemas de conjugação semelhantes a ubiquitinas, que incluem a cadeia leve 3 da proteína associada a microtúbulos (LC3). A síntese de LC3 está aumentada durante a autofagia e, portanto, é útil como marcador para identificar as células onde está ocorrendo a autofagia. O autofagossomo recém-formado se funde com os endossomos e, finalmente, com os lisossomos para formar um autofagolisossoma. Na etapa terminal, a membrana interna e os elementos citosólicos fagocitados são degradados pelas enzimas lisossômicas. Há algumas evidências de que a autofagia não é um processo aleatório que engolfa conteúdos citosólicos indiscriminadamente. Ao contrário, parece que o carregamento do conteúdo para dentro do autofagossomo é "seletivo" e que uma das funções do sistema LC3 é "**marcar**" agregados proteicos e organelas caducas.

A autofagia funciona como um mecanismo de sobrevivência sob várias condições adversas, mantendo a integridade das células através da reciclagem de metabólitos essenciais e remoção dos detritos celulares. Por esse motivo, ela é importante nas células atróficas, as quais estão expostas à privação severa de nutrientes. A autofagia também está envolvida na substituição de organelas como RE, mitocôndrias e lisossomos e na remoção de agregados intracelulares que se acumulam durante o envelhecimento, situações de estresse celular e vários outros estados de doenças. A autofagia pode desencadear a morte da célula, caso ela não consiga lidar com o estímulo ou situação imposta a ela. Essa via de morte celular é distinta da necrose e da apoptose, mas o mecanismo é desconhecido. Além disso, não está claro se a morte celular é provocada pela autofagia ou pelo estímulo que desencadeou a autofagia. No entanto, a vacuolização autofágica muitas vezes precede ou acompanha a morte celular.

Existem crescentes evidências de que a autofagia desempenha um papel nas doenças humanas. Alguns exemplos são listados:

- *Câncer:* Esta é uma área de investigação ativa e, como discutido no Capítulo 7, a autofagia pode tanto promover o crescimento do câncer quanto agir como uma defesa contra o câncer.
- *Doenças neurodegenerativas*: Muitas doenças neurodegenerativas estão associadas com a desregulação da autofagia. Na doença de Alzheimer, a formação de autofagossomos é acelerada, e em modelos experimentais com camundongos, os defeitos genéticos na autofagia aceleram a neurodegeneração. Na doença de Huntington, a huntingtina[9] mutante prejudica a autofagia.
- *Doenças infecciosas*: Muitos patógenos são degradados por autofagia; entre eles estão micobactérias, *Shigella* spp., e HSV-1. Esta é uma maneira pela qual as proteínas microbianas são digeridas e entregues às vias de apresentação de antígenos. A deleção de Atg5 específica do macrófago[10] aumenta a suscetibilidade à tuberculose.
- *Doença inflamatória intestinal*: Estudos de associação ampla do genoma relacionaram a doença de Crohn e a colite ulcerativa com os SNPs em genes relacionados à autofagia.

Conceitos-chave

Autofagia

- A autofagia envolve o sequestro de organelas celulares em vacúolos autofágicos citoplasmáticos (autofagossomos) que se fundem com os lisossomos e digerem o material incluso.
- A autofagia é uma resposta adaptativa que é reforçada durante a privação de nutrientes, permitindo que a célula se canibalize para sobreviver.
- A formação do autofagossomo é regulada por mais de uma dúzia de proteínas que atuam de forma coordenada e sequencial.
- A desregulação da autofagia ocorre em muitos estados de doença, incluindo cânceres, doenças inflamatórias intestinais e distúrbios neurodegenerativos. A autofagia desempenha um papel na defesa do hospedeiro contra certos microrganismos.

Acúmulos Intracelulares

Uma das manifestações de alterações metabólicas nas células é o acúmulo intracelular de quantidades anormais de diversas substâncias que são inofensivas ou estão associadas com graus variados de lesão. A substância pode estar localizada no citoplasma, dentro das organelas (tipicamente lisossomos), ou no núcleo, e é sintetizada pelas próprias células afetadas, ou pode ter sido produzida em outros locais.

Existem quatro mecanismos principais que geram acúmulos intracelulares anormais (Fig. 2-29):

FIGURA 2-29 Mecanismos de acúmulos intracelulares discutidos no texto.

- Remoção inadequada de uma substância normal secundária a defeitos nos mecanismos de acondicionamento e transporte, como na degeneração gordurosa (esteatose) no fígado (Cap. 18).
- Acúmulo de uma substância endógena anormal como resultado de defeitos genéticos ou adquiridos em seu dobramento, acondicionamento, transporte, ou secreção, como acontece com certas formas mutantes de α1-antitripsina (Cap. 15).
- Falha em degradar um metabólito devido a deficiências enzimáticas hereditárias. Os distúrbios resultantes são chamados de *doenças de depósito* (também chamadas de *doenças de armazenamento*) (Cap. 5).
- Depósito ou acúmulo de uma substância exógena anormal quando a célula não possui maquinaria enzimática para degradar a substância ou não tem capacidade de transportá-la para outros locais. O acúmulo de partículas de carbono ou sílica é um exemplo desse tipo de alteração (Cap. 15).

Em muitos casos, se a sobrecarga for controlada ou interrompida, o acúmulo é reversível. Nas doenças de

depósito genéticas, o acúmulo é progressivo e a sobrecarga causa lesão celular, levando, em alguns casos, à morte do tecido e do paciente.

Lipídios

Todas as classes principais de lipídios podem se acumular nas células; triglicerídeos[11], colesterol/ésteres de colesterol e fosfolipídios. Os fosfolipídios são componentes das figuras de mielina encontradas nas células necróticas. Além disso, complexos anormais de lipídios e carboidratos se acumulam nas doenças de depósito lisossômico (Cap. 5). O acúmulo de triglicerídeos e colesterol é discutido aqui.

Esteatose (Degeneração Gordurosa)

Os termos esteatose e degeneração gordurosa descrevem acúmulos anormais de triglicerídeos dentro das células parenquimatosas. Com frequência, a degeneração gordurosa é vista no fígado porque este é o principal órgão envolvido no metabolismo lipídico (Fig. 2-30), mas também ocorre no coração, músculos e rins. As causas de esteatose incluem substâncias tóxicas, desnutrição proteica, diabetes melito, obesidade e anoxia. *Nas nações desenvolvidas, as causas mais comuns de degeneração gordurosa hepática significativa (fígado gorduroso) são o abuso do álcool e a doença hepática gordurosa não alcoólica, que frequentemente está associada com diabetes e obesidade*. O fígado gorduroso é discutido com mais detalhes no Capítulo 18.

FIGURA 2-30 Fígado gorduroso. Detalhe, em grande aumento, da esteatose hepática. Na maioria das células, o núcleo bem preservado é deslocado para a periferia junto com o citoplasma, ao redor do vacúolo de gordura. (Cortesia do Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida School of Medicine, Gainesville, Fla.)

Colesterol e Ésteres de Colesterol

O metabolismo celular do colesterol (Cap. 5) é finamente regulado de modo que a maioria das células usa o colesterol para a síntese das membranas celulares sem acúmulo intracelular de colesterol ou ésteres de colesterol. Os acúmulos, manifestados histologicamente por vacúolos intracelulares, são observados em diversos processos

patológicos.

- *Aterosclerose*. **Nas placas ateroscleróticas, as células musculares lisas e os macrófagos dentro da túnica íntima da aorta e das grandes artérias estão repletos de vacúolos lipídicos, a maioria dos quais composta de colesterol e ésteres de colesterol.** Tais células exibem uma aparência espumosa (células espumosas), e agregados dessas células na íntima produzem os ateromas amarelos carregados de colesterol, característicos desse distúrbio grave. Algumas dessas células cheias de gordura se rompem, liberando lipídios no espaço extracelular. Os mecanismos de acúmulo de colesterol na aterosclerose são discutidos com mais detalhes no Capítulo 11. Os ésteres de colesterol extracelulares podem se cristalizar na forma de agulhas longas, produzindo fendas bastante características nos cortes histológicos.
- *Xantomas*. **O acúmulo intracelular de colesterol dentro dos macrófagos também é característico dos estados hiperlipidêmicos hereditários ou adquiridos.** Aglomerados de células espumosas são encontrados no tecido conjuntivo subepitelial da pele e tendões, produzindo massas tumorais conhecidas como xantomas.
- *Colesterolose*. Este termo refere-se aos acúmulos focais de macrófagos cheios de colesterol na lâmina própria da vesícula biliar (Fig. 2-31). O mecanismo do acúmulo é desconhecido.

FIGURA 2-31 Colesterolose. Macrófagos carregados de colesterol (células espumosas, *seta*) em um foco de colesterolose da vesícula biliar. (Cortesia do Dr. Matthew Yeh, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Wash.)

- *Doença de Niemann-Pick tipo C*. Esta doença de depósito lisossômico é causada por mutações que afetam uma enzima envolvida no transporte do colesterol, resultando em acúmulo de colesterol em múltiplos órgãos (Cap. 5).

Proteínas

Os acúmulos intracelulares de proteína geralmente aparecem como gotículas, vacúolos, ou agregados arredondados e eosinófilos no citoplasma. À microscopia eletrônica, podem ter aparência amorfa, fibrilar ou cristalina. Em alguns distúrbios, como em certas formas de amiloidose, proteínas anormais se depositam principalmente nos espaços extracelulares (Cap. 6).

Os excessos de proteína dentro das células suficientes para causar acúmulo morfologicamente visível têm diversas causas.

- *Gotículas de reabsorção nos túbulos renais proximais* são observadas em doenças renais associadas à perda de proteína na urina (proteinúria). No rim, quantidades mínimas filtradas pelo glomérulo são normalmente

reabsorvidas por pinocitose no túbulo proximal. Em distúrbios com extravasamento maciço de proteína através do filtro glomerular há um aumento da reabsorção de proteína dentro das vesículas pinocitóticas, e a proteína aparece como gotículas hialinas róseas dentro do citoplasma da célula tubular (Fig. 2-32). O processo é reversível; se a proteinúria diminuir, as gotículas de proteína são metabolizadas e desaparecem.

FIGURA 2-32 Gotas de reabsorção de proteínas no epitélio tubular renal. (Cortesia do Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

- As proteínas que se acumulam podem ser proteínas normais secretadas que são produzidas em quantidade excessiva, como ocorre em certos plasmócitos envolvidos na síntese ativa de imunoglobulinas. O RE torna-se imensamente distendido, produzindo grandes inclusões eosinófilas homogêneas chamadas de *corpúsculos de Russell*.
- *Defeito intracelular no transporte e secreção de proteínas fundamentais*. Na deficiência de α_1-antitripsina, mutações em que há dobramento significativamente lento de proteínas resultam no acúmulo de intermediários parcialmente dobrados, que se agregam no RE do fígado e não são secretados. A deficiência dessa enzima na circulação causa enfisema (Cap. 15). Em muitas dessas doenças, a alteração patológica resulta não apenas da perda da função da proteína, mas também do estresse do RE causado por proteínas mal dobradas, culminando em morte das células por apoptose (ver anteriormente).
- *Acúmulo de proteínas do citoesqueleto*. Existem vários tipos de proteínas do citoesqueleto, incluindo os microtúbulos (20 a 25 nm de diâmetro), filamentos finos de actina (6 a 8 nm), filamentos grossos de miosina (15 nm) e filamentos intermediários (10 nm). Os filamentos intermediários fornecem uma armação intracelular flexível que organiza o citoplasma e resiste às forças aplicadas sobre a célula, e são divididos em cinco classes — filamentos de ceratina (característicos de células epiteliais), neurofilamentos (neurônios), filamentos de desmina (células musculares), filamentos de vimentina (células do tecido conjuntivo) e filamentos gliais (astrócitos). Os acúmulos de filamentos de ceratina e neurofilamentos estão associados com certos tipos de lesão celular. A hialina alcoólica é uma inclusão citoplasmática eosinófila, característica de doença hepática alcoólica, e é composta, predominantemente, de filamentos intermediários de *ceratina* (Cap. 18)[12]. Os *emaranhados neurofibrilares* encontrados no cérebro na doença de Alzheimer contêm neurofilamentos e outras proteínas (Cap. 28).
- *Agregação de proteínas anormais*. As proteínas anormais ou mal dobradas podem se depositar nos tecidos e interferir com suas funções normais. Os depósitos podem ser intra ou extracelulares, ou ambos, e podem causar, direta ou indiretamente, alterações patológicas. Certas formas de *amiloidose* (Cap. 6) se enquadram nessa categoria de doenças. Esses distúrbios são algumas vezes chamados de *proteinopatias* ou *doenças de*

agregação de proteína.

Degeneração Hialina

O termo hialina[13] **geralmente refere-se a uma alteração dentro das células ou no espaço extracelular, que confere uma aparência rósea, vítrea e homogênea, em corte histológicos de rotina corados pela hematoxilina e eosina**. Ele é amplamente usado como um termo descritivo histológico, e não como um indicador específico de lesão celular. Esse aspecto morfológico é produzido por uma variedade de alterações e não representa um padrão específico de acúmulo. Os acúmulos intracelulares de proteína, descritos anteriormente (gotículas de reabsorção, corpúsculos de Russell, hialina alcoólica), são exemplos de depósitos hialinos intracelulares.

A hialina extracelular tem sido mais difícil de analisar. O tecido fibroso colágeno em cicatrizes antigas parece hialinizado, mas a base bioquímica dessa alteração é obscura. Na hipertensão de longa duração e no diabetes melito, as paredes das arteríolas, especialmente no rim, tornam-se hialinizadas devido ao extravasamento e depósito de proteína plasmática na membrana basal.

Glicogênio

O glicogênio é uma reserva de energia prontamente disponível armazenada no citoplasma de células saudáveis. Depósitos intracelulares excessivos de glicogênio são encontrados em pacientes com uma anormalidade no metabolismo da glicose ou do glicogênio. Independentemente do contexto clínico, o acúmulo do glicogênio aparece como vacúolos claros dentro do citoplasma. O glicogênio se dissolve em fixadores aquosos; assim, ele é mais facilmente identificado quando os tecidos são fixados em álcool absoluto. A coloração com o carmim de Best ou a reação do PAS conferem ao glicogênio uma cor rosa a violeta, e a sua digestão com diástase, que hidrolisa o glicogênio, deve ser feita em outra lâmina do mesmo corte tecidual, antes da coloração, para servir como controle de atividade do corante.

O diabetes melito é o principal exemplo de distúrbio do metabolismo da glicose. Nessa doença, o glicogênio é encontrado nas células epiteliais dos túbulos renais, bem como dentro dos hepatócitos, células β das ilhotas de Langerhans e células musculares cardíacas.

O glicogênio se acumula dentro das células em um grupo de distúrbios genéticos relacionados, coletivamente denominados de *doenças de depósito do glicogênio* ou *glicogenoses* (Cap. 5). Nessas doenças, defeitos enzimáticos na síntese ou degradação do glicogênio resultam em acúmulo maciço, causando lesão e morte celular.

Pigmentos

Pigmentos são substâncias coloridas, algumas das quais são constituintes normais das células (p. ex., melanina), enquanto outros são anormais e acumulam-se nas células somente sob circunstâncias especiais. Podem ser exógenos, provenientes de fora do corpo, ou endógenos, sintetizados dentro do próprio corpo.

Pigmentos Exógenos

O pigmento exógeno mais comum é o carbono (poeira de carvão), um poluente do ar ubíquo em áreas urbanas. Quando inalado, é assimilado pelos macrófagos dentro dos alvéolos e, então, transportado através dos vasos linfáticos para linfonodos regionais na região traqueobrônquica. O acúmulo desse pigmento confere cor negra ao tecido pulmonar *(antracose)* e aos linfonodos envolvidos. Nos mineiros de carvão, os agregados de poeira de carvão podem induzir uma reação fibroblástica, ou até mesmo enfisema, causando, assim, uma doença pulmonar grave conhecida como *pneumoconiose dos trabalhadores do carvão* (Cap. 15). A *tatuagem* é uma forma de pigmentação exógena localizada da pele. Os pigmentos inoculados são fagocitados pelos macrófagos da derme, nos quais residem pelo resto da vida das pessoas adornadas (algumas vezes com consequências embaraçadoras para o portador da tatuagem, como quando ele namora uma Maria, mas a tatuagem diz Valéria!). Os pigmentos geralmente não despertam nenhuma resposta inflamatória.

Pigmentos Endógenos

A lipofuscina é um pigmento insolúvel, também conhecido como lipocromo ou pigmento de desgaste. A lipofuscina é composta de polímeros de lipídios e fosfolipídios formando complexos com proteínas, sugerindo que é derivada da peroxidação de lipídios poli-insaturados de membranas subcelulares. A lipofuscina não é nociva à célula ou às suas funções. Sua importância reside no fato de ela ser um sinal denunciador de lesão por radicais livres e peroxidação lipídica. O termo é derivado do latim (*fuscus*, marrom), significando lipídio marrom. Nos cortes histológicos, ela aparece como um pigmento castanho-amarelado finamente granular citoplasmático, frequentemente perinuclear (Fig. 2-33). É observada em células que sofrem alterações regressivas lentas e é particularmente proeminente no fígado e coração de pessoas idosas ou em pacientes com desnutrição grave e caquexia do câncer.

FIGURA 2-33 Grânulos de lipofuscina em miócitos cardíacos mostrados por **(A)** microscopia óptica (depósitos indicados pelas *setas*) e **(B)** microscopia eletrônica (observe a localização perinuclear, intralisossômica).

A *melanina*, termo derivado do grego (*melas*, preto), é um pigmento endógeno com cor que varia do castanho ao negro, formado quando a enzima tirosinase catalisa a oxidação da tirosina em di-hidroxifenilalanina nos melanócitos. Isso é discutido posteriormente no Capítulo 25. Para fins práticos, a melanina *é o único pigmento endógeno marrom-negro*. O único outro que poderia ser considerado nessa categoria é o ácido homogentísico, um pigmento negro que ocorre em pacientes com *alcaptonúria*, uma doença metabólica rara. Aqui, o pigmento é depositado na pele, tecido conjuntivo e cartilagem, e a pigmentação é conhecida como *ocronose*.

A hemossiderina é um pigmento granular ou cristalino, amarelo-ouro a marrom, derivado da hemoglobina, sendo uma das principais formas de armazenamento do ferro. O metabolismo do ferro e a hemossiderina são considerados com detalhe nos Capítulos 14 e 18. O ferro é normalmente carreado por uma proteína de transporte específica chamada transferrina. Nas células, é armazenado em associação com uma proteína, a apoferritina, para formar micelas de ferritina. A ferritina é um componente da maioria dos tipos celulares. *Quando há um excesso local ou sistêmico de ferro, a ferritina forma grânulos de hemossiderina*, que são facilmente vistos à microscopia óptica. O pigmento hemossiderina representa agregados de micelas de ferritina. Sob condições normais, pequenas quantidades de hemossiderina podem ser observadas em fagócitos mononucleares da medula óssea, baço e fígado, que estão ativamente envolvidos na degradação das hemácias.

Os excessos de ferro, locais ou sistêmicos, causam o acúmulo de hemossiderina dentro das células. Os *excessos locais* resultam de hemorragias nos tecidos. O melhor exemplo de hemossiderose localizada é a equimose comum. No local da lesão, as hemácias extravasadas são fagocitadas durante vários dias pelos macrófagos, que degradam a hemoglobina e recuperam o ferro. Após a remoção do ferro, a porção heme é convertida primeiramente em biliverdina (“bile verde”) e, depois, em bilirrubina (“bile vermelha”). Em paralelo, o ferro liberado do heme é incorporado na ferritina e, finalmente, na hemossiderina. Essas conversões são responsáveis pela dramática mudança de cores vista em uma equimose em reabsorção, que tipicamente muda de vermelho-arroxeada para azul-esverdeada e para amarelo-ouro, até desaparecer.

Quando há *sobrecarga sistêmica de ferro*, a hemossiderina é depositada em muitos órgãos e tecidos, uma

condição denominada hemossiderose. As principais causas de *hemossiderose* são: (1) aumento da absorção do ferro da dieta, devido a um erro inato do metabolismo chamado hemocromatose, (2) anemias hemolíticas, em que a lise prematura das hemácias conduz à liberação de quantidades anormais de ferro, e (3) transfusões de sangue repetidas, porque as hemácias transferidas constituem uma carga exógena de ferro. Essas condições são discutidas nos Capítulos 14 e 18.

Calcificação Patológica

A calcificação patológica é a deposição anormal de sais de cálcio nos tecidos, junto com quantidades menores de ferro, magnésio e outros sais minerais. Há duas formas de calcificação patológica. Quando a deposição ocorre localmente em tecidos mortos, é conhecida como *calcificação distrófica*; ela ocorre apesar de níveis séricos de cálcio normais e na ausência de alterações no metabolismo do cálcio. Em contraste, a deposição de sais de cálcio em tecidos normais é conhecida como *calcificação metastática*, e quase sempre resulta da hipercalcemia secundária a algum desequilíbrio no metabolismo do cálcio.

Calcificação Distrófica

A calcificação distrófica é encontrada em áreas de necrose, sejam elas do tipo coagulativa, caseosa ou liquefativa, e em focos de necrose enzimática da gordura. A calcificação quase sempre está presente nos ateromas da aterosclerose avançada. Também se desenvolve comumente nas valvas cardíacas envelhecidas ou danificadas, dificultando ainda mais a sua função (Fig. 2-34). Qualquer que seja o local da deposição, os sais de cálcio aparecem macroscopicamente como delicados grânulos ou grumos brancos, muitas vezes palpáveis como depósitos arenosos. Às vezes, um linfonodo tuberculoso é praticamente convertido em pedra.

FIGURA 2-34 Calcificação distrófica da valva aórtica. Vista superior da valva aórtica fechada em um coração com estenose aórtica calcificada. Ela está acentuadamente estreitada (estenose). As cúspides semilunares são espessas e fibrosadas, e atrás de cada uma estão massas irregulares de calcificação distrófica sobrepostas.

Morfologia

Histologicamente, com a coloração de rotina de hematoxilina e eosina, os sais de cálcio exibem aparência

granular, amorfa e basofílica, algumas vezes formando grumos. Podem ser intracelulares, extracelulares, ou se encontrar em ambas localizações. Com o passar do tempo, pode ocorrer a formação de osso **heterotópico** no foco da calcificação. Eventualmente, células necróticas individuais constituem um foco de cristalização que é ampliado pelo depósito de minerais. A aquisição progressiva de camadas externas cria configurações lamelares chamadas de **corpos de psamoma** (ou apenas, psamomas, do grego *psammos* = areia) devido à sua semelhança a grãos de areia. Alguns tipos de cânceres papilares (p. ex., da tireoide) são capazes de formar psamomas. Na asbestose, sais de ferro e cálcio se acumulam em torno das espículas delgadas de asbesto no pulmão, criando formas exóticas de halteres com contas (Cap. 15).

Embora a calcificação distrófica seja simplesmente um sinal indicador de lesão celular prévia, ela, com frequência, é causa de disfunção do órgão. Este é o caso na doença valvar calcificada e na aterosclerose, como ficará claro na discussão posterior dessas doenças. O cálcio sérico é normal na calcificação distrófica.

Calcificação Metastática

A calcificação metastática ocorre nos tecidos normais sempre que há hipercalcemia. A hipercalcemia também acentua a calcificação distrófica. Há quatro causas principais de hipercalcemia: (1) aumento da secreção do paratormônio (PTH) com subsequente reabsorção óssea, como no *hiperparatireoidismo* devido a tumores das paratireoides, e secreção ectópica de proteína relacionada ao PTH por tumores malignos (Cap. 7); (2) *destruição de tecido ósseo*, decorrente de tumores primários da medula óssea (p. ex., mieloma múltiplo, leucemia) ou metástases esqueléticas disseminadas (p. ex., câncer de mama), remodelamento ósseo acelerado (p. ex., doença de Paget) ou imobilização; (3) *distúrbios relacionados à vitamina D*, incluindo intoxicação por vitamina D, sarcoidose (na qual macrófagos ativam um precursor da vitamina D) e hipercalcemia idiopática da lactância (síndrome de Williams), caracterizada por sensibilidade anormal à vitamina D, e (4) *insuficiência renal*, que causa retenção de fosfato, provocando hiperparatireoidismo secundário. Causas menos comuns incluem intoxicação por alumínio, que ocorre em pacientes sob diálise renal crônica, e na síndrome leite-álcali, que resulta da ingestão excessiva de cálcio e antiácidos absorvíveis como o leite ou carbonato de cálcio.

A calcificação metastática pode ocorrer em qualquer lugar do corpo, mas afeta principalmente os tecidos intersticiais da mucosa gástrica, rins, pulmões, artérias sistêmicas e veias pulmonares. Embora em localização bastante diferente, todos esses tecidos excretam ácido e, portanto, têm um compartimento interno alcalino que os predispõe à calcificação metastática. Em todos esses locais, os sais de cálcio morfologicamente se assemelham aos descritos na calcificação distrófica. Assim, eles ocorrem como depósitos amorfos não cristalinos ou, em outras vezes, como cristais de hidroxiapatita.

Em geral esses sais minerais não causam disfunção clínica, mas, ocasionalmente, o envolvimento maciço dos pulmões produz achados radiográficos e comprometimento respiratório notáveis. Depósitos maciços no rim (nefrocalcinose) podem, com o tempo, causar lesão renal (Cap. 20).

Conceitos-chave

Depósitos Intracelulares Anormais e Calcificações

Depósitos anormais de materiais nas células e tecidos são o resultado da entrada excessiva, ou do transporte ou catabolismo defeituosos.

- **Acúmulo de lipídios**
  - Esteatose (degeneração gordurosa): Acúmulo de triglicerídeos livres nas células, resultantes da ingestão excessiva ou transporte deficiente (muitas vezes por causa de defeitos na síntese de proteínas de transporte); manifestação de lesão celular reversível
  - Acúmulo de colesterol: Resultado do catabolismo defeituoso ou da entrada excessiva; em macrófagos e células do músculo liso nas paredes dos vasos na aterosclerose
- **Acúmulo de proteínas**: Proteínas reabsorvidas nos túbulos renais; imunoglobulinas em plasmócitos
- **Acúmulo de glicogênio**: Em macrófagos de pacientes com defeitos de enzimas lisossômicas que degradam

glicogênio (doenças de depósito do glicogênio)
- **Acúmulo de pigmentos**: Pigmentos tipicamente indigeríveis, como carbono, lipofuscina (produto da decomposição da peroxidação lipídica), ou ferro (geralmente devido a sobrecarga, como na hemossiderose)
- **Calcificações patológicas**
  - Calcificação distrófica: Deposição de cálcio em locais de lesão celular e necrose
  - Calcificação metastática: Deposição de cálcio em tecidos normais, causada por hipercalcemia (geralmente em consequência do excesso de paratormônio

Envelhecimento Celular

A humanidade vem buscando a imortalidade desde tempos imemoriais. Dizem que Toth e Hermes, divindades egípcia e grega, respectivamente, descobriram o elixir da juventude e se tornaram imortais. Infelizmente, apesar da intensa busca, esse elixir não foi encontrado em lugar nenhum. Shakespeare, provavelmente, foi quem melhor caracterizou o envelhecimento em sua elegante descrição das sete idades do homem. Começa no momento da concepção, envolve a diferenciação e maturação do organismo e suas células, em algum momento variável do tempo leva à perda progressiva da capacidade funcional característica da senescência e termina com a morte.

Os indivíduos envelhecem porque suas células envelhecem. Embora a atenção pública no processo de envelhecimento, tradicionalmente, se dirija para as suas manifestações estéticas, o envelhecimento tem consequências importantes para a saúde, pois a idade é um dos mais fortes fatores independentes de risco para muitas doenças crônicas, como o câncer, a doença de Alzheimer e a doença isquêmica do coração. Talvez uma das descobertas mais impressionantes sobre o envelhecimento celular é que ele não é simplesmente uma consequência de as células "perderem as forças", mas, na verdade, é regulado por genes que são evolutivamente conservados desde as leveduras, passando pelos vermes até os mamíferos.

O envelhecimento celular é resultado do declínio progressivo da função e viabilidade celulares causado por anormalidades genéticas e acúmulo de danos moleculares e celulares devido aos efeitos da exposição a influências exógenas (Fig. 2-35). Estudos em sistemas-modelo estabeleceram claramente que o envelhecimento é influenciado por um número limitado de genes, e anormalidades genéticas embasam síndromes que lembram o envelhecimento precoce em humanos. Esses achados sugerem que o envelhecimento está associado a alterações patogenéticas definidas. Acredita-se que vários mecanismos, alguns intrínsecos da célula e outros induzidos pelo ambiente, desempenhem um papel no envelhecimento.

FIGURA 2-35 Mecanismos que causam e combatem o envelhecimento celular. Danos ao DNA, senescência replicativa, e redução de proteínas ou proteínas mal dobradas estão entre os mecanismos mais bem descritos do envelhecimento celular. A detecção de nutrientes, exemplificada pela restrição calórica, neutraliza o envelhecimento pela ativação de várias vias de sinalização e fatores de transcrição. IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; TOR, alvo da rapamicina.

Dano ao DNA

Uma variedade de agentes (físicos, químicos e biológicos) exógenos e fatores endógenos, tais como as ERO, ameaçam a integridade do DNA nuclear e mitocondrial. Embora a maioria das lesões do DNA seja reparada por enzimas de reparo de DNA, algumas persistem e se acumulam à medida que a célula envelhece. Várias linhas de evidência apontam para a importância do reparo de DNA no processo de envelhecimento. Estudos de sequenciamento de DNA de nova geração vêm mostrando que, em média, as células-tronco hematopoiéticas sofrem 14 novas mutações por ano, e é provável que esse dano cumulativo explique porque, como a maioria dos cânceres, as neoplasia malignas hematológicas mais comuns são doenças de idosos. Os pacientes com a *síndrome de Werner* mostram envelhecimento prematuro, e o produto do gene defeituoso é uma DNA-helicase, uma proteína envolvida na replicação, reparação e outras funções que necessitam do desenrolamento do DNA. Um defeito nessa enzima provoca a rápida acumulação de danos cromossômicos que imitam a lesão que normalmente se acumula no envelhecimento celular. A instabilidade genética em células somáticas também é característica de outros distúrbios nos quais os pacientes exibem algumas das manifestações do envelhecimento em taxas elevadas, como a *síndrome de Bloom* e *ataxiatelangectasia*, na qual o gene mutado codifica uma proteína envolvida no reparo da quebra do filamento duplo de DNA (Cap. 7).

Senescência Celular

Todas as células normais têm uma capacidade limitada de replicação, e após um número fixo de divisões, as células ficam paradas em um estado final em que não existe mais divisão, conhecido como *senescência* replicativa. O envelhecimento está associado com a senescência replicativa progressiva de células. Células de crianças têm a capacidade de realizar mais ciclos de replicação do que células de pessoas idosas. Acredita-se que dois mecanismos justifiquem a senescência celular:

- *Desgaste do telômero*. **Um mecanismo de envelhecimento replicativo envolve o encurtamento progressivo dos telômeros, o que acaba resultando na interrupção do ciclo celular.** Os *telômeros* são sequências repetidas e curtas de DNA, presentes nas extremidades dos cromossomos lineares, que são importantes para garantir a replicação completa de extremidades dos cromossomos e para proteger as extremidades de fusão e degradação. Quando as células somáticas se replicam, uma pequena seção do telômero não é duplicada e os telômeros diminuem cada vez mais. Como os telômeros tornam-se mais curtos, as extremidades dos cromossomos não podem ser protegidas e são vistas como DNA quebrado, o que sinaliza para as células a interrupção do ciclo celular. O comprimento do telômero é mantido pela adição de nucleotídeos mediada por uma enzima chamada *telomerase*. A telomerase é um complexo RNA-proteína especializado, que usa seu próprio RNA como molde para a adição de nucleotídeos nas extremidades dos cromossomos. A atividade da telomerase é expressa em células germinativas e está presente em níveis baixos em células-tronco, mas está ausente nos demais tecidos somáticos (Fig. 2-36). Portanto, à medida que as células somáticas envelhecem, mais curtos ficam os seus telômeros e elas saem do ciclo celular, resultando em uma incapacidade de gerar novas células para substituir as danificadas. Por outro lado, nas células cancerosas imortalizadas, a telomerase é geralmente reativada e o comprimento dos telômeros fica estabilizado, permitindo que as células proliferem indefinidamente. Isto é discutido com mais detalhes no Capítulo 7. As relações causais entre o comprimento dos telômeros e a senescência celular foram estabelecidas em modelos animais. Camundongos geneticamente modificados com telômeros mais curtos apresentam expectativas de vida reduzidas que podiam ser restauradas ao normal pela ativação dos telômeros. Como discutido noutros capítulos, o encurtamento dos telômeros também foi associado com o desenvolvimento prematuro de doenças, tais como fibrose pulmonar (Cap. 15) e anemia aplásica (Cap. 14).

FIGURA 2-36 O papel dos telômeros e da telomerase na senescência replicativa das células. O comprimento dos telômeros está plotado contra o número de divisões celulares. Na maioria das células somáticas não existe a atividade da telomerase e os telômeros encurtam-se progressivamente com o aumento das divisões celulares até a interrupção da proliferação ou até ocorrer a senescência. Tanto as células germinativas quanto as células-tronco contêm telomerase, mas somente as células germinativas têm níveis suficientes da enzima para estabilizar o comprimento dos telômeros completamente. Em células cancerosas, a telomerase é muitas vezes reativada. (Dados de Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. Nat Biotechnol 14:836, 1996, MacMillan Publishers Ltd.)

- *Ativação de genes supressores de tumor*. Além do desgaste nos telômeros, a ativação de determinados genes supressores de tumor, especialmente aqueles codificados pelo *locus CDKN2A*, também parece estar envolvida no controle da senescência replicativa. O *locus* CDKN2A codifica duas proteínas supressoras de tumor, e a expressão de uma delas, conhecida como p16 ou INK4a, está correlacionada com a idade cronológica em praticamente todos os tecidos humanos e de camundongos examinados. Ao controlar a progressão das fases de G1 a S durante o ciclo celular (Cap. 1), p16 protege as células de sinais mitogênicos descontrolados e empurra as células ao longo da via de senescência. Isso é discutido no Capítulo 7.

Homeostase Defeituosa de Proteína

A homeostase das proteínas envolve dois mecanismos: os que mantêm as proteínas em conformações corretamente dobradas (mediada por chaperonas) e outros que degradam proteínas mal dobradas pelos sistemas de autofagia-lisossomo e da ubiquitina-proteossomo. Há evidência de que tanto o dobramento normal de proteínas quanto a degradação de proteínas mal dobradas estão prejudicados com o envelhecimento. Os camundongos mutantes deficientes em chaperonas da família de proteínas de choque térmico envelhecem rapidamente, e, por outro lado, aqueles que possuem chaperonas em excesso vivem mais. Existem dados semelhantes para o papel da autofagia e da degradação proteossômica de proteínas. A saber, a administração de rapamicina, que inibe a via mTOR, aumenta o tempo de vida dos camundongos de meia-idade. A rapamicina tem efeitos múltiplos, incluindo a promoção da autofagia. A homeostase anormal de proteínas pode ter muitos efeitos sobre a sobrevivência, replicação e outras funções celulares. Além disso, ela pode conduzir a um acúmulo de proteínas mal dobradas, que pode desencadear as vias da apoptose.

Detecção Desregulada de Nutrientes

Por mais paradoxal que possa parecer, comer menos aumenta a longevidade. A restrição calórica aumenta a expectativa de vida em todas as espécies eucarióticas em que foi testada, com resultados animadores, mesmo em

primatas não humanos e algumas pessoas disciplinadas que são a razão da inveja de outras! Devido a essas observações, há muito interesse em decifrar o papel da detecção de nutrientes no envelhecimento. Os parágrafos seguintes recaptulam os dois grandes circuitos neuro-hormonais que regulam o metabolismo.

- *A via de sinalização de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina* 1 (IGF-1). O IGF-1 é produzido em muitos tipos de células em resposta à secreção do hormônio do crescimento pela hipófise. O IGF-1, como indica seu nome, imita a sinalização intracelular pela insulina e, assim, informa as células sobre a disponibilidade da glicose, promovendo um estado anabólico, bem como o crescimento e a replicação celular. A sinalização de IGF-1 tem vários alvos celulares; relevantes para essa discussão são duas cinases: AKT e seu alvo subsequente, o mTOR (do inglês: ***m**ammalian **t**arget **o**f **r**apamycin*, alvo da rapamicina em mamíferos), que, como o nome indica, é inibido pela rapamicina.
- *Sirtuínas*. As sirtuínas são uma família de desacetilases de proteínas NAD-dependentes. Existem, pelo menos, sete tipos de sirtuínas que estão distribuídas em diferentes compartimentos celulares e possuem funções não redundantes destinadas a adaptar as funções corporais a vários estímulos ambientais, incluindo a privação de alimento e danos ao DNA. Acredita-se que as sirtuínas promovam a expressão de vários genes, cujos produtos aumentam a longevidade. Estes incluem proteínas que inibem a atividade metabólica, reduzem a apoptose, estimulam o dobramento de proteínas, e inibem os efeitos nocivos de radicais livres do oxigênio. As sirtuínas também aumentam a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose, e podem ser alvos para o tratamento do diabetes.

Acredita-se que a restrição calórica aumente a longevidade de dois modos: pela redução da intensidade da sinalização da via do IGF-1 e pelo aumento das sirtuínas. A atenuação da sinalização do IGF-1 causa a diminuição das taxas de crescimento e metabolismo celular e, possivelmente, redução do dano celular. Esse efeito pode ser mimetizado pela rapamicina. Um aumento de sirtuínas, particularmente a sirtuína-6, tem duas funções: (1) as sirtuínas contribuem para adaptações metabólicas à restrição calórica e (2) elas promovem a integridade genômica, ativando enzimas de reparo de DNA por desacilação. Embora os efeitos antienvelhecimento das sirtuínas tenham sido amplamente divulgados, ainda há muito a compreender antes de pílulas ativadoras de sirtuínas estarem disponíveis para aumentar a longevidade. Não surpreende que, amantes do vinho otimistas, deleitem-se em ouvir que um constituinte do vinho tinto ativa as sirtuínas e, assim, aumenta a espectativa de vida!

As várias formas de desequilíbrios e adaptações celulares descritas neste capítulo abrangem um amplo espectro, compreendendo: adaptações do tamanho, crescimento e funções celulares; formas reversíveis e irreversíveis de lesão celular aguda; tipos de morte celular regulada representado pela apoptose; alterações patológicas nas organelas celulares; e formas menos ameaçadoras de acúmulos intracelulares, incluindo as pigmentações. Referências são feitas a todas essas alterações ao longo de todo o livro, porque toda lesão orgânica e, no final, toda doença clínica surgem dos desequilíbrios na estrutura e função das células.

Conceitos-chave

Envelhecimento Celular

- O envelhecimento celular resulta de uma combinação de danos celulares cumulativos (p. ex., pelos radicais livres), da capacidade reduzida de se dividir (senescência replicativa), da redução da capacidade de reparar o DNA danificado e da homeostase defeituosa das proteína
  - **Acúmulo de danos ao DNA**: Mecanismos de reparo do DNA defeituoso; inversamente, a restrição calórica ativa o reparo do DNA e é conhecida por prolongar o tempo de vida em modelos experimentais
  - **Senescência replicativa**: Capacidade reduzida das células para se dividir devido ao encurtamento progressivo das extremidades cromossômicas (telômeros)
  - **Homeostase defeituosa das proteína**. Resultante da função deficiente das chaperonas e dos proteossomos.
  - **Sistema de detecção de nutrientes**: A restrição calórica aumenta a longevidade. Os mecanismos envolvem a redução na sinalização de IGF-1 e o aumento das sirtuínas.

Leituras sugeridas

Hipertrofia

Frohlich, E. D., Susic, D. Pressure overload. *Heart Failure Clin*. 2012; 8:21. *[Uma discussão sucinta da fisiopatologia da hipertrofia miocárdica.]*

van Berlo, J. H., Maillet, M., Molkentin, J. D. Signaling effectors underlying pathologic growth and remodeling of the heart. *J Clin Invest*. 2013; 123:37. *[Análise dos mecanismos celulares e moleculares de hipertrofia do músculo cardíaco.]*

Morte Celular

Galluzzi, L., Kepp, O., Trojel-Hansen, C., et al. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circ Res*. 2012; 111:1198. *[O papel da membrana mitocondrial na resposta celular ao estresse.]*

Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J. M., et al. Molecular defi nitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012. *Cell Death Differ*. 2011; 19:107. *[Um grupo de especialistas internacionais apresenta um resumo das definições moleculares de diferentes formas da morte celular.]*

Hausenloy, D. J., Yellon, D. M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*. 2013; 123:92. *[A base molecular da lesão de reperfusão e possíveis alvos terapêuticos.]*

Nikoletopoulou, V., Markaki, M., Palikaras, K. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *B iochim Biophys Acta*. 2013. *[Uma revisão geral das diferentes formas de morte celular.]*

Apoptose

Andersen, J., Kornbluth, S. The Tangled circuitry of metabolism and apoptosis. *M ol Cell*. 2013; 49:399. *[Uma análise da ligação entre as vias do metabolismo e a morte celular reguladas pela proteína BCL2.]*

Chipuk, J., Moldoveanu, T., Llambi, F., et al. The BCL-2 family reunion. *Mol Cell*. 37, 2010. *[Discussão sobre o papel desempenhado pela família BCL-2 na regulação da morte celular.]*

Kaufmann, T., Strasser, A., Jost, P. J. Fas death receptor signaling: roles of Bid and XIAP. *Cell Death Differ*. 2012; 19:42. *[Discussão sobre a via extrínseca da apoptose e suas ligações a outras formas de morte celular.]*

Martinou, J. C., Youle, R. J. Mitochondria in apoptosis: BCL-2 family members and mitochondrial dynamics. *Developmental Cell*. 21, 2011. *[Discussão sobre os mecanismos moleculares da via intrínseca da apoptose.]*

Necroptose

Han, J., Zhong, C., Zhang, D. Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nat Immunol*. 2011; 12:1143. *[Uma excelente discussão sobre a relação funcional e molecular entre apoptose e necroptose.]*

Kaczmarek, A., Vandenabeele, P., Krysko, D. V. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*. 2013; 38:209. *[Uma discussão sobre o papel do complexo RIP1-RIP3 em necroptose.]*

Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15:135. *[Análise atualizada das diversas formas de vias apoptóticas de morte celular não programada.]*

Autofagia

Choi, A. M.K., Ryter, S., Levine, B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013; 368:7. *[Uma excelente discussão sobre os mecanismos e a importância da autofagia.]*

Nixon, R. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2013; 8:983. *[Um debate aprofundado de distúrbios autofágicos e neurodegenerativos.]*

Envelhecimento

Guarente, L. Sirtuins, aging, and medicine. *N Engl J Med*. 2011; 364:23. *[Os efeitos antienvelhecimento das sirtuínas no contexto clínico.]*

Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153:1194. *[Revisão teórica que sugere nove características do envelhecimento e as direções para futura pesquisa.]*

Newgard, C. B., Sharpless, N. E. Coming of age: molecular drivers of aging and therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013; 3:946. *[Resumo das principais vias moleculares no envelhecimento.]*

---

[*]Nota da Revisão Científica: No Brasil, utilizamos também o termo patologia especial.

[1]*Nota da Revisão Científica:* A literatura médica em inglês utiliza o termo “stress”, traduzido para o português como “estresse”, com significados um pouco diferentes dos habitualmente usados aqui. Literalmente, “stress” significa “tensão, esforço ou pressão”, termos que não traduzem, adequadamente, o exato significado em Patologia. No presente texto, “stress” significa, mais precisamente, um “estado de perturbação do equilíbrio dinâmico normal (homeostasia), ou o elemento que o provocou, de algum sistema biológico, seja uma organela, a célula como um todo, um tecido, um órgão, ou mesmo todo o organismo”, independentemente da causa do desequilíbrio. No Brasil, a palavra estresse é mais usada em medicina para representar uma “síndrome de resposta sistêmica (reação), neuro-hormonal e bioquímica do corpo às inúmeras agressões externas ou estados de

doenças graves que alteram a homeostasia"; ou ainda um "estado psíquico desagradável, ou os estímulos que o provocam, diante de situações ou experiências da vida que produzem grande tensão biopsicossocial". Devemos observar a grande diferença entre os três conceitos descritos, para evitar confusão na interpretação dos fenômenos. Neste texto, usamos ainda as palavras "estímulo" e "alteração" como tradução, pois elas resumem o primeiro conceito. Neste caso, optaremos pelo uso do termo que melhor satisfaça o sentido do texto.

[2]*Nota da Revisão Científica:* O texto original nomeia a doença "hiperplasia prostática benigna", o que não consideramos correto. A expressão *hiperplasia nodular* ou ainda *fibromioadenomatosa da próstata* é preferível. A hiperplasia, por definição, é um processo adaptativo que não exibe nunca as características associadas à malignidade, como as *neoplasias* podem apresentar. Assim, não existindo em oposição uma "hiperplasia maligna", não há cabimento no termo "hiperplasia benigna". Não devemos confundir com as neoplasias, estas sim exibindo um caráter ora "benigno", menos agressivo, ora "maligno", mais agressivo para o paciente (Cap. 7).

[3]*Nota da Revisão Científica:* O termo original "swelling" deve ser traduzido como tumefação e nunca como "edema" ou "inchaço", que são fenômenos patológicos diferentes, com causas, características e consequências diversas. Degeneração gordurosa é um termo mais antigo, ainda usado, com origem no século XIX, sendo modernamente substituído por "esteatose". As expressões "alteração gordurosa" e "acúmulo de gordura" também podem ser usadas. Deve-se evitar a expressão "infiltração gordurosa" como sinônimo, pois ela é mais utilizada para a presença de células adiposas no interior de tecidos onde habitualmente não ocorrem.

[7]*Nota da Revisão Científica:* Trata-se aqui da "hipoxia não isquêmica". Hipoxia é a redução do fornecimento de oxigênio às células, e hipoxemia é a redução do transporte sanguíneo do oxigênio. A hipoxia pode ocorrer por diversos mecanismos, além da isquemia: redução do O_2 no ar inspirado, obstrução das vias aéreas, defeito na hematose pulmonar, redução da hemoglobina ou de sua capacidade de transporte de O_2, incapacidade ou bloqueio de utilização do O_2 pela célula.

[8]*Nota da Revisão Científica:* Chaperonas são proteínas que interagem com polipeptídios para facilitar seu dobramento correto. O termo vem do inglês, *chaperone*, que significa "acompanhante, dama de companhia, supervisor". Há várias famílias de proteínas já conhecidas (como as proteínas de choque térmico) com esta função e algumas formam complexos moleculares.

[9]*Nota da Revisão Científica:* Proteína codificada pelo gene mutante nessa doença autossômica dominante, ainda com função desconhecida, mas aparentemente relacionada com a autofagia.

[10]*Nota da Revisão Científica:* Membro de uma família de proteínas relacionadas à formação da vesícula do autofagossoma.

[11]*Nota de Revisão Científica:* Os triglicerídeos são também denominados de triacilgliceróis ou gorduras neutras e são formados por três ácidos graxos, iguais ou diferentes, ligados a um glicerol.

[12]*Nota da Revisão Científica:* A hialina alcoólica, também chamada de corpos hialinos de Mallory, é frequente na hepatite alcoólica, mas também está presente em outras doenças hepáticas.

[13]*Nota da Revisão Científica:* Este termo, classicamente, tem sido usado no feminino, mas há quem utilize "hialino", o que em nada afeta sua compreensão. Degeneração ou transformação hialina, ou hialinização, é apenas um achado microscópico inespecífico eventualmente visto na coloração de H&E, mas que pode ser útil para diagnóstico, como descrito.

CAPÍTULO 3

Inflamação e Reparo

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Visão Geral da Inflamação: Definições e Características Gerais

A inflamação é uma resposta dos tecidos vascularizados a infecções e tecidos lesados. Consiste em recrutar células e moléculas de defesa do hospedeiro da circulação para os locais onde são necessárias, com a finalidade de eliminar os agentes agressores. Embora, na linguagem comum de médicos e leigos, a inflamação sugira uma reação nociva, trata-se de uma resposta protetora essencial à sobrevivência. Destina-se a livrar o organismo tanto da causa inicial da lesão celular (p. ex., microrganismos, toxinas) quanto das respectivas consequências (p. ex., células e tecidos necróticos). Os mediadores de defesa incluem leucócitos fagócitos, anticorpos e proteínas do complemento. Normalmente, a maioria circula pelo sangue, de onde podem ser rapidamente recrutados para qualquer lugar do corpo; algumas das células também residem nos tecidos. O processo de inflamação envia essas células e proteínas aos tecidos lesados ou necróticos, bem como aos invasores estranhos, como microrganismos, e ativa as células e moléculas recrutadas, que, então, funcionam de modo a eliminar as substâncias indesejadas ou nocivas. Sem a inflamação, as infecções poderiam passar despercebidas, feridas poderiam nunca cicatrizar e os tecidos lesados permaneceriam com feridas permanentemente infectadas. Além das células anti-inflamatórias, os componentes da imunidade inata incluem outras células, como, por exemplo, as células *natural killer*, células dendríticas e células epiteliais, além de fatores solúveis, como as proteínas do sistema complemento. Juntos, esses componentes da imunidade inata agem como a primeira

barreira contra a infecção. Também têm a função de eliminar células danificadas e corpos estranhos.

A reação inflamatória típica se desenvolve por meio de uma série de etapas em sequência:

- O agente agressor, que se situa nos tecidos extravasculares, é reconhecido pelas células e moléculas hospedeiras.
- Os leucócitos e as proteínas do plasma são recrutados da circulação para o local onde o agente agressor está localizado.
- Os leucócitos e as proteínas são ativados e trabalham juntos para destruir e eliminar a substância agressora.
- A reação é controlada e concluída.
- O tecido lesado é reparado.

Antes de discutir os mecanismos, as funções e a patologia da resposta inflamatória, vale a pena revisar algumas de suas propriedades fundamentais.

- **Componentes da resposta anti-inflamatória**. Os maiores participantes da reação inflamatória nos tecidos são os vasos sanguíneos e leucócitos (Fig. 3-1). Conforme será discutido com mais detalhes adiante, os vasos sanguíneos se dilatam para reduzir o fluxo sanguíneo e, ao aumentar sua permeabilidade, permitem que proteínas circulatórias selecionadas entrem no local da infecção ou do tecido lesado. As características do endotélio vascular também se alteram de tal forma que, inicialmente, os leucócitos chegam a parar, migrando, em seguida, para os tecidos. Os leucócitos, uma vez recrutados, são ativados e adquirem a habilidade de ingerir e destruir os microrganismos e as células mortas, bem como corpos estranhos e outros materiais indesejados nos tecidos.

FIGURA 3-1 Sequência de eventos em uma reação inflamatória. Os macrófagos e outras células reconhecem os microrganismos e as células danificadas que estão liberando mediadores, o que desencadeia reações vasculares e celulares da inflamação.

- **Consequências nocivas da inflamação**. As reações anti-inflamatórias de proteção contra infecções são, em geral, acompanhadas por lesão tecidual local e seus sinais e sintomas associados (p. ex., dor e perda funcional). Tipicamente, contudo, essas consequências nocivas são autolimitadas e se resolvem à medida que a inflamação vai se reduzindo, deixando pouco ou nenhum dano. Em contraste, há muitas doenças em que a reação inflamatória é mal direcionada (p. ex., contra os próprios tecidos nas doenças autoimunes), ocorre contra substâncias ambientais normalmente inofensivas (p. ex., em alergias), ou é inadequadamente controlada. Em casos tais, a reação inflamatória normalmente protetora se torna a causa da doença, e o dano que produz é a característica dominante. Na medicina clínica, dedica-se bastante atenção às consequências da inflamação (Tabela 3-1). As reações inflamatórias são a base das doenças crônicas comuns, como artrite reumatoide,

aterosclerose e fibrose pulmonar, assim como de reações de hipersensibilidade a picadas de insetos, fármacos e toxinas com risco de morte. Por essa razão, nossas farmácias estão cheias de fármacos anti-inflamatórios, que, idealmente, deveriam controlar as sequelas nocivas da inflamação sem interferir em seus efeitos benéficos. De fato, a inflamação contribui para uma variedade de doenças que acreditamos ser primariamente metabólicas, degenerativas ou alterações genéticas, como o diabetes tipo 2, doença de Alzheimer e câncer. Em reconhecimento às consequências prejudiciais de amplo espectro da inflamação, ela é dramaticamente referida como o "assassino silencioso".

Tabela 3-1

Doenças Causadas por Reações Inflamatórias

Doenças	Células e Moléculas Envolvidas na Lesão
Agudas	
Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto	Neutrófilos
Asma	Eosinófilos; Anticorpos IgE
Glomerulonefrite	Anticorpos e complemento; neutrófilos, monócitos
Choque séptico	Citocinas
Crônicas	
Artrite	Linfócitos; macrófagos; anticorpos
Asma	Eosinófilos; Anticorpos IgE
Aterosclerose	Macrófagos; linfócitos
Fibrose pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

São listados exemplos selecionados de doenças nas quais a resposta inflamatória desempenha um papel significativo na lesão tecidual. Algumas, como a asma, podem apresentar-se com inflamação aguda ou doença crônica com surtos repetidos de agudização. Essas doenças e suas patogêneses são discutidas nos capítulos relevantes.

- **Inflamação local e sistêmica**. Boa parte desta discussão sobre inflamação foca na reação tecidual, que é uma resposta local a uma infecção ou a um dano localizado. Embora até mesmo essas reações locais possam ter manifestações sistêmicas (p. ex., febre no quadro de faringite bacteriana ou viral), a reação é confinada principalmente ao local de infecção ou dano. Em situações raras, como, por exemplo, algumas infecções bacterianas disseminadas, a reação inflamatória é sistêmica e causa anormalidades patológicas generalizadas. A essa reação, dá-se o nome de sepse, que é uma forma de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Esse distúrbio sério é discutido no Capítulo 4.
- **Mediadores da inflamação**. As reações vasculares e celulares da inflamação são deflagradas por fatores solúveis que são produzidos por várias células ou derivados de proteínas plasmáticas e são geradas ou ativadas em resposta aos estímulos inflamatórios. Microrganismos, células necróticas (qualquer que seja a causa da morte celular) e até mesmo a hipóxia podem estimular a produção de mediadores inflamatórios e, então, provocar inflamação. Esses mediadores iniciam e amplificam a resposta inflamatória, determinando seu padrão, severidade e manifestações clínicas e patológicas.
- **Inflamação crônica e aguda** (Tabela 3-2). A rápida resposta inicial a infecções e ao dano tecidual é chamada de *inflamação aguda*. A inflamação aguda é rápida no início (tipicamente, leva minutos) e de curta duração, persistindo por horas ou poucos dias. Suas principais características são a exsudação de fluido e proteínas plasmáticas (edema) e a emigração de leucócitos, predominantemente neutrófilos (também chamados de leucócitos polimorfonucleares). Quando a inflamação aguda atinge o objetivo desejado de eliminar os agressores, a reação é reduzida, mas, se a resposta não for suficiente para remover o estímulo, pode progredir para uma fase prolongada chamada de *inflamação crônica*. O processo inflamatório crônico é de longa duração e está associado a maior destruição tecidual, presença de linfócitos e macrófagos, proliferação de vasos sanguíneos e deposição de tecido conjuntivo. A inflamação crônica será discutida mais adiante, ainda neste capítulo. A inflamação aguda é um dos tipos de reação de defesa do hospedeiro conhecido como *imunidade inata*, enquanto a inflamação crônica é mais proeminente nas reações de *imunidade adaptativa* (Cap. 6).

Tabela 3-2

Características da Inflamação Aguda e Crônica

Característica	Aguda	Crônica
Início dos sintomas	Rápido: minutos ou horas	Lento: dias
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monócitos/macrófagos e linfócitos
Lesão tecidual, fibrose	Em geral, leve e autolimitada	Frequentemente severa e progressiva
Sinais locais e sistêmicos	Proeminentes	Menores

- **Término da inflamação e início do reparo tecidual**. A inflamação termina quando o agente agressor é eliminado. A reação se resolve porque os mediadores são esgotados e dissipados e os leucócitos têm vida curta nos tecidos. Além disso, os mecanismos anti-inflamatórios são ativados e servem para controlar a resposta e evitar que cause dano excessivo ao hospedeiro. Uma vez que a inflamação tenha atingido seu objetivo de eliminar os agentes agressores, também ativa o processo de *reparo tecidual*. O reparo consiste em uma série de eventos que restauram o tecido danificado. Nesse processo, o tecido lesado é substituído pela *regeneração* das células sobreviventes e o preenchimento de defeitos residuais por tecido conjuntivo (*cicatrização*).

Este capítulo descreve as causas (etiologia) e os estímulos para a inflamação, bem como a sequência de eventos, mediadores e padrões morfológicos de inflamação aguda. Segue-se uma discussão sobre a inflamação crônica e o processo de reparo tecidual. O estudo da inflamação tem uma história rica, razão pela qual falaremos, em primeiro lugar, acerca do trabalho no passado, que preparou caminho para nosso entendimento atual desse processo fascinante.

Destaques Históricos

Embora as características clínicas da inflamação tenham sido descritas em papiro egípcio datado em torno de 3.000 a.C., Celsus, escritor romano do primeiro século depois de Cristo, foi o primeiro a descrever os quatro sinais cardinais da inflamação: *rubor* (vermelhidão), *tumor* (inchaço), *ardor* (calor) e *dolor* (dor). Esses sinais são os marcos clássicos da inflamação aguda. Um quinto sinal clínico – perda de função (*functio laesa*) – foi adicionado por Rudolf Virchow no século XIX. Em 1793, o cirurgião escocês John Hunter observou o que é agora considerado um fato óbvio: a inflamação não é uma doença, mas uma resposta estereotipada que tem efeito salutar para o hospedeiro. Nos anos 1880, o biólogo russo Elie Metchnikoff descobriu o processo de *fagocitose* ao observar a ingestão de espinhos de rosas por amebócitos de larvas de estrela-do-mar e de bactérias por leucócitos de mamíferos. Metchnikoff concluiu que o propósito da inflamação era enviar células fagocíticas aos locais de lesão, para englobarem as bactérias invasoras. Esse conceito foi satirizado por George Bernard Shaw em sua peça *O Dilema Médico*, em que a panaceia médica consiste em "estimular a fagocitose"! Sir Thomas Lewis, ao estudar a resposta inflamatória na pele, estabeleceu o conceito de que *substâncias químicas, tais como a histamina (produzida localmente em resposta à lesão), medeiam as alterações vasculares da inflamação*. Esse conceito fundamental é a base para as importantes descobertas dos mediadores químicos da inflamação e para o uso de fármacos anti-inflamatórios na medicina clínica.

Causas da Inflamação

As reações inflamatórias agudas podem ser deflagradas por uma variedade de estímulos:

- **Infecções** (bacteriana, virótica, fúngica, parasitária) e toxinas microbianas estão entre as causas mais comuns e clinicamente importantes da inflamação. Os diferentes patógenos infecciosos suscitam respostas anti-inflamatórias variadas, desde uma inflamação aguda leve que causa pouco ou nenhum dano duradouro e erradica com sucesso a infecção a reações sistêmicas severas que podem ser fatais, até reações crônicas prolongadas que causem lesão tecidual extensa. Os resultados são determinados principalmente pelo tipo de patógeno e, até certo ponto, pelas características do hospedeiro, as quais são pouco definidas.
- **A necrose dos tecidos** propicia a inflamação, independentemente da causa da morte celular, que pode incluir *isquemia* (fluxo sanguíneo reduzido, a causa do infarto do miocárdio), *trauma* e *lesões físicas e químicas* (p. ex., lesão térmica, como ocorre em queimaduras ou congelamento; irradiação; exposição a algumas substâncias químicas ambientais). Sabe-se que várias moléculas liberadas das células necróticas causam inflamação;

algumas são descritas a seguir.

- **Corpos estranhos** (lascas de madeira, sujeira, suturas) podem deflagrar inflamação porque causam lesão tecidual traumática ou transportam microrganismos. Até mesmo algumas substâncias endógenas podem ser consideradas potencialmente nocivas se grandes quantidades forem depositadas nos tecidos; tais substâncias incluem cristais de urato (na doença da gota), cristais de colesterol (na aterosclerose) e lipídios (na síndrome metabólica associada à obesidade).
- **Reações imunes** (também chamadas de reações de *hipersensibilidade*) são aquelas em que o sistema imune, normalmente protetor, causa dano nos próprios tecidos do indivíduo. As respostas imunes lesivas são direcionadas contra antígenos próprios, causando as *doenças autoimunes*, ou são reações excessivas contra substâncias, como em *alergias*, ou contra microrganismos do ambiente. A inflamação é a principal causa de lesão tecidual nessas doenças (Cap. 6) Devido ao fato de os estímulos para as respostas inflamatórias (p. ex., antígenos próprios e ambientais) não poderem ser eliminados, as reações autoimunes e alérgicas tendem a ser persistentes e dificultar a cura, sendo frequentemente associadas à inflamação crônica, além de serem causas importantes de morbidade e mortalidade. A inflamação é induzida por citocinas produzidas pelos linfócitos T e outras células do sistema imune (descritos mais adiante e no Capítulo 6).

Reconhecimento de Microrganismos e Células Danificadas

O reconhecimento de agentes agressores é o primeiro passo em todas as reações inflamatórias. As células e os receptores que realizam essa função de reconhecer os invasores evoluíram como uma adaptação de organismos multicelulares à presença de micro-organsimos no ambiente, e as respostas que provocam são críticas para a sobrevivência dos organismos. Vários receptores celulares a proteínas circulatórias são capazes de reconhecer microrganismos e produtos de dano celular, e provocar a inflamação.

- **Receptores celulares para microrganismos**. As células expressam receptores na membrana plasmática (para microrganismos extracelulares), os endossomos (para microrganismos ingeridos) e o citosol (para microrganismos intracelulares), que permitem que as células percebam a presença de invasores estranhos em qualquer compartimento celular. Os mais específicos desses receptores pertencem à família dos *receptores Toll-like (TLRs)*; esses e outros receptores celulares de imunidade inata são descritos no Capítulo 6. Os receptores são expressos em muitos tipos de células, incluindo as células epiteliais (através das quais os microrganismos entram a partir do ambiente externo), células dendríticas, macrófagos e outros leucócitos (que podem encontrar microrganismos em vários tecidos). O envolvimento desses receptores deflagra a produção de moléculas abrangidas na inflamação, inclusive as moléculas de adesão nas células endoteliais, citocinas e outros mediadores.
- **Sensores de dano celular**. Todas as células têm receptores citosólicos que reconhecem um conjunto diverso de moléculas que são liberadas ou alteradas como consequência do dano celular. Essas moléculas incluem ácido úrico (um produto da quebra do DNA), ATP (liberado da mitocôndria danificada), concentrações intracelulares reduzidas de K^+ (devido à perda de íons pela lesão da membrana plasmática) e até o DNA quando é liberado no citoplasma e não concentrado no núcleo, como, normalmente, deveria ser, entre outras. Esses receptores ativam um complexo citosólico multiproteico denominado de *inflamassomo* (Cap. 6), o qual induz a produção da citocina interleucina-1 (IL-1). A IL-1 recruta leucócitos e, então, induz a inflamação (ver adiante). As mutações "ganho de função" (*gains of function*) no sensor são a causa de doenças raras conhecidas como síndromes autoinflamatórias, que se caracterizam pela inflamação espontânea; os antagonistas da IL-1 são tratamentos efetivos para esses distúrbios. O inflamassomo também tem sido relacionado a reações inflamatórias a cristais de urato (causa da *gota*), lipídios (na síndrome metabólica), cristais de colesterol (na aterosclerose) e até depósitos de amiloides no cérebro (na doença de Alzheimer). Esses distúrbios são discutidos adiante, neste e em outros capítulos.
- **Outros receptores celulares envolvidos na inflamação**. Além dos microrganismos diretamente reconhecidos, muitos leucócitos expressam receptores para as caudas Fc dos anticorpos e para as proteínas do complemento. Esses receptores reconhecem os microrganismos revestidos com anticorpos e complemento (o processo de revestimento recebe o nome de *opsonização*) e promovem a ingestão e a destruição dos microrganismos, além de inflamação.
- **Proteínas circulatórias**. O *sistema complemento* reage contra os microrganismos e produz mediadores de

inflamação (discutidos adiante). Uma proteína circulatória chamada *lectina ligante de manose* (*mannose-binding lectin*) reconhece os açúcares dos microrganismos e, então, promove a respectiva ingestão e a ativação do sistema complemento. Outras proteínas chamadas *colectinas* também se ligam e combatem os microrganismos.

Conceitos-chave

Características Gerais e Causas da Inflamação

- A inflamação é uma resposta benéfica do hospedeiro a invasores estranhos e ao tecido necrótico, mas também pode causar dano tecidual.
- Os principais componentes da inflamação são uma reação vascular e uma resposta celular; ambas são ativadas pelos mediadores que são derivados das proteínas do plasma e de várias células.
- As etapas da resposta inflamatória podem ser lembradas como os cinco Rs: (1) reconhecimento do agente lesivo, (2) recrutamento de leucócitos, (3) remoção do agente, (4) regulação (controle) da resposta e (5) resolução (reparo).
- As causas da inflamação incluem infecções, necrose dos tecidos, corpos estranhos, traumas e respostas imunológicas.
- Células epiteliais, macrófagos do tecido e células dendríticas, leucócitos e outros tipos de células expressam receptores que percebem a presença de microrganismos e de dano. As proteínas circulatórias reconhecem os microrganismos que, eventualmente, tenham entrado no sangue.
- O resultado da inflamação aguda é a eliminação do estímulo nocivo, seguido de diminuição da reação e reparo do tecido lesado, ou a lesão persistente resultando na inflamação crônica.

Inflamação Aguda

A inflamação aguda tem três componentes principais: (1) dilatação de pequenos vasos levando a aumento no fluxo sanguíneo; (2) aumento de permeabilidade da microvasculatura, que permite que as proteínas do plasma e os leucócitos saiam da circulação e (3) emigração de leucócitos da microcirculação, seu acúmulo no foco da lesão e sua ativação para eliminar o agente agressor (Fig. 3-1). Quando um organismo encontra um agente lesivo, como um microrganismo infeccioso ou células mortas, os fagócitos que residem em todos os tecidos tentam eliminar esses agentes. Ao mesmo tempo, os fagócitos e outras células do tipo sentinela nos tecidos reconhecem a presença da substância estranha ou anormal e reagem por meio da liberação de citocinas, mensageiros lipídicos e outros mediadores da inflamação. Alguns desses mediadores agem nos pequenos vasos sanguíneos no entorno, promovendo o efluxo de plasma e o recrutamento de leucócitos circulantes para o sítio no qual o agente agressor está localizado.

Reações dos Vasos Sanguíneos na Inflamação Aguda

As reações vasculares da inflamação aguda consistem em alterações no fluxo sanguíneo e na permeabilidade dos vasos, ambas destinados à maximização do movimento das proteínas e leucócitos do plasma para fora da circulação, em direção ao local da infecção ou lesão. O deslocamento de fluidos, proteínas e células sanguíneas do sistema vascular para dentro do tecido intersticial ou das cavidades corporais é conhecido como *exsudação* (Fig. 3-2). *Exsudato* é o fluido extravascular que apresenta uma elevada concentração proteica e contém resíduos celulares. Sua presença implica que há aumento de permeabilidade dos pequenos vasos sanguíneos provocada por algum tipo de lesão tecidual e uma reação inflamatória contínua. Em contraste, um *transudato* é um fluido com baixo conteúdo proteico (a maior parte composta de albumina), pouco ou nenhum material celular e baixa gravidade específica. Trata-se, essencialmente, de um ultrafiltrado de plasma sanguíneo que resulta de desequilíbrio osmótico ou hidrostático ao longo da parede do vaso sem aumento correspondente na permeabilidade vascular (Cap. 4). O *edema* denota excesso de fluido no tecido intersticial ou das cavidades serosas, que pode ser ou um exsudato ou um transudato. O *pus*, um exsudato *purulento*, é um

exsudato inflamatório rico em leucócitos (principalmente neutrófilos), restos de células mortas e, em muitos casos, microrganismos.

FIGURA 3-2 Formação de exsudatos e transudatos. **A**, Pressão hidrostática normal (*seta azul*) é de aproximadamente 32 mm de Hg na porção terminal arterial de um leito capilar, e de 12 mm de Hg na porção terminal venosa; a pressão osmótica coloidal média dos tecidos é de aproximadamente 25 mm de Hg (*seta verde*), que é igual à pressão capilar média. Portanto, o fluxo total de líquido que passa através do leito vascular é praticamente nulo. **B**, Um exsudato é formado na inflamação, pois a permeabilidade vascular aumenta como resultado do aumento dos espaços interendoteliais. **C**, Um transudato é formado quando o líquido extravasa devido ao aumento de pressão hidrostática ou redução de pressão osmótica.

Alterações no Fluxo e no Calibre Vascular

As mudanças no fluxo e no calibre vascular se iniciam logo após a lesão e consistem no seguinte:

- **A vasodilatação é induzida pela ação de vários mediadores, sobretudo a histamina, nos músculos lisos vasculares**. É uma das primeiras manifestações de inflamação aguda. Inicialmente, a vasodilatação envolve as arteríolas e, então, leva à abertura de novos leitos capilares na área. O resultado é o *fluxo sanguíneo aumentado*, que é a causa do calor e da vermelhidão (*eritema*) no local da inflamação.
- A vasodilatação é rapidamente seguida por **aumento de permeabilidade da microvasculatura**, com extravasamento de fluido rico em proteína nos tecidos extravasculares; esse processo é descrito em detalhes a seguir.
- A perda de fluido e o diâmetro aumentado do vaso levam a fluxo sanguíneo mais lento, concentração de hemácias em pequenos vasos e aumento de viscosidade do sangue. Essas alterações resultam na **obstrução dos pequenos vasos com hemácias se movimentando lentamente, uma condição denominada** *estase*, que é vista como *congestão vascular* e vermelhidão localizada do tecido envolvido.
- À medida que a estase se desenvolve, os **leucócitos sanguíneos, principalmente os neutrófilos, se acumulam ao longo do endotélio vascular**. Ao mesmo tempo, as células endoteliais são ativadas por mediadores produzidos nos locais de infecção e dano tecidual, expressando níveis aumentados de moléculas de

adesão. Os leucócitos, então, aderem ao endotélio e, logo depois, migram através da parede vascular para dentro do tecido intersticial, em uma sequência que é descrita adiante.

Permeabilidade Vascular Aumentada (Extravasamento)

Vários mecanismos são responsáveis pelo aumento de permeabilidade das vênulas pós-capilares, marca característica da inflamação aguda (Fig. 3-3):

FIGURA 3-3 Principais mecanismos do aumento de permeabilidade vascular na inflamação, suas características e causas básicas.

- **A contração das células endoteliais resultando no aumento dos espaços interendoteliais é o mecanismo mais comum de extravasamento**. É deflagrada por histamina, bradicinina, leucotrienos e outros mediadores químicos. É chamada *resposta transitória imediata*, pois ocorre rapidamente após a exposição ao mediador e, em geral, tem vida curta (15 a 30 minutos). Em algumas formas de lesão leve (p. ex., após queimaduras, irradiação ou radiação ultravioleta e exposição a certas toxinas bacterianas), o extravasamento tem início após um atraso de 2 a 12 horas e dura por várias horas ou mesmo dias; esse *extravasamento atrasado e prolongado* pode ser causado pela contração das células endoteliais ou por dano

endotelial leve. A queimadura de sol com aparecimento tardio é um bom exemplo desse tipo de extravasamento.

- **A lesão endotelial, resultando em necrose e separação das células endoteliais**. O dano direto ao endotélio é encontrado em lesões graves, como, por exemplo, em queimaduras, ou é induzido pela ação de microrganismos e suas toxinas, que têm como alvo as células endoteliais. Os neutrófilos que aderem ao endotélio durante a inflamação também podem lesar as células endoteliais e, portanto, amplificar a reação. Na maioria dos exemplos, o extravasamento se inicia imediatamente após a lesão e é mantido por várias horas até que os vasos danificados sejam trombosados ou reparados.
- Aumento no transporte de fluidos e proteínas, denominado de *transcitose*, através da célula endotelial. Esse processo pode envolver canais intracelulares que são estimulados por determinados fatores, como, por exemplo, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promove o extravasamento vascular. No entanto, a contribuição desse processo para a permeabilidade vascular da inflamação aguda é incerta.

Embora esses mecanismos de permeabilidade vascular aumentada sejam descritos separadamente, é provável que todos contribuam, em vários graus, para as respostas à maioria dos estímulos. Por exemplo, em diferentes estágios de queimadura térmica, o extravasamento resulta da contração endotelial quimicamente mediada e de dano endotelial direto e dependente de leucócitos. O extravasamento induzido por esses mecanismos pode causar perda de fluido, com risco de morte, em vários pacientes queimados.

Respostas de Vasos Linfáticos e Linfonodos

Além dos vasos sanguíneos, os vasos linfáticos também participam da inflamação aguda. O sistema linfático e os linfonodos filtram e policiam os fluidos extravasculares. Normalmente, os vasos linfáticos drenam a pequena quantidade de fluido extravascular que saiu dos capilares. Na inflamação, o fluxo linfático é aumentado e ajuda a drenar o fluido do edema que se acumula devido ao aumento de permeabilidade vascular. Além do fluido, os leucócitos e os resíduos celulares, bem como os microrganismos, podem encontrar o caminho até a linfa. Os vasos linfáticos, assim como os vasos sanguíneos, se proliferam durante as reações inflamatórias a fim de lidar com o aumento da carga. Os vasos linfáticos podem tornar-se inflamados de maneira secundária (*linfangite*), da mesma forma que os linfonodos de drenagem (*linfadenite*). Com frequência, os linfonodos inflamados são aumentados por causa da hiperplasia dos folículos linfoides e do aumento no número de linfócitos e macrófagos. Essa constelação de alterações patológicas recebe o nome de *linfadenite reativa* ou *inflamatória* (Cap. 13). Para os clínicos, a presença de estrias vermelhas perto de uma ferida na pele é sinal revelador de infecção. Essas estrias seguem o curso dos canais linfáticos e são diagnósticas de linfangite; podem estar acompanhadas de aumento doloroso dos linfonodos de drenagem, indicando linfadenite.

Conceitos-chave

Reações Vasculares na Inflamação Aguda

- A vasodilatação é induzida por mediadores químicos como a histamina (descrita adiante) e é a causa do eritema e da estase do fluxo sanguíneo.
- O aumento da permeabilidade vascular é induzido pela histamina, por cininas e outros mediadores que produzem espaços entre as células endoteliais, através da lesão endotelial direta ou induzida por leucócitos, bem como pelo aumento da passagem de fluidos através do endotélio.
- O aumento da permeabilidade vascular permite que as proteínas e os leucócitos do plasma, os mediadores da defesa do hospedeiro, entrem nos locais de infecção ou de dano tecidual. A saída de líquidos dos vasos sanguíneos resulta em edema.
- Os vasos linfáticos e linfonodos também estão envolvidos na inflamação e, em geral, apresentam vermelhidão e tumefação.

Recrutamento de Leucócitos para os Locais de Inflamação

As mudanças no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular são rapidamente seguidas por influxo

de leucócitos no tecido. Esses leucócitos realizam a função principal de eliminar os agentes agressores. Os leucócitos mais importantes nas reações inflamatórias típicas são aqueles que podem realizar a fagocitose, em especial os neutrófilos e os macrófagos. Esses leucócitos ingerem e destroem bactérias e outros microrganismos, além de tecido necrótico e substâncias estranhas. Os leucócitos também produzem fatores de crescimento que ajudam no reparo. O preço pago pela potência de defesa dos leucócitos é que, quando fortemente ativados, eles podem induzir dano aos tecidos e prolongar a inflamação, pois os produtos dos leucócitos que destroem os microrganismos e ajudam a "limpar" os tecidos necróticos também podem lesar os tecidos do hospedeiro não envolvidos no processo.

A jornada dos leucócitos da luz vascular até o tecido é um processo de várias etapas, mediado e controlado por moléculas de adesão e citocinas chamadas quimiocinas. Esse processo pode ser dividido em fases sequenciais (Fig. 3-4):

FIGURA 3-4 O processo de várias etapas da migração de leucócitos através dos vasos sanguíneos, aqui mostrado para os neutrófilos. Os neutrófilos primeiro rolam, depois tornam-se ativados e aderem ao endotélio, para, somente então, transmigrar através do endotélio, perfurar a membrana basal e migrar em direção a quimioatraentes provenientes da fonte da lesão. Diferentes moléculas desempenham papéis predominantes em diferentes etapas desse processo: as selectinas no rolamento; as quimiocinas (em geral, aparecendo ligadas aos proteoglicanos) na ativação dos neutrófilos, de modo a aumentar a avidez das integrinas; as integrinas na adesão forte; e a CD31 (PECAM-1) na transmigração. ICAM-1, Molécula de adesão intercelular (*Intercellular adhesion molecule* 1); PECAM-1 (CD31), molécula de adesão celular endotelial plaquetária (*platelet endothelial cell adhesion molecule*-1); TNF, fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor*).

1. Na luz: *marginação, rolamento e adesão ao endotélio*. O endotélio vascular, em seu estado normal não ativado, não se liga às células circulantes nem impede sua passagem. Na inflamação, o endotélio é ativado e pode ligar-se aos leucócitos, como um prelúdio de sua saída dos vasos sanguíneos.
2. Migração através do endotélio e da parede do vaso.
3. Migração nos tecidos em direção aos estímulos quimiotáticos.

Adesão do Leucócito ao Endotélio

No sangue que flui normalmente nas vênulas, as hemácias estão confinadas à coluna axial central, deslocando os leucócitos em direção à parede do vaso. Como o fluxo sanguíneo torna-se mais lento no princípio da inflamação (estase), as condições hemodinâmicas mudam (a tensão de cisalhamento na parede do vaso diminui) e mais

leucócitos assumem posição periférica ao longo da superfície endotelial. Esse processo de redistribuição dos leucócitos é chamado de *marginação*. Subsequentemente, os leucócitos aderem, de forma transitória, ao endotélio, separam-se e se ligam novamente, *rolando*, dessa forma, na parede do vaso. As células finalmente param em certo ponto, onde *aderem* firmemente (lembrando seixos sobre os quais a corrente flui sem perturbá-los).

A ligação dos leucócitos às células endoteliais é mediada pelas moléculas de adesão complementares nos dois tipos de células cuja expressão é reforçada pelas citocinas. As citocinas são secretadas pelas células-sentinela nos tecidos, como resposta aos microrganismos e outros agentes lesivos, garantindo, dessa forma, que os leucócitos sejam recrutados aos tecidos, onde esses estímulos estão presentes.

As duas famílias mais importantes de moléculas envolvidas na adesão e migração de leucócitos são as selectinas e integrinas, e seus ligantes. Elas são expressas nos leucócitos e nas células endoteliais.

- As interações de rolamento iniciais são mediadas por uma família de proteínas chamadas de *seletinas* (Tabela 3-3). Existem três tipos de selectinas: uma expressa nos leucócitos (L-selectina), uma no endotélio (E-selectina) e uma em plaquetas e no endotélio (P-selectina). Os ligantes das selectinas são oligossacarídeos sinalizados que se ligam a colunas de glicoproteína do tipo mucina. A expressão das selectinas e de seus ligantes é regulada pelas citocinas produzidas em resposta a infecção e lesão. Os macrófagos teciduais, mastócitos e células endoteliais que encontram os microrganismos e tecidos mortos respondem através da secreção de várias citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina-1 (IL-1) e as quimiocinas (cito*cinas quimio*atraentes). (As citocinas são descritas em mais detalhes adiante e no Cap. 6). O TNF e a IL-1 agem nas células endoteliais das vênulas pós-capilares adjacentes à infecção e induzem a expressão coordenada de numerosas moléculas de adesão. Dentro de 1 a 2 horas, as células endoteliais começam a expressar E-selectina e os ligantes da E-selectina. Outros mediadores, como histamina e trombina, estimulam a redistribuição da P-selectina de seus estoques intracelulares normais nos grânulos das células endoteliais (chamados de *corpos de Weibel-Palade*) para a superfície celular. Os leucócitos expressam a L-selectina nas extremidades de seus microvilos e também expressam ligantes para as E e P-selectinas, todos eles se ligando às moléculas complementares nas células endoteliais. Essas são interações de baixa afinidade com rápida dissociação, sendo facilmente rompidas pelo fluxo do sangue. Como resultado, os leucócitos se ligam, desligam e se ligam novamente, começando a rolar ao longo da superfície endotelial.

Tabela 3-3

Moléculas de Adesão leucocitária e Endotelial

Família	Molécula	Distribuição	Ligante
Selectina	L-selectina (CD62L)	Neutrófilos, monócitos Células T (virgem e memória central) Células B (virgem)	Sialyl-Lewis X/PNAd no GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, outros; expressos no endotélio (HEV)
	E-selectina (CD62E)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialyl-Lewis X (p. ex., CLA) nas glicoproteínas; expressos em neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
	P-selectina (CD62P)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1), histamina, ou trombina	Sialyl-Lewis X na PSGL-1 e em outras glicoproteínas; expressas em neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
Integrina	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monócitos Células T (virgem, efetoras e de memória)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expressas no endotélio (suprarregulados no endotélio ativo)
	MAC-1 (CD11bCD18)	Monócitos, DCs	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expressas no endotélio (suprarregulados no endotélio ativo)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monócitos Células T (virgem, efetoras e de memória)	VCAM-1 (CD106); expressas no endotélio (suprarregulados no endotélio ativo)
	$\alpha 4\beta 7$ (CD49DCD29)	Monócitos Células T (efetoras virgem de endereçamento "homing" intestinal e de memória)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; expressas no endotélio intestinal e em tecidos associados ao intestino
Ig	CD31	Células endoteliais, leucócitos	CD31 (interação homotípica)

CLA, Antígeno de linfócitos cutâneos-1; GlyCAM-1, molécula de adesão às células portadoras de glicanos-1; HEV, Vênula endotelial alta; Ig, Imunoglobina; IL-1, Interleucina-1; ICAM, molécula de adesão intercelular; MAdCAM-1, molécula de adesão à célula de adesão mucosa-1; PSGL-1, ligante a glicoproteínas P-selectinas-1; TNF, fator de necrose tumoral; VCAM, molécula de adesão a células vasculares.

- Essas fracas interações do rolamento reduzem a velocidade dos leucócitos e dão a eles a oportunidade de se ligar mais firmemente ao endotélio. A adesão forte é mediada por uma família de proteínas heterodiméricas de superfície leucocitária chamadas *integrinas* (Tabela 3-3). O TNF e a IL-1 induzem a expressão endotelial de ligantes para as integrinas, principalmente a molécula de adesão de célula vascular-1 (VCAM-1, o ligante para a integrina β1 VLA-4) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1, o ligante para as integrinas β2 LFA-1 e Mac-1). Normalmente, os leucócitos expressam integrinas em um estado de baixa afinidade. As quimiocinas que foram produzidas no local da lesão ligam-se aos proteoglicanos das células endoteliais e são exibidas em altas concentrações na superfície endotelial. Essas quimiocinas se ligam aos leucócitos rolantes e os ativam. Uma das consequências da ativação é a conversão das integrinas VLA-4 e LFA-1 nos leucócitos, para um estado de alta afinidade. A combinação da expressão de ligantes de integrinas induzida pelas citocinas no endotélio e o aumento de afinidade das integrinas nos leucócitos resulta em forte ligação mediada pelas integrinas dos leucócitos ao endotélio no local da inflamação. Os leucócitos param de rolar, seus citoesqueletos são reorganizados,e, assim, se espalham sobre a superfície endotelial.

Migração dos Leucócitos através do Endotélio

A próxima etapa no processo de recrutamento dos leucócitos é a migração dos leucócitos através do endotélio, chamada de *transmigração* ou *diapedese*. A transmigração dos leucócitos ocorre principalmente nas vênulas pós-capilares. As quimiocinas agem nos leucócitos que se aderem e estimulam as células a migrar através dos espaços interendoteliais em direção ao gradiente de concentração química; ou seja, rumo ao local da lesão ou da infecção onde as quimiocinas estão sendo produzidas. Várias moléculas de adesão presentes nas junções intercelulares entre as células endoteliais estão envolvidas na migração dos leucócitos. Essas moléculas incluem um membro da superfamília de imunoglobulinas chamado de *CD31* ou *PECAM-1* (molécula de adesão celular endotelial plaquetária-1). Após atravessar o endotélio, os leucócitos penetram na membrana basal, provavelmente por secretarem colagenases, e entram no tecido extravascular. As células, então, migram em direção ao gradiente quimiotático criado pelas quimiocinas e por outros quimioatraentes, acumulando-se no sítio extravascular.

A prova mais evidente da importância das moléculas de adesão dos leucócitos é a existência de deficiências genéticas nessas moléculas, que resultam em infecções bacterianas recorrentes, como consequência da adesão prejudicada de leucócitos e de uma resposta inflamatória deficiente. Essas alterações da adesão leucocitária são descritas no Capítulo 6.

Quimiotaxia dos Leucócitos

Após sair da circulação, os leucócitos vão para os tecidos em direção ao local da lesão por meio de um processo chamado *quimiotaxia*, que é definido como a locomoção seguindo um gradiente químico. Ambas as substâncias, exógenas e endógenas, podem agir como quimioatraentes. Os agentes exógenos mais comuns são os *produtos bacterianos*, incluindo os peptídeos que possuem um aminoácido terminal *N*-formilmetionina e alguns lipídios. Os quimioatraentes endógenos incluem vários mediadores químicos (descritos adiante): (1) *citocinas*, particularmente aquelas da família de quimiocinas (p. ex., IL-8); (2) *componentes do sistema complemento, particularmente o C5a,* e (3) *metabólitos, principalmente o leucotrieno B4 (LTB4).* Todos esses agentes quimiotáticos se ligam a receptores específicos ligados a proteínas G transmembrana-7 na superfície dos leucócitos Os sinais iniciados a partir desses receptores resultam na ativação de mensageiros secundários que aumentam o cálcio citosólico e ativam pequenas guanosinas trifosfatases da família Rac/Rho/cdc42, bem como várias cinases. Esses sinais induzem a polimerização da actina, resultando no aumento das quantidades de actina polimerizada nas bordas da célula e na localização de filamentos de miosina na parte posterior. O leucócito se move ao estender filopódios que puxam a parte de trás da célula na direção da extensão, da mesma forma que um automóvel com volante na frente do motorista é puxado pelas rodas dianteiras (Fig. 3-5). O resultado final é que os leucócitos migram seguindo os estímulos inflamatórios na direção dos quimioatraentes localmente produzidos.

FIGURA 3-5 Microfotografia eletrônica de varredura de um leucócito se movendo em uma cultura mostrando um filopódio (superior à esquerda) e sua cauda à direita. (Cortesia do Dr. Morris J. Karnovsky, Faculdade de Medicina de Harvard, Boston, Massachussets.)

A natureza do infiltrado de leucócitos varia de acordo com o tempo da resposta inflamatória e com o tipo de estímulo. Na maioria das formas de inflamação aguda, os neutrófilos predominam no infiltrado inflamatório durante as primeiras 6 a 24 horas, sendo substituídos pelos monócitos em 24 a 48 horas (Fig. 3-6). Há várias razões para a preponderância inicial dos neutrófilos: eles são mais numerosos no sangue, respondem mais rapidamente às quimiocinas e podem ligar-se mais firmemente às moléculas de adesão que são rapidamente expressas nas células endoteliais, tais como P- e E-selectinas. Após a entrada nos tecidos, os neutrófilos têm vida curta: entram em apoptose e desaparecem em 24 a 48 horas. Os monócitos não apenas sobrevivem por mais tempo, como também podem proliferar nos tecidos e, então, tornar-se a população dominante nas reações inflamatórias crônicas. No entanto, eles são exceções a esse estereótipo de infiltração celular. Em certas infecções – por exemplo, aquelas produzidas por bactérias *Pseudomonas* –, o infiltrado celular é dominado por neutrófilos continuamente recrutados por vários dias; em infecções virais, os linfócitos podem ser as primeiras células a chegar; algumas reações de hipersensibilidade são dominadas por linfócitos ativos, macrófagos e células do plasma (refletindo a resposta imunológica); nas reações alérgicas, os eosinófilos podem ser o tipo celular principal.

FIGURA 3-6 Natureza dos infiltrados de leucócitos em uma reação inflamatória. As fotomicrografias mostram reação inflamatória no miocárdio após necrose isquêmica (infarto). **A**, Infiltrados iniciais (neutrofílicos) e vasos sanguíneos congestos. **B**, Infiltrados celulares tardios (mononucleares). **C**, A cinética aproximada do edema e do infiltrado celular. Para simplificar, o edema é mostrado como uma resposta transitória aguda, embora também possam ocorrer ondas secundárias de edema e infiltração leucocitária retardadas.

A compreensão acerca de recrutamento e migração de leucócitos proporcionou um grande número de alvos terapêuticos em potencial para controlar a inflamação nociva. Os agentes que bloqueiam o TNF, uma das principais citocinas no recrutamento dos leucócitos, estão entre as terapias de maior sucesso já desenvolvidas para doenças inflamatórias crônicas, e os antagonistas das integrinas dos leucócitos são aprovados para as doenças inflamatórias, ou estão sendo submetidos a ensaios clínicos. Previsivelmente, esses antagonistas não apenas têm o efeito desejado de controlar a inflamação, como também podem comprometer a capacidade dos pacientes tratados de se defenderem contra microrganismos, o que, é claro, é a função fisiológica da resposta inflamatória.

Conceitos-chave

Recrutamento de Leucócitos para Locais de Inflamação

- Os leucócitos são recrutados a partir do sangue para dentro do tecido extravascular, onde os patógenos infecciosos ou tecidos danificados podem estar localizados, migram para o local da infecção ou da lesão tecidual e são ativados para realizar suas funções.
- O recrutamento de leucócitos é um processo de várias etapas que consiste na ligação fraca e no rolamento sobre o endotélio (mediada pelas selectinas); na forte ligação ao endotélio (mediada pelas integrinas) e na migração através dos espaços interendoteliais.
- Várias citocinas promovem a expressão dos ligantes de selectinas e integrinas no endotélio (TNF, IL-1), aumentam a avidez das integrinas por meio de seus ligantes (quimiocinas) e promovem a migração direcional dos leucócitos (quimiocinas também); muitas dessas citocinas são produzidas pelos macrófagos dos tecidos e outras células que respondem aos patógenos ou tecidos lesados.
- Os neutrófilos predominam no infiltrado inflamatório inicial e, em seguida, são substituídos por monócitos e macrófagos.

Uma vez que os leucócitos (em especial, os neutrófilos e monócitos) tenham sido recrutados para o local da infecção ou morte celular, devem ser ativados para realizar suas funções. As respostas desses leucócitos consistem em (1) reconhecimento dos agentes agressores pelos TLRs e outros receptores, descritos anteriormente, os quais geram sinais que (2) ativam os leucócitos para a fagocitose e destroem os agentes agressores.

Fagocitose e Liberação do Agente Agressor

O reconhecimento dos microrganismos ou células mortas induz a várias respostas nos leucócitos que, em conjunto, são chamadas de *ativação de leucócitos* (Fig. 3-7). A ativação resulta em vias de sinalização que são desencadeadas nos leucócitos, levando a aumento no Ca^{2+} citosólico e ativação de enzimas como a proteína quinase C e a fosfolipase A2. As respostas funcionais mais importantes para a destruição dos microrganismos e outros agentes lesivos são a fagocitose e a morte intracelular. Diversas outras respostas ajudam nas funções defensivas da inflamação e podem contribuir para suas consequências lesivas.

FIGURA 3-7 Ativação de Leucócitos. Diferentes classes de receptores de superfície celular de leucócitos reconhecem diferentes estímulos. Os receptores iniciam respostas que medeiam as funções dos leucócitos. Apenas alguns receptores são mostrados (ver o texto para mais detalhes). Em primeiro lugar, a LPS se liga à proteína circulante ligante à LPS (não mostrada). IFN-γ, Interferon-gama; LPS, lipossacarídeo.

Fagocitose

A fagocitose envolve três fases sequenciais (Fig. 3-8): (1) *reconhecimento* e *ligação* da partícula a ser ingerida pelo leucócito; (2) sua *ingestão*, com subsequente formação do vacúolo fagocítico; e (3) *morte* ou *degradação* do material ingerido.

FIGURA 3-8 Fagocitose e destruição intracelular de microrganismos. A fagocitose de uma partícula (p. ex., uma bactéria) envolve a ligação aos receptores na membrana do leucócito, englobamento e fusão dos vacúolos fagocíticos com os lisossomos. A isso, segue a destruição das partículas ingeridas dentro dos fagolisossomos pelas enzimas lisossômicas e pelas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Os produtos microbicidas gerados a partir do superóxido (O_2^-) são hipoclorito ($HOCl^-$) e o radical hidroxila (^-OH), e, a partir do óxido nítrico (NO), o peroxinitrito ($OONO^-$). Durante a fagocitose, o conteúdo granular pode ser liberado dentro dos tecidos extracelulares (não mostrados). MPO, Mieloperoxidase; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; ERO, espécie reativa de oxigênio.

Receptores Fagocíticos

Os receptores de manose, receptores depuradores (*scavenger*) e receptores para várias opsoninas ligantes aos microrganismos ingeridos. O *receptor de manose* dos macrófagos é uma lectina que se liga aos resíduos terminais manose e fucose de glicoproteínas e glicolipídios. Tipicamente, esses açúcares são parte das moléculas encontradas nas paredes celulares microbianas, enquanto as glicoproteínas e os glicolipídios de mamíferos contêm ácido siálico e *N*-acetilgalactosamina terminais. Por esse motivo, o receptor de manose reconhece microrganismos, e não as células do hospedeiro. Os *receptores depuradores* foram originalmente definidos como moléculas que se ligam e medeiam a endocitose de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada ou acetilada que não podem mais interagir com o receptor convencional de LDL. Os receptores depuradores de macrófagos se ligam a uma variedade de microrganismos em adição às partículas de LDL modificadas. As integrinas dos macrófagos, notadamente a Mac-1 (CD11b/CD18), também podem ligar-se aos microrganismos para a fagocitose. A eficiência da fagocitose é significativamente maior quando os microrganismos são opsonizados por proteínas específicas (opsoninas) para as quais os fagócitos expressam receptores de alta afinidade. As principais opsoninas são os anticorpos IgG, o produto da quebra de C3b do complemento e certas lectinas do plasma, sobretudo a lectina ligante de manose, todas reconhecidas por receptores específicos nos leucócitos.

Englobamento

Após a ligação da partícula aos receptores do fagócito, as extensões do citoplasma (pseudópodes) fluem ao redor dela e a membrana plasmática se fecha para formar uma vesícula (fagossomo) que engloba a partícula. Em seguida, o fagossomo se funde com o grânulo lisossômico, resultando na liberação do conteúdo do grânulo para dentro do fagolisossomo (Fig. 3-8). Durante esse processo, o fagócito também pode liberar o conteúdo do grânulo para dentro do espaço extracelular.

O processo de fagocitose é complexo e envolve a integração de muitos sinais iniciados pelos receptores, que levam ao remodelamento da membrana e a alterações no citoesqueleto. A fagocitose depende da polimerização dos filamentos de actina; não surpreende, portanto, que os vários sinais desencadeadores da fagocitose sejam os mesmos envolvidos na quimiotaxia.

Destruição Intracelular de Microrganismos e Resíduos

A morte dos microrganismos é realizada pelas espécies reativas de oxigênio (ERO, também chamadas de *intermediários reativos de oxigênio*) e espécies reativas de nitrogênio, principalmente aquelas derivadas do óxido nítrico (NO). Estes, tanto quanto as enzimas lisossômicas, destroem os resíduos fagocitados (Fig. 3-8). Esse é o passo final da eliminação de agentes infecciosos e células necróticas. A morte e a degradação de microrganismos e resíduos de células mortas dentro de neutrófilos e macrófagos ocorrem de maneira mais eficiente após a ativação dos fagócitos. Todos esses mecanismos eliminadores são concentrados nos lisossomos, para os quais o material fagocitado é trazido. Dessa forma, as substâncias potencialmente lesivas são segregadas do citoplasma e do núcleo celular, a fim de evitar dano ao fagócito enquanto ele realiza sua função normal.

Espécies Reativas de Oxigênio

As EROs são produzidas pela rápida composição e ativação de uma oxidase multicomponente a oxidase NADPH (também chamada oxidase de fagócitos), que oxida a NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) e, no processo, reduz o oxigênio a um ânion superóxido ($O_2^{\bullet}$). Nosneutrófilos, essa rápida reação oxidativa é desencadeada pelos sinais de ativação e acompanha a fagocitose, sendo, então, chamada de *explosão respiratória*. A oxidase de fagócitos é uma enzima complexa que consiste em pelo menos sete proteínas. Nos neutrófilos inativos, os diferentes componentes da enzima se situam na membrana plasmática e no citoplasma. Em resposta aos estímulos ativadores, os componentes da proteína citosólica translocam-se para a membrana do fagossomo, onde se juntam para formar um complexo funcional de enzima. Dessa forma, *as EROs são produzidas dentro do lisossomo e do fagolisossomo*, onde podem agir nas partículas ingeridas sem danificar a célula hospedeira. $O_2^{\bullet}$ é, então, convertido(a) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), predominantemente devido à dismutação espontânea. O H_2O_2, por si só, não é capaz de destruir, de forma eficiente, os microrganismos. Entretanto, os grânulos azurofílicos dos neutrófilos contêm a enzima *mieloperoxidase* (MPO), que, na presença de haletos como o Cl −, converte o H_2O_2 em hipoclorito (OCL_2^- o ingrediente ativo dos alvejantes domésticos). Esse último é um potente agente antimicrobiano que destrói os microrganismos por *halogenação* (em que o haleto está ligado covalentemente aos constituintes celulares) ou por *oxidação* das proteínas e lipídios (peroxidação de lipídios). O sistema de haletos H_2O_2-MPO é o bactericida mais eficiente dos neutrófilos. Contudo, a deficiência herdada de MPO, por si só, leva a um aumento mínimo na suscetibilidade a infecções, enfatizando a redundância dos mecanismos microbicidas em leucócitos. O H_2O_2 também é convertido no radical hidroxila ($^{\cdot}OH$), outro agente destrutivo muito potente. Conforme discutido no Capítulo 2, esses radicais livres derivados do oxigênio se ligam e modificam os lipídios, proteínas e ácidos nucleicos das células, destruindo, dessa forma, as células como microrganismos.

Os radicais derivados do oxigênio podem ser liberados extracelularmente dos leucócitos após a exposição a microrganismos, quimiocinas e complexos antígeno-anticorpo, ou após um fagócito ser provocado. Essas EROs estão ligadas ao dano tecidual acompanhado de inflamação.

Soro, fluidos teciduais e células do hospedeiro possuem *mecanismos antioxidantes* que protegem contra esses radicais derivados do oxigênio potencialmente perigosos. Esses antioxidantes são discutidos no Capítulo 2 e incluem: (1) a enzima *superóxido dismutase*, que é encontrada ou pode ser ativada em uma variedade de tipos celulares; (2) a enzima *catalase*, que desintoxica o H_2O_2; (3) a *glutationa peroxidase*, outro potente desintoxicador de H_2O_2; (4) a proteína sérica contendo *ceruloplasmina*; e (5) a fração livre de ferro do soro, *transferrina*. Assim, a influência dos radicais livres derivados do oxigênio em qualquer reação inflamatória depende do balanço entre a produção e a inativação desses metabólitos por células e tecidos.

Óxido Nítrico

O NO, um gás solúvel produzido a partir da ação do óxido nítrico sintase (NOS), também participa da eliminação dos microrganismos. Há três tipos diferentes de NOS: o endotelial (eNOS), o neuronal (nNOS) e o induzível (iNOS). O eNOS e o nNOS são constitutivamente expressos em baixos níveis, e o NO que produzem funciona com o objetivo de manter o tônus vascular e como um neurotransmissor, respectivamente. O iNOS, tipo envolvido na eliminação de microrganismos, é induzido quando os macrófagos e neutrófilos são ativados pelas citocinas (p. ex., IFN-γ) ou produtos microbianos. Nos macrófagos, o NO reage com o superóxido ($O_2^{\bullet}$) para gerar o radical livre altamente reativo peroxinitrito ($ONOO^-$). Esses radicais livres derivados do nitrogênio, de maneira similar à ERO, atacam e danificam os lipídios, proteínas e ácidos nucleicos dos microrganismos e células hospedeiras (Cap. 2). As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio têm ações que se sobrepõem, conforme mostrado pela observação de que camundongos geneticamente modificados e sem a fagócito oxidase ou a óxido nítrico sintase induzida (iNOS) são apenas moderadamente suscetíveis a infecções, enquanto aqueles camundongos que têm carência de ambas sucumbem rapidamente às infecções disseminadas por bactérias comensais inofensivas.

Além de seu papel como substância microbicida, o NO relaxa o músculo liso vascular e promove a vasodilatação. Não está claro se essa ação do NO desempenha papel relevante nas reações vasculares da inflamação aguda.

Enzimas Lisossômicas e Outras Proteínas Lisossômicas

Os neutrófilos e monócitos contêm grânulos lisossômicos que contribuem para a eliminação de microrganismos e, quando liberados, podem contribuir para o dano tecidual. Os neutrófilos têm dois principais tipos de grânulos. Os grânulos menores *específicos* (ou secundários) contêm lisozima, colagenase, gelatinase, lactoferrina, ativador de plasminogênio, histaminase e fosfatase alcalina. Os grânulos *azurófilos* maiores (ou primários) contêm mieloperoxidase, fatores bactericidas (lizozima, defensinas), hidrolases ácidas e uma variedade de proteases neutras (elastase, catepsina G, colagenases não específicas, proteinase 3). Ambos os tipos de grânulos podem fundir-se com os vacúolos fagocíticos contendo material ingerido, ou o conteúdo dos grânulos pode ser liberado no espaço extracelular.

Diferentes enzimas dos grânulos exercem diferentes funções. As *proteases ácidas* degradam bactérias e resíduos dentro dos fagolisossomos, onde são acidificados por bombas de prótons ligadas às membranas. As *proteases neutras* são capazes de degradar vários componentes extracelulares, como, por exemplo, colágeno, membrana basal, fibrina, elastina e cartilagem, resultando em destruição tecidual que acompanha os processos inflamatórios. As proteases neutras também podem clivar diretamente as proteínas do complemento C3 e C5, liberando anafilatoxinas e liberando um peptídeo tipo cinina a partir do cininogênio. A elastase de neutrófilo mostrou degradar os fatores de virulência das bactérias, combatendo, portanto, as infecções bacterianas. Os macrófagos também contêm hidrolases ácidas, colagenase, elastase, fosfolipase e ativador do plasminogênio.

Por causa dos efeitos destrutivos das enzimas lisossômicas, a infiltração leucocítica inicial, se não for controlada, eventualmente potencializa mais inflamação e dano tecidual. Essas proteases nocivas, entretanto, são mantidas sob controle por um sistema de *antiproteases* no soro e nos fluidos teciduais. A principal delas é a α1-antitripsina, que é o principal inibidor da elastase de neutrófilo. Uma deficiência desses inibidores pode levar à ação contínua das proteases leucocitárias, como é o caso em pacientes com deficiência de α1-antitripsina (Cap. 15). A α2-Macroglobulina é outra antiprotease encontrada no soro e em várias secreções.

Outros constituintes microbicidas granulares incluem as *defensinas*, peptídeos dos grânulos ricos em arginina catiônica que são tóxicos para os microrganismos; *catelicidinas*, proteínas antimicrobianas encontradas em neutrófilos e outras células; *lisozima*, que hidrolisa a ligação do ácido murâmico *N*-acetilglicosamina, encontrado na cápsula glicopeptídica de todas as bactérias; *lactoferrina*, uma proteína ligante de ferro presente em grânulos específicos; e a *proteína básica principal*, uma proteína catiônica de eosinófilos, os quais têm atividade bactericida limitada mas citotóxica para muitos parasitas.

Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos

As armadilhas extracelulares de neutrófilos (da sigla NETs em inglês) são redes fibrilares extracelulares que fornecem alta concentração de substâncias antimicrobianas em locais de infecção, evitando, assim,

que os microrganismos se espalhem ao prendê-los nas fibrilas. São produzidas pelos neutrófilos em resposta a patógenos infecciosos (principalmente bactérias e fungos) e mediadores inflamatórios (p. ex., quimiocinas, citocinas [principalmente os interferons], proteínas do complemento e EROs). A armadilha extracelular consiste em uma malha viscosa de cromatina nuclear que liga e concentra as proteínas granulares como os peptídeos e as enzimas antimicrobianas (Fig. 3-9). No processo de formação das NETs, os núcleos dos neutrófilos desaparecem, levando à morte das células. As NETs também foram detectadas no sangue durante a sepse, e acredita-se que sua formação na circulação depende da ativação das plaquetas. Postula-se que a cromatina nuclear nas NETs, que inclui histonas e DNA associado, seja uma fonte de antígenos nucleares nas doenças autoimunes sistêmicas, particularmente o lúpus, no qual os indivíduos reagem contra seu próprio DNA e nucleoproteínas (Cap. 6).

FIGURA 3-9 Armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). **A**, Neutrófilos saudáveis com núcleos corados de vermelho e citoplasma em verde. **B**, Liberação de material nuclear dos neutrófilos (perceber que dois deles perderam seus núcleos), formando armadilhas extracelulares. **C**, Micrografia eletrônica de bactéria (estafilococos) presa nas NETs. (De Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol 2007;5:577, com permissão.)

Dano Tecidual Mediado por Leucócitos

Os leucócitos são importantes causas de lesão às células e aos tecidos normais sob várias circunstâncias:

- Como parte da reação de defesa normal contra microrganismos infecciosos, quando tecidos adjacentes sofrem danos colaterais. Em algumas infecções de difícil erradicação, como a tuberculose e certas doenças virais, a resposta prolongada do hospedeiro contribui mais para a doença do que o próprio microrganismo.
- Quando a resposta inflamatória é inapropriadamente direcionada contra os tecidos do hospedeiro, como em certas doenças autoimunes.
- Quando o hospedeiro reage excessivamente contra substâncias do ambiente geralmente inofensivas, como ocorre nas doenças alérgicas, incluindo a asma.

Em todas essas situações, **os mecanismos pelos quais os leucócitos danificam os tecidos normais são os mesmos envolvidos na defesa antimicrobiana, porque, uma vez que os leucócitos estejam ativados, seus mecanismos efetores não distinguem entre agressor e hospedeiro**. Durante a ativação e a fagocitose,

os neutrófilos e macrófagos produzem substâncias microbicidas (ERO, NO e enzimas lisossômicas) dentro do fagolisossomo; essas substâncias também são liberadas no espaço extracelular. Essas substâncias liberadas são capazes de lesar as células normais e o endotélio vascular, podendo, dessa forma, amplificar os efeitos do agente lesivo inicial. De fato, se não controlado ou se for inapropriadamente direcionado contra os tecidos do hospedeiro, o infiltrado leucocitário, por si só, se torna o agressor, sendo a lesão tecidual dependente de leucócitos a base de muitas doenças humanas agudas e crônicas (Tabela 3-1). Esse fato se torna evidente na discussão dos distúrbios específicos ao longo deste livro.

O conteúdo dos grânulos lisossômicos é secretado pelos leucócitos no meio extracelular por meio de vários mecanismos. A secreção controlada de conteúdo granular é uma resposta normal dos leucócitos ativados. Se os fagócitos encontram materiais que não podem ser facilmente ingeridos, como, por exemplo, imunocomplexos depositados em superfícies planas imóveis (p. ex., membrana basal glomerular), a incapacidade dos leucócitos de circundar e ingerir essas substâncias (*fagocitose frustrada*) desencadeia forte ativação e liberação de grande quantidade de enzimas lisossômicas no espaço extracelular. Algumas substâncias fagocitadas, como os cristais de urato, podem danificar a membrana do fagolisossomo e também levar à liberação do conteúdo granular lisossômico.

Outras Respostas Funcionais dos Leucócitos Ativados

Além da eliminação dos microrganismos e células mortas, os leucócitos ativados têm várias outras funções na defesa do hospedeiro. De forma importante, essas células, especialmente os macrófagos, produzem citocinas que podem ou amplificar ou limitar as reações inflamatórias, fatores de crescimento que estimulam a proliferação das células endoteliais e fibroblastos e a síntese de colágeno, além de enzimas que remodelam os tecidos conjuntivos. Devido a essas atividades, os macrófagos também são células críticas da inflamação crônica e do reparo tecidual, após a diminuição do processo inflamatório. As funções dos macrófagos são discutidas adiante neste capítulo.

Nesta discussão sobre a inflamação aguda, enfatizamos a importância dos neutrófilos e macrófagos. No entanto, recentemente tornou-se claro que alguns linfócitos T, que são células de imunidade adaptativa, também contribuem para a inflamação aguda. As mais importantes dentre essas células são aquelas que produzem a citocina Il-17 (as assim-chamadas células T_H17), que são discutidas em mais detalhes no Capítulo 6. A IL-17 estimula a secreção de quimiocinas que recrutam outros leucócitos. Na ausência de respostas efetivas de T_H17, os indivíduos se mostram suscetíveis a infecções fúngicas e bacterianas, e os abscessos cutâneos que se desenvolvem são os “abscessos frios”, que não apresentam as características clássicas da inflamação aguda, como calor e vermelhidão.

Término da Resposta Inflamatória Aguda

Um sistema tão potente de defesa do hospedeiro, com capacidade inerente para causar dano tecidual, precisa de controle rigoroso, a fim de minimizar o dano. Em parte, a inflamação diminui depois de os agentes agressores serem removidos, simplesmente porque os mediadores da inflamação são produzidos em rápidos surtos, somente enquanto o estímulo persiste, têm meias-vidas curtas e são degradados após sua liberação. Os neutrófilos também têm meia-vida curta nos tecidos, morrendo por apoptose dentro de poucas horas após deixarem o sangue. Além disso, à medida que a inflamação se desenvolve, o próprio processo deflagra uma gama de sinais de alerta que ativamente encerram a reação. Esses mecanismos de término ativo incluem um interruptor do tipo de metabólito de ácido araquidônico produzido, de leucotrienos pró-inflamatórios a lipoxinas anti-inflamatórias (descritas adiante), e a liberação de citocinas anti-inflamatórias, incluindo o fator de crescimento transformante β (TGF-β) e a IL-10, a partir de macrófagos e outras células. Outro mecanismo de controle que experimentalmente foi demonstrado inclui os impulsos neurais (descarga colinérgica) que inibem a produção de TNF em macrófagos.

Conceitos-chave

Ativação de Leucócitos e Remoção de Agentes Agressores

■ Os leucócitos podem eliminar os microrganismos e as células mortas através de fagocitose, seguida pela

destruição nos fagolisossomos.
- A destruição é causada por radicais livres (ERO, NO) gerados em leucócitos ativados e enzimas lisossômicas.
- Os neutrófilos podem expulsar seu conteúdo nuclear para formar redes extracelulares que prendem e destroem os microrganismos.
- Podem ser liberadas enzimas e EROs no ambiente extracelular.
- Os mecanismos que servem para eliminar os microrganismos e as células mortas (o papel fisiológico da inflamação) também são capazes de lesar tecidos normais (as consequências patológicas da inflamação).
- Os mediadores anti-inflamatórios finalizam a reação inflamatória aguda quando não é mais necessária.

Mediadores da Inflamação

Os mediadores da inflamação são as substâncias que iniciam e regulam as reações inflamatórias. Muitos mediadores foram identificados, sendo alvos de terapias destinadas a limitar a inflamação. Nesta discussão, revemos suas propriedades compartilhadas e os princípios gerais de sua produção e ações.

- **Os mediadores mais importantes da inflamação aguda são as aminas vasoativas, os produtos lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos), as citocinas (incluindo as quimiocinas) e os produtos da ativação do complemento** (Tabela 3-4). Esses mediadores induzem vários componentes da resposta inflamatória tipicamente através de mecanismos distintos, e é por isso que inibir cada um deles tem sido terapeuticamente benéfico. Entretanto, há certa sobreposição (redundância) nas ações dos mediadores.

Tabela 3-4

Principais mediadores da inflamação

Mediador	Fonte	Ação
Histamina	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial
Prostaglandinas	Mastócitos, leucócitos	Vasodilatação, dor, febre
Leucotrienos	Mastócitos, leucócitos	Aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, adesão e ativação de leucócitos
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, Células endoteliais, mastócitos	Local: ativação endotelial (expressão de moléculas de adesão). Sistêmica: febre, anormalidades metabólicas, hipotensão (choque)
Quimiocinas	Leucócitos, macrófagos ativos	Quimiotaxia, ativação de leucócitos
Fator ativador plaquetário	Leucócitos, mastócitos	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, adesão de leucócitos, quimiotaxia, degranulação, explosão oxidativa
Complemento	Plasma (produzido no fígado)	Quimiotaxia e ativação de Leucócitos, Eliminação direta do alvo (complexo de ataque à membrana), vasodilatação (estimulação de mastócitos)
Cininas	Plasma (produzido no fígado)	Aumento da permeabilidade vascular, contração muscular lisa, vasodilatação, dor

- **Mediadores são secretados a partir de células ou produzidos a partir de proteínas plasmáticas**. Os *mediadores derivados de células* são, em geral, concentrados em grânulos intracelulares e podem ser rapidamente secretados por exocitose do grânulo (p. ex., histamina nos grânulos dos mastócitos) ou são sintetizados de novo (p. ex., prostaglandinas e leucotrienos, citocinas) em resposta a um estímulo. **Os principais tipos de células que produzem mediadores de inflamação aguda são as sentinelas, que detectam invasores e dano tecidual, ou seja, macrófagos, células dendríticas e mastócitos**; no entanto, plaquetas, neutrófilos, células endoteliais e a maioria dos epitélios também podem ser estimulados a produzir alguns dos mediadores. Os *mediadores derivados do plasma* (p. ex., proteínas do complemento) são produzidos principalmente no fígado e estão presentes na circulação como precursores inativos que têm de ser ativados, em geral por uma série de clivagens proteolíticas, a fim de adquirir suas propriedades biológicas.
- **Mediadores ativos são produzidos somente em resposta a vários estímulos**. Esses estímulos incluem substâncias e produtos microbianos liberados a partir das células necróticas. Alguns dos estímulos deflagram receptores específicos e vias de sinalização, anteriormente descritos, mas ainda não sabemos como os outros estímulos induzem a secreção de mediadores (p. ex., a partir de mastócitos, em resposta a uma lesão celular ou irritação mecânica). Essa condição comum de os microrganismos ou os tecidos mortos atuarem como estímulo inicial garante que a inflamação normalmente seja desencadeada apenas quando e onde se fizer necessária.
- **A maioria dos mediadores tem vida curta**. Eles declinam rapidamente, são desativados por enzimas ou são, de forma alternativa, depurados ou inibidos. Existe, então, um sistema de controle e balanço que regula as

ações dos mediadores. Esses mecanismos de controle inatos são discutidos em cada classe de mediador.

- **Um mediador pode estimular a liberação de outros mediadores**. Por exemplo, os produtos da ativação do complemento estimulam a liberação de histamina, e a citocina TNF age nas células endoteliais para estimular a produção de outra citocina, a IL-1, e muitas quimiocinas. Os mediadores secundários podem ter as mesmas ações dos mediadores iniciais, mas também podem ter atividades diferentes e até mesmo opostas. Tais cascatas fornecem mecanismos para amplificar – ou, em certos casos, neutralizar – a ação inicial do mediador.

A seguir, discutimos os mediadores mais importantes na inflamação aguda, com foco em seus mecanismos de ação e papéis na inflamação aguda.

Aminas Vasoativas: Histamina e Serotonina

As duas principais aminas vasoativas, assim chamadas porque têm ações importantes nos vasos sanguíneos, são a *histamina* e a *serotonina*. Elas são armazenadas como moléculas preformadas nas células e estão, portanto, entre os primeiros mediadores a serem liberados durante a inflamação. As fontes mais ricas de histamina são os mastócitos normalmente presentes no tecido conjuntivo adjacente aos vasos sanguíneos. A histamina também é encontrada nos basófilos do sangue e nas plaquetas. É armazenada nos grânulos dos mastócitos e liberada pela desgranulação em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo (1) lesão física, como trauma, frio ou calor; (2) ligação de anticorpos aos mastócitos, que constitui a base das reações alérgicas (Cap. 6); e (3) produtos do complemento chamados de *anafilatoxinas* (C3a e C5a), descritos adiante. Os anticorpos e produtos do complemento se ligam a receptores específicos nos mastócitos, desencadeando vias de sinalização que induzem a rápida desgranulação. Além disso, acredita-se que os leucócitos secretem algumas proteínas liberadoras de histamina, mas elas ainda não foram caracterizadas. Os neuropeptídeos (p. ex., substância P) e citocinas (IL-1, Il-8) também podem deflagrar a liberação de histamina.

A histamina causa dilatação das arteríolas e aumenta a permeabilidade das vênulas. É considerada o principal mediador da fase transitória imediata do aumento na permeabilidade vascular, produzindo espaços interendoteliais nas vênulas, como já vimos. Seus efeitos vasoativos são mediados principalmente pela ligação a receptores chamados H1 nas células endoteliais microvasculares. As drogas anti-histamínicas que são comumente usadas para tratar algumas reações inflamatórias, como as alergias, são antagonistas do receptor H1 que se ligam e bloqueiam o receptor. A histamina também provoca a contração de alguns músculos lisos.

A serotonina (5-hidroxitriptamina) é um mediador vasoativo preformado presente nas plaquetas e em certas células neuroendócrinas, como naquelas do trato gastrointestinal e nos mastócitos de roedores, mas não em humanos. Sua função primária é atuar como um neurotransmissor no trato gastrointestinal. Também é um vasoconstritor, mas a importância dessa ação na inflamação não está definida.

Metabólitos do Ácido Araquidônico

Os mediadores lipídicos, *prostaglandinas* e *leucotrienos*, são produzidos a partir do ácido araquidônico (AA), presente nos fosfolipídios da membrana, estimulando as reações vasculares e celulares na inflamação aguda. O AA é um ácido graxo poli-insaturado com 20 carbonos (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico) que deriva de fontes da dieta ou da conversão a partir do ácido graxo essencial, o ácido linoleico. Ele não está livre nas células, sendo, em geral, esterificado nos fosfolipídios da membrana. Estímulos mecânicos, químicos e físicos ou outros mediadores (p. ex., C5a) liberam AA dos fosfolipídios da membrana através da ação de fosfolipases celulares, principalmente a fosfolipase A2. Os sinais bioquímicos envolvidos na ativação da fosfolipase A2 incluem aumento do CA^{2+} citoplasmático e ativação de várias cinases em resposta a estímulos externos. Os mediadores derivados do AA, também chamados *eicosanoides* (por serem derivados de ácidos graxos com 20 carbonos; em grego, *eicosa* = 20), são sintetizados por duas classes principais de enzimas: ciclo-oxigenases (que geram prostaglandinas) e lipo-oxigenases (que produzem leucotrienos e lipoxinas) (Fig. 3-10). Os eicosanoides se ligam aos receptores acoplados à proteína G em muitos tipos celulares, podendo mediar praticamente cada etapa da inflamação (Tabela 3-5).

Tabela 3-5

Principais Ações dos Metabólitos do Ácido Araquidônico na Inflamação

Ação	Eicosanoide
Vasodilatação	Prostaglandinas PGI_2 (prostaciclina), PGE_1, PGE_2, PGD_2
Vasoconstrição	Tromboxano A_2, leucotrienos C_4, D_4, E_4
Aumento da permeabilidade vascular	Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, adesão de leucócitos	Leucotrienos B_4, HETE

HETE, Ácido hidroxieicosatetraenoico

FIGURA 3-10 Produção de metabólitos de ácido araquidônico e suas funções na inflamação. Notar as atividades enzimáticas cuja inibição através de intervenção farmacológica bloqueia as vias principais (marcadas com um X vermelho). COX-1, COX-2, Ciclo-oxigenases 1 and 2; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.

Prostaglandinas

As *prostaglandinas* (PGs) são produzidas pelos mastócitos, macrófagos, células endoteliais e muitos outros tipos celulares, e estão envolvidas em reações vasculares e sistêmicas da inflamação. São geradas pelas ações de duas *ciclo-oxigenases*, chamadas COX-1 e COX-2. A COX-1 é produzida em resposta a estímulos

anti-inflamatórios,e também é particularmente expressa na maioria dos tecidos, onde pode executar uma função homeostática (p. ex., equilíbrio de fluidos e de eletrólitos nos rins, citoproteção no trato gastrointestinal). Em contraste, a COX-2 é induzida pelos estímulos inflamatórios, gerando, dessa forma, as prostaglandinas que são envolvidas nas reações inflamatórias, porém é baixa ou ausente na maioria dos tecidos normais.

As prostaglandinas são divididas em séries baseadas em características estruturais codificadas por uma letra (PGI, PGE, PGF, PGG e PGH) e por um número subscrito (p. ex., 1, 2), que indica o número de duplas ligações no composto. As mais importantes na inflamação são PGE2, PGD2, PGF2α, PGI2 (prostaciclina) e TXA2 (tromboxano A2), cada qual derivado da ação de uma enzima específica em um intermediário da via. Algumas dessas enzimas têm distribuição tecidual restrita. Por exemplo, as plaquetas contêm a enzima tromboxano sintase e, em consequência, o TXA2 é o principal produto dessa célula. O TXA2, um potente agente agregador plaquetário e vasoconstritor, é, por si só, instável e rapidamente convertido à sua forma inativa TxB2. O endotélio vascular é deficiente em tromboxano sintase, mas possui a prostaciclina sintase, que é responsável pela formação de prostaciclina (PGI2) e por seu produto final estável, PGF_{1a}. A prostaciclina é um vasodilatador e potente inibidor da agregação plaquetária, também potencializando significativamente o aumento da permeabilidade e os efeitos quimiotáticos de outros mediadores. O desequilíbrio tromboxano-prostaciclina tem sido visto como um evento inicial na formação do trombo nos vasos sanguíneos coronários e cerebrais (Cap. 4). A PGD_2 é a principal prostaglandina produzida pelos mastócitos; em conjunto com a PGE2 (que é mais amplamente distribuída), causa vasodilatação e aumenta a permeabilidade das vênulas pós-capilares, potencializando, assim, a formação de edema. A PGF_{2a} estimula a contração do músculo liso uterino e brônquico e de pequenas arteríolas, enquanto a PGD2 é quimioatraente para neutrófilos.

Além de seus efeitos locais, as prostaglandinas estão envolvidas na patogênese da *dor* e da *febre* na inflamação. A PGE2 é hiperalgésica e torna a pele hipersensível ao estímulo doloroso, tal como uma injeção intradérmica de concentrações abaixo do ideal de histamina e bradicinina. Está envolvida na febre induzida por citocina no curso de infecções (ver adiante).

Leucotrienos

Os *leucotrienos* são produzidos por leucócitos e mastócitos através da ação da lipoxigenase, e são envolvidos nas reações vasculares e do músculo liso, bem como no recrutamento de leucócitos. Existem três diferentes lipoxigenases, sendo a 5-lipoxigenase a predominante nos neutrófilos. Essa enzima converte o AA em ácido 5-hidroxieicosatetraenoico, que é quimiotático para neutrófilos e é o precursor dos leucotrienos. O LTB4 é um potente agente quimiotático e ativador de neutrófilos, causando agregação e adesão das células ao endotélio venular, além de gerar ERO e liberar enzimas lisossômicas. Os leucotrienos que contêm cisteinil, LTC4, LTD4 e LTE4 causam vasoconstrição intensa, broncoespasmo (importante na asma) e aumento de permeabilidade de vênulas. Os leucotrienos são muito mais potentes do que a histamina em aumentar a permeabilidade vascular e provocar broncoespasmo.

Lipoxinas

As *lipoxinas* também são geradas a partir do AA através da via de lipoxigenase, mas, diferentemente das prostaglandinas e leucotrienos, as lipoxinas suprimem a inflamação ao inibir o recrutamento de leucócitos. Elas inibem a quimiotaxia e a adesão dos neutrófilos ao endotélio. Elas são infrequentes, pois duas populações de células são necessárias para a biossíntese transcelular desses mediadores. Os leucócitos, particularmente os neutrófilos, produzem intermediários na síntese da lipoxina, e estes são convertidos em lipoxinas pelas plaquetas através da interação com os leucócitos.

Inibidores Farmacológicos de Prostaglandinas e Leucotrienos

A importância dos eicosanoides na inflamação direcionou várias tentativas de desenvolver drogas que inibam sua produção ou ações que eliminem a inflamação. Essas drogas anti-inflamatórias incluem:

- Os **inibidores da ciclo-oxigenase** incluem a aspirina e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno. Eles inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2 e, dessa forma, inibem a síntese de prostaglandina (por isso sua eficácia ao tratar dor e febre); a aspirina tem essa ação por acetilação irreversível e inativação das ciclo-oxigenases. Os inibidores seletivos de COX-2 são uma classe mais nova dessas drogas; são

de 200 a 300 vezes mais potentes em bloquear a COX-2 do que a COX-1. Houve grande interesse na COX-2 como alvo terapêutico devido à possibilidade de que a COX-1 seja responsável pela produção de prostaglandinas que estão envolvidas em ambas as funções, inflamatória e hemostática (p. ex., equilíbrio de fluidos e eletrólitos nos rins, citoproteção no trato gastrointestinal), enquanto a COX-2 gera as prostaglandinas que estão envolvidas somente nas reações inflamatórias. Se essa ideia estiver correta, os inibidores seletivos para COX-2 deveriam ser anti-inflamatórios sem apresentar a toxicidade dos inibidores não seletivos, como, por exemplo, úlcera gástrica. Entretanto, essas distinções não são absolutas, visto que a COX-2 também parece desempenhar papel relevante na homeostasia normal. Além disso, inibidores de COX-2 seletivos podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, possivelmente devido ao fato de prejudicarem a produção de prostaciclina (PGI2) pelas células endoteliais, um vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, porém deixam intacta a produção, mediada por COX-1, de tromboxano A2 (TxA2) pelas plaquetas, um importante mediador da agregação plaquetária e da vasoconstrição. Então, de acordo com essa hipótese, a inibição seletiva de COX-2 faz pender a balança para o tromboxano, promovendo trombose vascular, especialmente em indivíduos com outros fatores que aumentam o risco de trombose. Contudo, esses medicamentos ainda são usados em indivíduos que não apresentam fatores de risco para doenças cardiovasculares, quando seus benefícios superam os riscos.

- **Inibidores de lipoxigenase**. A 5-lipoxigenase não é afetada pelos AINEs, e muitos inibidores novos dessa via enzimática foram desenvolvidos. Agentes farmacológicos que inibem a produção de leucotrienos (p. ex., Zileuton®) são úteis para o tratamento da asma.
- Os **corticosteroides** são agentes anti-inflamatórios que reduzem a transcrição de genes que codificam COX-2, fosfolipase A2, citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1 e TNF) e iNOS.
- Os **antagonistas do receptor de leucotrienos** bloqueiam os receptores de leucotrienos e evitam suas ações. Esses medicamentos (p. ex., Montelucaste) ajudam no tratamento da asma.
- Outra abordagem na manipulação das respostas inflamatórias é a modificação da ingestão e do conteúdo de lipídios da dieta pelo aumento do consumo de óleo de peixe. A explicação proposta para a efetividade dessa abordagem é que os ácidos graxos poli-insaturados do óleo de peixe atuam como substratos pobres para a conversão em metabólitos ativos pelas vias da ciclo-oxigenase e da lipoxigenase, mas são substratos ricos para a produção de produtos lipídicos anti-inflamatórios.

Citocinas e Quimocinas

As *citocinas* são proteínas produzidas por muitos tipos celulares (principalmente linfócitos, células dendríticas e macrófagos ativados, mas também células endoteliais, epiteliais e do tecido conjuntivo) que medeiam e regulam as reações imunológicas inflamatórias. Por convenção, os fatores de crescimento que agem nas células epiteliais e mesenquimais não são agrupados sob citocinas. As propriedades e funções gerais das citocinas são discutidas no Capítulo 6. Aqui são revistas as citocinas envolvidas na inflamação aguda (Tabela 3-6).

Tabela 3-6

Citocinas na Inflamação

Citocinas	Principais Fontes	Principais Ações na Inflamação
Na Inflamação Aguda		
TNF	Macrófagos, mastócitos, linfócitos T	Estimula a expressão de moléculas de adesão endotelial e a secreção de outras citocinas; efeitos sistêmicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliais, algumas células epiteliais	Similar ao TNF; papel mais importante na febre
IL-6	Macrófagos, outras células	Efeitos sistêmicos (resposta da fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliais, Linfócitos T, mastócitos, outros tipos de célula	Recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação; migração de células em tecidos normais
IL-17	Linfócitos T	Recrutamento de neutrófilos e monócitos
Na Inflamação Crônica		
IL-12	Células dendriticas, macrófagos	Aumento na produção de IFN-γ
IFN-gama	Linfócitos T, células NK	Ativação de macrófagos (aumento da capacidade de matar microrganismos e células neoplásicas)
IL-17	Linfócitos T	Recrutamento de neutrófilos e monócitos

IFN-gama, Interferon-gama; IL-1, interleucina-1; células NK, células natural killer; TNF, fator de necrose tumoral.

As citocinas mais importantes envolvidas nas reações inflamatórias são listadas. Muitas outras citocinas desempenham papéis menos importantes na inflamação. Também há considerável redundância entre as citocinas envolvidas na inflamação crônica e aguda. Todas as citocinas listadas na inflamação aguda também podem contribuir para as reações inflamatórias crônicas.

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) e a Interleucina-1 (IL-1)

A TNF e a Il-1 desempenham papel crítico no recrutamento de leucócitos ao promover sua adesão ao endotélio, além de sua migração através dos vasos. Essas citocinas são produzidas principalmente por macrófagos e células dendríticas ativadas; O TNF é ainda produzido por linfócitos T e mastócitos, e a IL-1 por algumas células epiteliais. A secreção de TNF e IL-1 pode ser estimulada por produtos microbianos, imunocomplexos, corpos estranhos, lesão física e por uma variedade de outros estímulos inflamatórios. A produção de TNF é induzida por sinais através dos TLRs e outros sensores microbianos, e a síntese de IL-1 é estimulada pelos mesmos sinais, mas a geração da forma biologicamente ativa dessa citocina depende do inflamassomo, anteriormente descrito.

As ações do TNF e da IL-1 contribuem para as reações locais e sistêmicas da inflamação (Fig. 3-11). Os papéis mais importantes dessas citocinas na inflamação são os seguintes:

FIGURA 3-11 Principais funções das citocinas na inflamação aguda. PDGF, Fator de crescimento derivado de plaquetas; PGE, prostaglandina E; PGI, prostaglandina I.

- **Ativação endotelial**. Tanto o TNF quanto a IL-1 agem no endotélio de modo a induzir um espectro de mudanças, chamadas de *ativação endotelial*. Essas mudanças incluem aumento de expressão das moléculas de adesão endotelial, na maior parte E- e P- selectinas e ligantes para integrinas de leucócitos; aumento na produção de vários mediadores, incluindo outras citocinas e quimiocinas, fatores de crescimento e eicosanoides; e aumento da atividade pró-coagulante do endotélio.
- **Ativação dos leucócitos e de outras células**. O TNF aumenta as respostas dos neutrófilos a outros estímulos, como, por exemplo, a endotoxina bacteriana, e incita a atividade microbicida dos macrófagos, em parte ao induzir a produção de NO. A IL-1 ativa os fibroblastos para a produção de colágeno e estimula a proliferação de células sinoviais, além de outras células mesenquimais. A IL-1 também estimula as respostas TH17, o que, por sua vez, induz a inflamação aguda.
- **Resposta sistêmica da fase aguda**. A IL-1 e o TNF (assim como a IL-6) induzem as respostas sistêmicas de fase aguda associadas com infecção ou lesão, incluindo a *febre* (descrita adiante neste capítulo). Também estão envolvidas na síndrome da *sepse*, resultante da infecção bacteriana disseminada. O TNF também regula o equilíbrio de energia ao promover a mobilização de lipídios e proteína, além de suprimir o apetite. Por esse motivo, a produção sustentada de TNF contribui para a *caquexia*, estado patológico caracterizado por perda de peso e anorexia que acompanha algumas infecções crônicas e doenças neoplásicas.

Os antagonistas do TNF têm sido extraordinariamente efetivos no tratamento das doenças inflamatórias crônicas, particularmente a artrite reumatoide e a psoríase, além de alguns tipos de doença intestinal inflamatória. Uma das complicações dessa terapia é que os pacientes ficam suscetíveis à infecção micobacteriana, o que reflete na redução da capacidade dos macrófagos de eliminar os microrganismos intracelulares. Embora muitas das ações do TNF e da IL-1 pareçam redundantes, os antagonistas da IL-1 não são tão efetivos, por razões que permanecem obscuras. Além disso, bloquear qualquer uma das citocinas não tem efeito no resultado da sepse, talvez devido ao fato de outras citocinas contribuírem para essa reação inflamatória sistêmica grave.

Quimiocinas

As quimiocinas são uma família de proteínas pequenas (de 8 a 10 kD) que agem primariamente como quimioatraentes para tipos específicos de leucócitos. Cerca de quarenta diferentes quimiocinas e de vinte diferentes receptores para as quimiocinas foram identificados. Eles são classificados em quatro grupos principais,

de acordo com o arranjo dos resíduos de cisteína (C) nas proteínas:

- As *quimiocinas CXC* têm um resíduo de aminoácido separando os primeiros dois dos quatro resíduos de cisteína conservados. Essas quimiocinas agem primariamente nos neutrófilos. A IL-8 é típica desse grupo. É secretada pelos macrófagos ativados, células endoteliais e por outros tipos celulares, além de causar ativação e quimiotaxia dos neutrófilos, apresentando atividade limitada em monócitos e eosinófilos. Seus indutores mais importantes são os produtos microbianos e outras citocinas, principalmente a IL-1 e o TNF.
- As *quimiocinas CC* têm os primeiros dois resíduos conservados de cisteína adjacentes. As quimiocinas CC, que incluem a proteína quimioatraente de monócito (MCP-1), a eotaxina, a proteína inflamatória de macrófagos-1α (MIP-1α) e a RANTES (célula T regulada e normal expressa e secretada), geralmente atraem os monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos, mas não são quimioatraentes tão poderosas para os neutrófilos. Embora a maioria das quimiocinas nessa classe tenha ações sobrepostas, a eotaxina recruta seletivamente os eosinófilos.
- As quimiocinas C não têm duas (a primeira e a terceira) das quatro cisteínas conservadas. As quimiocinas C (p. ex., linfotactina) são relativamente específicas para os linfócitos.
- As *quimiocinas CX3C* contêm três aminoácidos entre as duas cisteínas. O único membro conhecido dessa classe é a chamada *fractalcina*. Essa quimiocina existe em duas formas: uma proteína ligada à superfície celular produzida nas células endoteliais pelas citocinas inflamatórias que promove forte adesão dos monócitos e das células T, e uma forma solúvel, derivada, por proteólise, da proteína ligada à membrana, que apresenta potente atividade quimioatraente para as mesmas células.

As quimiocinas medeiam suas atividades pela ligação de receptores acoplados à proteína G sete-transmembrana. Esses receptores (chamados de receptores de quimiocinas *CXCR* ou *CCR*, para CX-C ou *C-C*) usualmente exibem uma sobreposição nas especificidades do ligante e, em geral, os leucócitos expressam mais de um tipo de receptor. Como discutido no Capítulo 6, certos receptores de quimiocinas (CXCR-4, CCR-5) agem como correceptores para uma glicoproteína de envelope do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a causa da Aids, e estão, portanto, envolvidos na ligação e na entrada do vírus nas células.

As quimiocinas podem ser expostas em altas concentrações ligadas aos proteoglicanos na superfície das células endoteliais e na matriz extracelular. As quimiocinas têm duas funções principais:

- **Na inflamação aguda**. *As quimiocinas inflamatórias* são aquelas cuja produção é induzida pelos microrganismos e por outros estímulos. Essas quimiocinas estimulam a ligação dos leucócitos ao endotélio ao aumentar a afinidade das integrinas leucocitárias, estimulando ainda a migração (quimiotaxia) dos leucócitos nos tecidos para o local da infecção ou do dano tecidual.
- **Manutenção da arquitetura dos tecidos**. Algumas quimiocinas são produzidas particularmente nos tecidos e, algumas vezes, são chamadas *quimiocinas homeostáticas*. Elas organizam vários tipos de células em diferentes regiões anatômicas dos tecidos, como os linfócitos T e B em áreas discretas do baço e linfonodos (Cap. 6).

Embora o papel das quimiocinas nas inflamações esteja bem estabelecido, está provado que é difícil desenvolver antagonistas que bloqueiem as atividades dessas proteínas.

Outras Citocinas na Inflamação Aguda

A lista de citocinas envolvidas na inflamação é enorme e está em constante crescimento. Além daquelas anteriormente descritas, duas que recebem atenção considerável são a IL-6 – produzida por macrófagos e outras células –, envolvida nas reações locais e sistêmicas, e a IL-17 – produzida principalmente por linfócitos T –, que promove o recrutamento dos neutrófilos. Os antagonistas contra ambas estão aprovados, ou mostram eficácia impressionante no tratamento das doenças inflamatórias. Os interferons do tipo I, cuja função normal consiste em inibir a replicação viral, contribuem para algumas das manifestações sistêmicas da inflamação. As citocinas também desempenham papel crucial na inflamação crônica e serão descritas adiante, neste capítulo.

Sistema Complemento

O sistema complemento é uma coleção de proteínas solúveis e de receptores de membrana que funcionam principalmente na defesa do hospedeiro contra os microrganismos e nas reações inflamatórias patológicas. O sistema complemento é composto por mais de vinte proteínas, algumas das quais são numeradas de C1 até C9. Esse sistema funciona nas imunidades inata e adaptativa para a defesa contra

microrganismos patogênicos. No processo de ativação do complemento, vários produtos de clivagem de proteínas do complemento são elaborados e provocam aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia e opsonização. A ativação e as funções do sistema complemento são resumidas na Figura 3-12.

FIGURA 3-12 Ativação e funções do sistema complemento. A ativação do complemento por diferentes vias leva à clivagem do C3. As funções do sistema complemento são mediadas pelos produtos da quebra do C3 e de outras proteínas do complemento, bem como pelo complexo de ataque à membrana (MAC).

As proteínas do complemento estão presentes em sua forma inativa no plasma, e muitas delas são ativadas para se tornar enzimas proteolíticas que degradam outras proteínas do complemento, formando, então, uma cascata enzimática capaz de uma grande amplificação. A etapa crítica na ativação do complemento é a proteólise do terceiro componente (e mais abundante), C3. **A clivagem de C3 pode ocorrer por uma das três vias seguintes**:

- A *via clássica*, que é desencadeada pela fixação do C1 ao anticorpo (IgM ou IgG) que se combinou com o antígeno.
- A *via alternativa*, que pode ser desencadeada pelas moléculas da superfície de microrganismos (p. ex., endotoxina ou LPS), polissacarídeos complexos, veneno de cobra e outras substâncias, na ausência do anticorpo.
- A *via da lectina*, na qual a lectina ligante à manose do plasma se liga aos carboidratos nos microrganismos, ativando diretamente o C1.

Todas as três vias de ativação do complemento levam à formação de uma enzima ativa chamada *C3 convertase*, que quebra o C3 em dois fragmentos funcionalmente distintos: o C3a e o C3b. O C3a, então, é liberado e o C3b se torna covalentemente ligado à célula ou à molécula onde o complemento está sendo ativado. Em seguida, mais C3b se liga aos fragmentos previamente gerados para formar a *C5 convertase*, que quebra o C5 para liberar o C5a e deixar o C5b ligado à superfície celular. O C5b se liga aos últimos componentes (C6-C9), culminando na formação de um complexo de ataque à membrana (MAC, composto por múltiplas moléculas de C9).

O sistema complemento tem três funções principais (Fig. 3-12):

- **Inflamação**. *C3a*, *C5a* e, em menor grau, *C4a* são produtos da quebra dos componentes correspondentes do complemento que estimulam a liberação de histamina dos mastócitos e, assim, aumentam a permeabilidade vascular e causam vasodilatação. Eles são chamados de *anafilatoxinas* porque têm efeitos similares àqueles mediadores dos mastócitos que estão envolvidos na reação chamada de *anafilaxia* (Cap. 6). O C5a também é

um potente agente quimiotático para neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos. Além disso, o C5a ativa a via da lipoxigenase do metabolismo do AA em neutrófilos e monócitos, causando liberação de mais mediadores inflamatórios.

- **Opsonização e fagocitose**. *C3b* e o produto de sua quebra *iC3b* (C3b inativado), quando fixados à parede celular bacteriana, agem como opsoninas e promovem fagocitose pelos neutrófilos e macrófagos, que têm receptores de superfície para os fragmentos do complemento.
- **Lise celular** A deposição do MAC nas células torna essas células permeáveis a água e íons, resultando em morte (lise) das células. Esse papel do complemento é importante principalmente por eliminar os microrganismos com paredes celulares finas, tais como as bactérias do gênero *Neisseria*. Além disso, a deficiência dos componentes terminais do complemento gera predisposição a infecções por essas bactérias.

A ativação do complemento é rigidamente controlada por proteínas associadas às células e proteínas regulatórias circulantes. Diferentes proteínas regulatórias inibem a produção de fragmentos ativos do complemento ou removem fragmentos que se depositam nas células. Esses reguladores são expressos nas células normais do hospedeiro e, então, destinam-se a prevenir os tecidos saudáveis de serem lesados nos locais de ativação do complemento. As proteínas regulatórias podem ser sobrecarregadas quando grandes quantidades de complemento são depositadas nas células e nos tecidos do hospedeiro, como acontece nas doenças autoimunes, em que os indivíduos produzem anticorpos que se fixam ao complemento contra seus próprios antígenos celulares e teciduais (Cap. 6). Os papéis mais importantes dessas proteínas regulatórias são os seguintes:

- O **inibidor de C1 (C1 INH)** bloqueia a ativação do C1, a primeira proteína na via de complemento clássica. A deficiência herdada desse inibidor é a causa do *angioedema hereditário*.
- O **fator de aceleração de decaimento (DAF)** e a **CD59** são duas proteínas que se ligam às membranas do plasma por uma âncora de glicofosfatidil (GPI). O DAF evita a formação de convertases C3, enquanto a CD59 inibe a formação do complexo de ataque à membrana. Uma deficiência adquirida da enzima que forma âncoras de GPI leva à deficiência desses reguladores e à ativação excessiva do complemento, além de lise das hemácias (que são sensíveis à lise celular mediada pelo complemento) na doença chamada *hemoglobinúria paroxística noturna (PNH)* (Cap. 14).
- Outras proteínas regulatórias do complemento clivam proteoliticamente componentes ativos do complemento.

O sistema complemento contribui para a doença de várias formas. A ativação do complemento pelos anticorpos ou complexos antígeno-anticorpo depositados nas células e tecidos do hospedeiro é um mecanismo importante da lesão das células e tecidos (Cap. 6). As deficiências herdadas das proteínas do complemento causam aumento na suscetibilidade a infecções (Cap. 6), e, conforme mencionado anteriormente, as deficiências das proteínas regulatórias causam uma gama de distúrbios, como degeneração macular e síndrome hemolítico-urêmica, resultantes da ativação excessiva do complemento.

Outros Mediadores da Inflamação

Fator de Ativação Plaquetária (PAF)

O PAF é outro mediador derivado de fosfolipídios, descoberto como o fator que causava agregação plaquetária, mas agora é conhecido por apresentar múltiplos efeitos inflamatórios. Uma variedade de tipos celulares, incluindo as próprias plaquetas, os basófilos, mastócitos, neutrófilos, macrófagos e as células endoteliais, pode elaborar o PAF em ambas as formas, secretada e ligada à célula. Além da agregação plaquetária, o PAF causa vasoconstrição e broncoconstrição, e, em concentrações baixas, provoca vasodilatação e aumento de permeabilidade venular. Nos anos 1990, havia grande interesse no PAF como mediador da inflamação, mas os ensaios com antagonistas do PAF em várias doenças inflamatórias têm sido decepcionantes.

Produtos da Coagulação

Estudos realizados há mais de cinquenta anos sugeriram que a inibição da coagulação reduz a reação inflamatória a alguns microrganismos, levando à hipótese de que a coagulação e a inflamação eram processos conectados. Esse conceito foi apoiado pela descoberta dos receptores ativados pela protease (PARs), os quais são ativados pela trombina (a protease que cliva o fibrinogênio para produzir fibrina, substância que forma o coágulo) e expressos nas plaquetas e leucócitos. No entanto, é provável que o papel principal dos PARs consista na ativação das plaquetas durante o processo de coagulação (Cap. 4). Na verdade, é difícil dissociar coagulação e

inflamação, já que praticamente todas as formas de lesão tecidual que levam à coagulação também produzem inflamação, além do que a inflamação causa mudança nas células endoteliais, o que aumenta a probabilidade de haver coagulação anormal (trombose, descrita no Cap. 4). Entretanto, o fato de os produtos da coagulação propriamente ditos desempenharem papel-chave na estimulação da inflamação ainda não foi comprovado.

Cininas

As cininas são peptídeos vasoativos derivados das proteínas plasmáticas, chamadas de *cininogênio*, pela ação de proteases específicas denominadas calicreínas. A enzima calicreína cliva um precursor glicoproteico plasmático, o cininogênio de alto peso molecular, para produzir *bradicinina*. **A bradicinina aumenta a permeabilidade vascular e causa contração do músculo liso, dilatação dos vasos sanguíneos e dor quando injetada na pele**. Esses efeitos são similares àqueles da histamina. A ação da bradicinina é de curta duração, porque ela é rapidamente inativada por uma enzima chamada cininase. A bradicinina tem sido vista como um mediador em algumas formas de reação alérgica, como, por exemplo, a anafilaxia (Cap. 6).

Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos são secretados por nervos sensoriais e vários leucócitos, e têm participação na iniciação e na regulação de respostas inflamatórias. Esses pequenos peptídeos, como a substância P e a neurocinina A, são produzidos no sistema nervoso central e periférico. As fibras dos nervos contendo a substância P são proeminentes nos pulmões e no trato gastrointestinal. A substância P tem muitas funções biológicas, incluindo a transmissão de sinais de dor, regulação da pressão sanguínea, estimulação da secreção hormonal em células endócrinas e aumento na permeabilidade vascular.

Quando Lewis descobriu o papel da histamina na inflamação, acreditava-se que um mediador seria suficiente. Agora, estamos atolando neles! Ainda assim, a partir desse grande compêndio, é provável que uns poucos mediadores sejam mais importantes para as reações de inflamação aguda *in vivo*, e estas são resumidas na Tabela 3-7. A redundância dos mediadores e de suas ações garante que essa resposta protetora permaneça robusta, e que não seja facilmente subvertida.

Tabela 3-7

Função dos Mediadores nas Diferentes Reações da Inflamação

Reação de Inflamação	Principais Mediadores
Vasodilatação	Histamina Prostaglandinas
Aumento da permeabilidade vascular	Histamina e serotonina C3a e C5a (ao liberar aminas vasoativas a partir de mastócitos, outras células) Leucotrienos C4, D4, E4
Quimiotaxia, recrutamento e ativação de leucócitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrienos B4
Febre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dor	Prostaglandinas Bradicinina
Lesão tecidual	Enzimas lisossômicas de leucócitos Espécies reativas de oxigênio

Conceitos-chave

Ações dos Principais Mediadores da Inflamação

- Aminas vasoativas, principalmente histamina: vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular.
- Metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos): existem várias formas, e eles estão envolvidos nas reações vasculares, quimiotaxia dos leucócitos e em outras reações da inflamação; são

antagonizados pelas lipoxinas.

- Citocinas: proteínas produzidas por muitos tipos de células; em geral, têm curto alcance de ação, principalmente no recrutamento e na migração de leucócitos; as principais que estão presentes na inflamação aguda são o TNF, a IL-1 e as quimiocinas.
- Proteínas do Complemento: a ativação do sistema complemento por microrganismos ou anticorpos leva à geração de vários produtos de quebra, que são responsáveis por quimiotaxia leucocitária, opsonização, fagocitose de microrganismos e outras partículas,além de morte celular.
- Quininas: produzidas pela clivagem proteolítica de precursores: medeiam a reação vascular e a dor.

Padrões Morfológicos da Inflamação Aguda

As características morfológicas marcantes de todas as reações inflamatórias agudas são a dilatação de pequenos vasos sanguíneos e o acúmulo de leucócitos e fluido no tecido extravascular. Entretanto, padrões morfológicos específicos são frequentemente sobrepostos nessas características gerais, dependendo da severidade da reação, de sua causa específica, do tipo de tecido e do local envolvidos. A importância do reconhecimento dos padrões macro e microscópicos é que frequentemente fornecem indícios valiosos sobre a causa básica.

Inflamação Serosa

A inflamação serosa é marcada pela exsudação de fluidos com poucas células nos espaços criados pela lesão celular ou em cavidades corporais revestidas pelo peritônio, pleura e pericárdio. Tipicamente, o fluido na inflamação serosa não é infectado pelos organismos destrutivos, e não contém muitos leucócitos (que tendem a produzir inflamação purulenta, descrita adiante). Em cavidades corporais, o fluido pode ser derivado do plasma (como resultado do aumento da permeabilidade vascular) ou das secreções de células mesoteliais (como resultado de irritação local); o acúmulo de fluidos nessas cavidades é chamado de *efusão*. (As efusões também ocorrem em condições não inflamatórias, como, por exemplo, na redução do efluxo sanguíneo na hipótese de insuficiência cardíaca, ou em níveis reduzidos de proteínas plasmáticas de certas doenças renais e hepaticas. A bolha na pele resultante de uma queimadura ou infecção viral representa acúmulo de fluido seroso, dentro ou imediatamente abaixo da epiderme (Fig. 3-13).

FIGURA 3-13 Inflamação serosa. Imagem microscópica em pequeno aumento do corte transversal de uma bolha cutânea mostrando a epiderme separada da derme por uma coleção focal de efusão serosa.

Inflamação Fibrinosa

Com maior aumento na permeabilidade vascular, grandes moléculas, tais como fibrinogênio, passam para fora do vaso, e a fibrina é formada e depositada no espaço extracelular. **Um exsudato fibrinoso se desenvolve quando ocorrem grandes extravasamentos ou na presença de um estímulo pró-coagulante local** (p. ex., células neoplásicas). O exsudato fibrinoso é característico de inflamação no revestimento das cavidades do corpo, tais como meninges, pericárdio (Fig. 3-14*A*) e pleura. Histologicamente, a fibrina se assemelha a uma rede de fios eosinofílica ou, algumas vezes, a um coágulo amorfo (Fig. 3-14*B*). Os exsudatos fibrinosos podem ser dissolvidos pela fibrinólise e removidos pelos macrófagos. Quando a fibrina não é removida, ao longo do tempo ela pode estimular o crescimento dos fibroblastos e vasos sanguíneos e, então, levar à cicatriz. A conversão do exsudato fibrinoso em tecido cicatrizado (*organização*) dentro do saco pericárdico produz um espessamento fibroso opaco do pericárdio e do epicárdio na área de exsudação e, se a fibrose é extensa, ocorre obliteração do espaço pericárdico.

FIGURA 3-14 Pericardite fibrinosa. **A**, Depósitos de fibrina no pericárdio. **B**, Uma malha rósea de exsudato fibrinoso (F) é disposta sobre a superfície pericárdica (P).

Inflamação Purulenta (Supurativa), Abscesso

A inflamação purulenta é caracterizada pela produção de pus, um exsudato constituído por neutrófilos, resíduos liquefeitos de células necróticas e fluido de edema. A causa mais frequente da inflamação purulenta (também chamada *supurativa*) é a infecção por bactérias que causam a necrose por liquefação de tecidos, como os estafilococos; esses patógenos são chamados de bactérias *piogênicas* (produtoras de pus). Um exemplo comum de inflamação supurativa aguda é a apendicite aguda. ***Abscessos* são coleções localizadas de tecido inflamatório purulento,** causados por supuração mantida em um tecido, um órgão ou um espaço confinado. São produzidos pela inoculação de bactérias piogênicas dentro de um tecido (Fig. 3-15). Os abscessos têm uma região central que se parece com uma massa de leucócitos necróticos e células teciduais. Em geral, existe uma zona de neutrófilos preservados em torno desse foco necrótico e, fora dessa região, podem ocorrer dilatação vascular e proliferação parenquimatosa e fibroblástica, indicando inflamação crônica e reparo. Em tempo, o abscesso pode tornar-se confinado por cápsula e, finalmente, ser substituído por tecido conjuntivo.

FIGURA 3-15 Inflamação purulenta. **A**, Múltiplos abscessos bacterianos (*setas*) no pulmão em um caso de broncopneumonia. **B**, O abscesso contém neutrófilos e resíduos celulares, e é cercado por vasos sanguíneos congestos.

Úlceras

Uma úlcera é um defeito local ou escavação da superfície de um órgão ou tecido, que é produzida por perda (desprendimento) de tecido necrótico inflamado (Fig. 3-16). A úlcera pode ocorrer somente quando a necrose do tecido e a inflamação resultante existem na superfície ou em suas proximidades. É mais comumente encontrada (1) na mucosa da boca, estômago, intestinos ou trato genitourinário e (2) na pele e no tecido subcutâneo das extremidades inferiores em pessoas mais velhas com distúrbios circulatórios que predispõem a uma extensa necrose isquêmica.

FIGURA 3-16 Morfologia de uma úlcera. **A**, Úlcera duodenal crônica. **B**, Imagem microscópica em pequeno aumento do corte transversal de uma cratera de úlcera duodenal com um exsudato inflamatório agudo na base.

As ulcerações são mais bem exemplificadas pela úlcera péptica do estômago ou do duodeno, onde a inflamação aguda e a crônica coexistem. Durante a fase aguda, há intensa infiltração polimorfonuclear e dilatação vascular nas margens da lesão. Com a cronicidade, as margens e as bases da úlcera desenvolvem proliferação fibroblástica, cicatrização e acúmulo de linfócitos, macrófagos e plasmócitos

Resultados da Inflamação Aguda

Embora, como é esperado, muitas variáveis possam modificar o processo básico da inflamação, incluindo a natureza e a intensidade da lesão, o local e o tecido afetado, bem como o potencial de resposta do hospedeiro, **todas as reações inflamatórias agudas podem apresentar um destes três resultados** (Fig. 3-17):

FIGURA 3-17 Consequências da inflamação aguda: resolução, reparo por fibrose ou inflamação crônica. Os componentes das várias reações e seus resultados funcionais são listados.

- **Resolução completa**. Em um cenário perfeito, todas as reações inflamatórias, uma vez que tenham tido sucesso na neutralização e na eliminação do estímulo agressor, deveriam terminar com a restauração do local da inflamação ao normal. Isso é chamado de *resolução*. É o resultado normal quando a lesão é eliminada ou de curta duração, ou quando houve pouca destruição tecidual e as células parenquimatosas danificadas podem regenerar-se. A resolução envolve a remoção dos restos celulares e microrganismos pelos macrófagos e a reabsorção do fluido de edema pelos linfáticos.
- **Reparo pela substituição do tecido conjuntivo (cicatrização ou fibrose)**. Isso ocorre após importante destruição tecidual, quando a lesão inflamatória envolve tecidos que são incapazes de regeneração ou quando existe exsudação abundante de fibrina no tecido ou em cavidades serosas (pleura, peritônio) que não podem ser adequadamente limpas. Em todas essas situações, o tecido conjuntivo cresce para dentro das áreas de dano ou exsudato, convertendo-as em uma massa de tecido fibroso – processo também chamado de *organização*.
- Progressão da resposta para **inflamação crônica** (ver adiante). A transição de aguda para crônica ocorre quando a resposta inflamatória aguda não pode ser resolvida, como resultado da persistência do agente lesivo ou de alguma interferência no processo normal de reparo.

Resumo da Inflamação Aguda

Agora que descrevemos os componentes, mediadores e manifestações patológicas das respostas inflamatórias agudas, vale a pena resumir as principais características dessa resposta típica. Quando um indivíduo encontra um agente lesivo, como um microrganismo infeccioso ou células mortas, os fagócitos que residem em todos os tecidos tentam eliminar esses agentes. Ao mesmo tempo, os fagócitos e outras células do hospedeiro reagem à presença de substância estranha ou anormal através da liberação de citocinas, mensageiros lipídios e outros mediadores da inflamação. Alguns desses mediadores agem nos pequenos vasos sanguíneos na vizinhança e promovem o efluxo de plasma e o recrutamento de leucócitos circulantes ao local onde o agente agressor está localizado. Os leucócitos recrutados são ativados pelo agente lesivo e pelos mediadores produzidos localmente e, quando isso ocorre,

tentam remover o agente agressor pela fagocitose. À medida que o agente lesivo vai sendo eliminado e os mecanismos anti-inflamatórios se tornam ativos, o processo diminui e o hospedeiro retorna ao estado normal de saúde. Se o agente lesivo não pode ser rapidamente eliminado, o resultado pode ser inflamação crônica.

As reações vasculares e celulares são responsáveis pelos sinais e sintomas da resposta inflamatória. O aumento de fluxo sanguíneo para a área lesada e na permeabilidade vascular leva ao acúmulo de fluido extravascular rico em proteínas plasmáticas, conhecido como *edema*. A vermelhidão (*rubor*), o calor (*ardor*) e o inchaço (*tumor*) da inflamação aguda são causados pelo aumento no fluxo sanguíneo e o edema. Os leucócitos circulantes, predominantemente neutrófilos no início, aderem ao endotélio via moléculas de adesão, atravessam-no e migram para o local da lesão sob a influência dos agentes quimiotáticos. Os leucócitos que são ativados pelo agente agressor e pelos mediadores endógenos podem liberar extracelularmente metabólitos tóxicos e proteases, causando dano tecidual. Durante o dano e, em parte, como resultado da liberação de prostaglandinas, neuropeptídeos e citocinas, um dos sintomas locais é a dor.

Inflamação Crônica

A inflamação crônica é a inflamação de duração prolongada (semanas ou meses) em que a inflamação, a lesão tecidual e as tentativas de reparo coexistem em variadas combinações. Ela sucede a inflamação aguda, conforme descrito anteriormente, ou pode se iniciar insidiosamente, como uma resposta de baixo grau e latente, sem nenhuma manifestação prévia de uma reação aguda.

Causas da Inflamação Crônica

A inflamação crônica surge nas seguintes situações:

- **Infecções persistentes** por microrganismos que são difíceis de eliminar, tais como micobactérias e certos vírus, fungos e parasitas. Esses organismos frequentemente estimulam uma reação imunológica chamada de *hipersensibilidade do tipo tardia* (Cap. 6). Algumas vezes, a resposta inflamatória tem um padrão específico chamado de *reação granulomatosa* (ver adiante). Em outros casos, uma inflamação aguda não resolvida pode progredir para uma inflamação crônica, como ocorre na infecção bacteriana aguda pulmonar, que evolui para um abscesso crônico.
- **Doenças de hipersensibilidade**. A inflamação crônica desempenha papel relevante no grupo de doenças que são causadas pela ativação excessiva ou inapropriada do sistema imunológico. Sob certas circunstâncias, as reações imunológicas se desenvolvem contra os tecidos do próprio indivíduo, levando às *doenças autoimunes* (Cap. 6). Nessas doenças, os autoantígenos estimulam uma reação imunológica autoperpetuante que resulta em dano tecidual crônico e inflamação; exemplos de tais doenças são artrite reumatoide e esclerose múltipla. Em outros casos, a inflamação crônica é o resultado de respostas imunológicas não reguladas contra microrganismos, como na doença intestinal inflamatória. As respostas imunológicas contra substâncias ambientais comuns são a causa das *doenças alérgicas*, tais como asma brônquica (Cap. 6). Devido ao fato de as reações autoimunes e alérgicas serem inapropriadamente deflagradas contra os antígenos que normalmente são inofensivos, estas não atendem a propósitos úteis e causam somente doença. Tais doenças podem mostrar padrões morfológicos de inflamação aguda e crônica misturados porque são caracterizadas por episódios repetidos de inflamação. A fibrose pode dominar os estádios tardios.
- **Exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos, tanto exógenos quanto endógenos**. Um exemplo de agente exógeno é a partícula de sílica, um material inanimado não degradável que, quando inalado por períodos prolongados, resulta em uma doença inflamatória pulmonar chamada *silicose* (Cap. 15). A *aterosclerose* (Cap. 11) é um processo inflamatório crônico da parede arterial induzido, pelo menos em parte, pela excessiva produção e deposição tecidual de colesterol endógeno e outros lipídios.
- Algumas formas de inflamação crônica podem ser importantes na patogênese das doenças que não são convencionalmente consideradas distúrbios inflamatórios. Incluem doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, a síndrome metabólica e o diabetes do tipo 2, além de certas neoplasias em que as reações inflamatórias promovem o desenvolvimento de tumores. O papel da inflamação nessas condições é discutido nos capítulos relevantes.

Características Morfológicas

Ao contrário da inflamação aguda, que é marcada por alterações vasculares, edema e infiltração predominantemente neutrofílica, **a inflamação crônica é caracterizada por**:

- **Infiltração com células mononucleares**, que incluem macrófagos, linfócitos e plasmócitos (Fig. 3-18).

FIGURA 3-18 **A**, Inflamação crônica no pulmão, mostrando todas as três alterações histológicas características: (1) coleção de células inflamatórias crônicas (*), (2) destruição do parênquima (os alvéolos normais são substituídos por espaços revestidos pelos epitélios cuboides, *cabeças de seta*), e (3) substituição por tecido conjuntivo (fibrose, *setas*). **B**, Em contraste, na inflamação aguda do pulmão (broncopneumonia aguda), os neutrófilos preenchem os espaços alveolares, e os vasos sanguíneos são congestos.

- **Destruição tecidual**, induzida pelo agente agressor persistente ou pelas células inflamatórias.
- **Tentativas de reparo** pela substituição do tecido danificado por tecido conjuntivo, realizadas pela proliferação de pequenos vasos sanguíneos (*angiogênese*) e, em particular, *fibrose*.

Como a angiogênese e a fibrose também fazem parte da cura das feridas, serão discutidas mais adiante, no contexto do reparo tecidual.

Células e Mediadores da Inflamação Crônica

A combinação de infiltração leucocitária, dano tecidual e fibrose, que caracteriza a inflamação crônica, resulta da

ativação local de vários tipos celulares e da produção de mediadores.

Função dos Macrófagos

As células dominantes na maioria das reações inflamatórias crônicas são os macrófagos, que contribuem com a reação ao secretar citocinas e fatores de crescimento que agem em várias células, destruindo invasores estranhos e tecidos, bem como ativando outras células, em especial os linfócitos T. Os macrófagos são fagócitos profissionais que agem como filtros para partículas, microrganismos e células senescentes. Eles também funcionam como células efetoras que eliminam microrganismos nas respostas imunológicas e humorais celulares (Cap. 6). Mas também desempenham muitos outros papéis na inflamação e no reparo. Aqui, revisamos a biologia básica dos macrófagos, incluindo seu desenvolvimento e respostas funcionais.

Os macrófagos são células teciduais derivadas de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea, bem como de células progenitoras no saco vitelino embrionário e no fígado do feto durante o desenvolvimento inicial (Fig. 3-19). As células circulantes dessa linhagem são conhecidas como *monócitos*. Os macrófagos estão normalmente espalhados de maneira difusa na maioria dos tecidos conjuntivos. Além disso, são encontrados em locais específicos, em órgãos como fígado (onde são chamados de células de Kupffer), baço e linfonodos (chamados de histiócitos sinusais), sistema nervoso central (micróglias) e pulmões (macrófagos alveolares). Juntas, essas células compõem o *sistema fagocitário mononuclear*, também conhecido pelo nome mais antigo (e incorreto) de sistema reticuloendotelial.

FIGURA 3-19 Maturação de fagócitos mononucleares. **A**, No estado inativo, alguns macrófagos teciduais, incluindo micróglias e macrófagos alveolares, podem derivar de precursores embrionários e povoar os tecidos. O desenvolvimento de macrófagos a partir de precursores hematopoiéticos e monócitos pode ser mais proeminente quando os macrófagos teciduais precisam ser aumentados ou repostos, como, por exemplo, após a lesão e durante a inflamação. **B**, Morfologia de um monócito e de um macrófago ativado.

Progenitores comprometidos na medula óssea dão origem aos monócitos, que entram no sangue, migram para o interior de vários tecidos e se diferenciam em macrófagos. Isso é típico para os macrófagos nos locais de inflamação e em alguns tecidos como pele e trato intestinal. A meia-vida dos monócitos sanguíneos é de cerca de 1 dia, enquanto a vida dos macrófagos teciduais é de vários meses ou anos. A maioria dos macrófagos residentes

nos tecidos, como micróglias, células de Kupffer, macrófagos alveolares, macrófagos esplênicos e ainda os dos tecidos conjuntivos, pode surgir do saco vitelino ou do fígado dos fetos, bem no início da embriogênese, ocupando os tecidos e permanecendo inativos por longos períodos, sendo repostos principalmente pela proliferação das células residentes. Conforme já discutido, nas reações inflamatórias, os monócitos começam a migrar para dentro dos tecidos extravasculares de forma bem rápida e, no intervalo de 48 horas, podem constituir o tipo celular predominante. O extravasamento dos monócitos é regido pelos mesmos fatores envolvidos na emigração dos neutrófilos; ou seja, as moléculas de adesão e os mediadores químicos com propriedades quimiotáticas e de ativação.

Há duas vias principais de ativação dos macrófagos, chamadas de *clássica* e *alternativa* (Fig. 3-20). Os estímulos que ativam os macrófagos por essas vias e as funções das células ativadas são bem diferentes.

FIGURA 3-20 Ativação clássica e alternativa de macrófagos. Diferentes estímulos induzem os monócitos/macrófagos a se desenvolverem em populações funcionalmente distintas. Os macrófagos classicamente ativados são induzidos por produtos microbianos e citocinas, particularmente a IFN-γ. Eles fagocitam e destroem os microrganismos e tecidos mortos, potencializando as reações inflamatórias. Os macrófagos ativados alternativamente são induzidos por outras citocinas e são importantes no reparo tecidual e na resolução da inflamação.

- **A ativação clássica dos macrófagos** pode ser induzida por produtos microbianos como a endotoxina, que se liga aos TLRs e outros sensores; pelos sinais derivados de células T, com destaque para a importância da citocina IFN-γ, nas respostas imunológicas; ou por substâncias estranhas incluindo cristais e partículas. Os macrófagos classicamente ativados (também chamados de M1) produzem NO e ERO, além de suprarregular as enzimas lisossômicas, resultando no aumento da habilidade de eliminar organismos ingeridos e secretar citocinas que estimulam a inflamação. Esses macrófagos são importantes para a defesa do hospedeiro contra microrganismos e em muitas reações inflamatórias. Conforme já discutido no contexto da inflamação aguda e da ativação dos leucócitos, as mesmas células ativadas são capazes de lesar tecidos normais.
- **A ativação alternativa dos macrófagos** é induzida por outras citocinas além do IFN-γ, tais como a IL-4 e a IL-13, produzidas pelos linfócitos T e por outras células. Esses macrófagos não são ativamente microbicidas, e as citocinas podem inibir a via clássica de ativação; em vez disso, a principal função dos macrófagos (M2)

ativados de maneira alternativa consiste em atuar no reparo tecidual. Eles secretam fatores de crescimento que promovem a angiogênese, ativam os fibroblastos e estimulam a síntese de colágeno. Parece plausível que, em resposta à maioria dos estímulos lesivos, a primeira via de ativação seja a clássica, projetada para destruir os agentes agressores, seguindo-se, então, a ativação alternativa, que dá início ao reparo tecidual. No entanto, essa sequência tão precisa não é bem documentada na maioria das reações inflamatórias.

Os produtos dos macrófagos ativados eliminam os agentes lesivos da mesma forma que fazem os microrganismos e o início do processo de reparo, mas também são responsáveis por grande parte da lesão tecidual na inflamação crônica. Várias funções dos macrófagos são vitais para o desenvolvimento e a persistência da inflamação crônica e da lesão tecidual que a acompanha.

- Os macrófagos, como o outro tipo de fagócito, os neutrófilos, **ingerem e eliminam os microrganismos e os tecidos mortos**.
- Os macrófagos **iniciam o processo de reparo tecidual** e estão envolvidos na formação de cicatrizes e fibrose. Esses processos são discutidos adiante, neste capítulo.
- Os macrófagos **secretam mediadores da inflamação**, tais como as citocinas (TNF, IL-1, quimiocinas e outras, e eicosanoides). Dessa forma, os macrófagos são essenciais para a iniciação e a propagação das reações inflamatórias.
- Os macrófagos **apresentam antígenos para os linfócitos T e respondem a sinais das células T**, configurando, dessa forma, uma cadeia de retroalimentação que é essencial para a defesa contra muitos microrganismos por respostas imunológicas mediadas por células. Essas interações têm melhor descrição quando da discussão acerca do papel dos linfócitos na inflamação crônica, a seguir, e com mais detalhes no Capítulo 6, no qual é considerada a imunidade mediada por células.

Seu impressionante arsenal de mediadores faz dos macrófagos poderosos aliados na defesa do corpo contra os invasores indesejados, mas o mesmo armamento também pode produzir destruição tecidual considerável quando os macrófagos são ativados excessivamente ou de maneira imprópria. É por causa das atividades desses macrófagos que a destruição tecidual é uma das características da inflamação crônica.

Algumas vezes, se o irritante é eliminado, os macrófagos, por fim, desaparecem (ou morrendo ou tomando o caminho dos vasos linfáticos e linfonodos). Em outras, o acúmulo de macrófagos persiste como resultado do recrutamento contínuo a partir da circulação e da proliferação local no sítio da inflamação.

Função dos Linfócitos

Os microrganismos e outros antígenos do ambiente ativam os linfócitos T e B, o que amplifica e propaga a inflamação crônica. Embora a função principal desses linfócitos seja a de mediadores da imunidade adaptativa, que fornece defesa contra patógenos infecciosos (Cap. 6), essas células estão frequentemente presentes na inflamação crônica. Quando são ativadas, a inflamação tende a ser persistente e grave. Algumas das reações inflamatórias crônicas mais intensas, como a inflamação granulomatosa, descrita posteriormente, dependem das respostas linfocitárias. Os linfócitos podem ser a população dominante na inflamação crônica vista em doenças autoimunes e em outras doenças de hipersensibilidade.

Os linfócitos T e B (efetor e memória) estimulados pelos antígenos usam vários pares de moléculas de adesão (selectinas, integrinas e seus ligantes) e quimiocinas para migrar para os locais de inflamação. As citocinas dos macrófagos ativados, principalmente TNF, IL-1 e quimiocinas, promovem o recrutamento de leucócitos, preparando o campo para a persistência da resposta inflamatória.

Em virtude de sua habilidade de secretar citocinas, os linfócitos T CD4+ promovem inflamação e influenciam a natureza da reação inflamatória. Essas células T aumentam de modo acentuado a reação inflamatória inicial que é induzida pelo reconhecimento de microrganismos e células mortas como parte da imunidade inata. Há três subtipos de células T CD4+ que secretam espécies diferentes de citocinas e produzem tipos de inflamação distintos.

- As células TH1 produzem a citocina IFN-γ, que ativa os macrófagos através da via clássica.
- As células TH2 secretam a IL-4, a IL-5 e a IL-13, que recrutam e ativam os eosinófilos e são responsáveis pela via alternativa da ativação dos macrófagos.
- As células TH17 secretam a IL-17 e outras citocinas, que induzem a secreção de quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos (e monócitos) para reação.

Tanto as células TH1 quanto as TH17 são envolvidas na defesa contra muitos tipos de bactérias e vírus, bem

como nas doenças autoimunes. As células TH2 são importantes na defesa contra parasitas helmínticos e nas reações alérgicas. Esses subtipos de células T e suas funções são descritos em maiores detalhes no Capítulo 6.

Os linfócitos e macrófagos interagem de forma bidirecional, e essas interações desempenham importante papel na propagação da inflamação crônica (Fig. 3-21). Os macrófagos apresentam antígenos a células T, expressam moléculas de membrana (chamadas coestimuladores) e produzem citocinas (IL-12 e outras) que estimulam as respostas de células T. Os linfócitos T ativados, por sua vez, produzem citocinas, descritas anteriormente, as quais recrutam e ativam macrófagos, promovendo mais apresentação antigênica e seleção de citocinas. O resultado é um ciclo de reações celulares que abastecem e sustentam a inflamação crônica.

FIGURA 3-21 Interações macrófago-linfócito na inflamação crônica. As células T ativadas produzem citocinas que recrutam macrófagos (TNF, IL-17, quimiocinas) e outras que ativam os macrófagos (IFN-γ). Os macrófagos ativados, por sua vez, estimulam as células T ao apresentar antígenos, por via de citocinas como a IL-12.

Os linfócitos B ativados e os plasmócitos produtores de anticorpos estão presentes com frequência nos locais de inflamação crônica. Os anticorpos podem ser específicos para antígenos persistentes estranhos, ou do próprio organismo no local da inflamação ou contra os componentes de tecido alterado. No entanto, a especificidade e até mesmo a importância dos anticorpos na maioria dos distúrbios inflamatórios crônicos são incertas.

Em algumas reações inflamatórias crônicas, os linfócitos acumulados, as células apresentadoras de antígenos e os plasmócitos se agrupam para formar tecidos linfoides que lembram linfonodos. Eles são chamados de *órgãos linfoides terciários*; esse tipo de *organogênese linfoide* é frequentemente visto na sinóvia de pacientes com artrite reumatoide de longa duração e na tireoide no caso de tireoidite de Hashimoto. Pressupôs-se que a formação local de órgãos linfoides pode perpetuar a reação imunológica, porém a importância dessas estruturas ainda não está estabelecida.

Outras Células na Inflamação Crônica

Outros tipos celulares podem ser proeminentes na inflamação crônica induzida por estímulos específicos.

- Os **eosinófilos** são abundantes nas reações imunológicas mediadas por IgE e em infecções parasitárias (Fig. 3-22). Seu recrutamento é acionado pelas moléculas de adesão, de modo similar àquele usado pelos neutrófilos e por quimiocinas específicas (p. ex., eotaxina) leucocitárias e células epiteliais. Os eosinófilos têm grânulos contendo a *proteína básica principal*, uma proteína altamente catiônica que é tóxica para parasitas, mas também causa lise das células epiteliais dos mamíferos. Por isso os eosinófilos são benéficos ao controle das infecções parasitárias, mas também contribuem para o dano tecidual nas reações imunológicas, como, por exemplo, alergias (Cap. 6).

FIGURA 3-22 Foco de inflamação contendo numerosos eosinófilos.

- Os **mastócitos** são amplamente distribuídos nos tecidos conjuntivos e participam de ambas as reações inflamatórias, aguda e crônica. Os mastócitos expressam em sua superfície o receptor (FcεRI) que liga a porção Fc do anticorpo IgE. Nas reações de hipersensibilidade imediata, os anticorpos IgE ligados aos receptores Fc das células reconhecem especificamente o antígeno, desencadeando, assim, a desgranulação e a liberação de mediadores como histamina e prostaglandinas (Cap. 6). Esse tipo de resposta ocorre durante as reações alérgicas aos alimentos, veneno de insetos ou fármacos, algumas vezes com resultados catastróficos (p. ex., choque anafilático). Os mastócitos também estão presentes nas reações inflamatórias crônicas e, pelo fato de secretarem um grande número de citocinas, podem promover reações inflamatórias em diferentes situações.
- Embora os **neutrófilos** sejam característicos da inflamação aguda, muitas formas de inflamação crônica que duram por meses continuam a mostrar grandes números de neutrófilos, induzidos tanto por microrganismos persistentes quanto por mediadores produzidos pelos macrófagos ativados e linfócitos T. Na infecção bacteriana crônica do osso (osteomielite), um exsudato neutrofílico pode persistir por muitos meses. Os neutrófilos também são importantes no caso da lesão crônica induzida nos pulmões por tabagismo e outros estímulos irritantes (Cap. 15). Esse padrão de inflamação é chamado de *agudo e crônico*.

Inflamação Granulomatosa

A inflamação granulomatosa é uma forma de inflamação crônica caracterizada por coleções de macrófagos ativos, frequentemente com linfócitos T, e, algumas vezes, associada à necrose central. A formação de granulomas é uma tentativa celular de conter um agente agressor difícil de eliminar. Nessa tentativa, comumente existe intensa ativação dos linfócitos T levando à ativação dos macrófagos, que pode causar lesão aos tecidos normais. Os macrófagos ativos podem desenvolver um citoplasma abundante e começar a se parecer com células epiteliais, sendo chamados de *células epitelioides*. Alguns macrófagos ativos podem fundir-se, formando *células gigantes multinucleares*.

Existem dois tipos de granuloma, que diferem em suas patogêneses.

- Os **granulomas de corpos estranhos** são formados por corpos estranhos relativamente inertes, na ausência de respostas imunológicas mediadas por células T. Tipicamente, os granulomas de corpos estranhos se formam em torno de materiais como talco (associado ao abuso de droga intravenosa) (Cap. 9), suturas ou outras fibras que sejam grandes o suficiente para impedir a fagocitose por um único macrófago e não estimular nenhuma resposta inflamatória ou imunológica. As células epitelioides e as células gigantes são depositadas na superfície do corpo estranho. Usualmente, o material estranho pode ser identificado no centro do granuloma, em especial quando visto com luz polarizada, onde ele aparece refratário.

• Os **granulomas imunes** são causados por uma variedade de agentes capazes de induzir a resposta imunológica mediada por célula T (Cap. 6). Em geral, esse tipo de resposta imunológica produz granulomas quando é difícil eliminar o agente iniciador, como é o caso de um microrganismo persistente ou autoantígeno. Em tais respostas, os macrófagos ativam as células T para produzir citocinas, como a IL-2, a qual ativa outras células T, perpetuando a resposta, e a IFN-γ, que ativa os macrófagos. Ainda não se estabeleceu quais citocinas ativadoras de macrófagos (IL-4 ou IFN-γ) transformam as células em **células epitelioides** e **células multinucleares gigantes**.

Morfologia

Nas preparações usuais de hematoxilina e eosina (Fig. 3-23), os macrófagos ativos nos granulomas têm um citoplasma granular rosa com limites celulares indistintos, e são chamados células epitelioides, devido à sua semelhança com os epitélios. Os agregados de macrófagos epitelioides são circundados por um colar de linfócitos. Granulomas mais antigos podem apresentar uma orla de fibroblastos e tecido conjuntivo. Com frequência, mas não invariavelmente, as células multinucleares gigantes de 40 a 50 μm de diâmetro são encontradas nos granulomas, sendo chamadas de células gigantes de Langhans. Elas consistem em uma grande massa de citoplasma e muitos núcleos, e derivam da fusão de múltiplos macrófagos ativos. Nos granulomas associados a certos organismos infecciosos (a maioria classificada como *Mycobacterium tuberculosis*), uma combinação de hipóxia e lesão mediada por radicais livres conduz a uma zona central de necrose. Macroscopicamente, essa zona tem aparência granular e é semelhante a queijo, e é, portanto, chamada **necrose caseosa**. Microscopicamente, esse material necrótico aparece como resíduos amorfos, sem estrutura, eosinófilos e granulares, com perda completa de detalhes celulares. Os granulomas na doença de Crohn, sarcoidose e em reações a corpos estranhos tendem a não ter centros necróticos, *sendo denominados de não caseosos*. A resolução dos granulomas é acompanhada por fibrose, que, por vezes, pode ser extensa.

FIGURA 3-23 Granuloma tuberculoso típico exibindo uma área de necrose central cercada por várias células gigantes multinucleadas tipo Langhans, células epitelioides e linfócitos.

Os granulomas são encontrados em certas situações específicas; o reconhecimento do padrão granulomatoso é importante devido ao número limitado de condições (algumas com risco à vida) que o causam (Tabela 3-8). Na presença de respostas de células T persistentes a certos microrganismos (p. ex., *M. tuberculosis*, *Treponema pallidum*, ou fungos), as citocinas derivadas de células T são responsáveis pela ativação crônica de macrófagos e pela formação de granulomas. Os granulomas também podem desenvolver-se em algumas doenças inflamatórias imunomediadas, com destaque para a doença de Crohn – um tipo de doença intestinal inflamatória e uma causa importante de inflamação granulomatosa nos Estados Unidos –, e na doença de etiologia desconhecida chamada *sarcoidose*. **A tuberculose é o protótipo da doença granulomatosa causada pela infecção, e sempre deve ser excluída como a causa quando os granulomas são identificados**. Nessa doença, o granuloma é referido como *tubérculo*. Os padrões morfológicos em várias doenças granulomatosas podem ser suficientemente diferentes para permitir um diagnóstico razoavelmente preciso por um patologista experiente (Tabela 3-8); entretanto, existem tantas apresentações atípicas que sempre é necessário identificar o agente etiológico específico por colorações especiais para microrganismos (p. ex., coloração para bacilos ácido-resistentes para bacilos da tuberculose), por métodos de cultura (p. ex., na tuberculose e nas doenças fúngicas), por técnicas moleculares (p. ex., a reação em cadeia da polimerase na tuberculose) e por sorologia (p. ex., na sífilis).

Tabela 3-8

Exemplos de Doenças com Inflamação Granulomatosa

Doença	Causa	Reação dos Tecidos
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*	Granuloma caseoso (tubérculo): foco de macrófagos ativos (células epitelioides), envoltos por fibroblastos, linfócitos, histiócitos, células gigantes de Langhan; necrose central com resíduos granulares amorfos; bacilos álcool ácido resistentes
Hanseníase	*Mycobacterium leprae*	Bacilos álcool ácido resistentes em macrófagos; granulomas não caseosos
Sífilis	*Treponema pallidum*	Goma sifilítica: lesão microscópica a macroscopicamente parcialmente visível, parede circundante de histiócitos; infiltrado plasmocitário; as células centrais são necróticas, sem perda do contorno celular
Doença da arranhadura do gato	Bacilo gram-negativo	Granuloma redondo ou estrelado contendo resíduos granulares centrais e neutrófilos reconhecíveis; células gigantes infrequentes
Sarcoidose	Etiologia desconhecida	Granulomas não caseosos com macrófagos ativos abundantes
Doença de Crohn (doença inflamatória do intestino)	Reação imune contra bactérias intestinais, possivelmente autoantígenos	Granulomas não caseosos ocasionais na parede do intestino, com infiltrado inflamatório crônico denso

Conceitos-chave

Inflamação Crônica

- A inflamação crônica é uma resposta prolongada do hospedeiro a estímulos persistentes.
- É causada por microrganismos que resistem à eliminação, às respostas imunológicas contra os antígenos próprios e ambientais e a algumas substâncias tóxicas (p. ex., sílica); é a base de muitas doenças clinicamente importantes.
- É caracterizada pela coexistência de inflamação, lesão tecidual, tentativa de reparo através de cicatrização e resposta imunológica.
- O infiltrado celular consiste em macrófagos, linfócitos, plasmócitos e outros leucócitos.
- É mediada por citocinas produzidas por macrófagos e linfócitos (com destaque para os linfócitos T); as interações bidirecionais entre essas células tendem a amplificar e prolongar a reação inflamatória.
- A inflamação granulomatosa consiste em um padrão para a inflamação crônica induzido pela ativação de células T e macrófagos em resposta a um agente resistente à eliminação.

Efeitos Sistêmicos da Inflamação

A inflamação, mesmo quando localizada, é associada a reações sistêmicas induzidas por citocinas que, em conjunto, são chamadas de *resposta de fase aguda*. Qualquer um que tenha sido acometido por um mal-estar viral (p. ex., gripe) teve as manifestações sistêmicas da inflamação aguda. Essas alterações são reações às citocinas cuja produção é estimulada por produtos como LPS e por outros estímulos inflamatórios. **As citocinas TNF, IL-1 e IL-6 são mediadores importantes da reação de fase aguda; outras citocinas, com destaque para os interferons do tipo I, também contribuem para a reação**.

A resposta de fase aguda consiste em várias alterações clínicas e patológicas:

- **Febre**, caracterizada por elevação da temperatura corporal, em geral de 1°C a 4°C, é uma das manifestações mais proeminentes da resposta de fase aguda, especialmente quando a inflamação está associada a uma infecção. As substâncias que induzem febre são chamadas *pirógenos*. O aumento da temperatura corporal é causado pelas prostaglandinas que são produzidas nas células vasculares e perivasculares do hipotálamo. Os produtos bacterianos, como as LPS (chamados de *pirógenos exógenos*), estimulam os leucócitos a liberar citocinas como a IL-1 e o TNF (chamado de *pirógeno endógeno*), as quais aumentam as enzimas (ciclo-oxigenases) que convertem o AA em prostaglandinas. No hipotálamo, as prostaglandinas, especialmente a PGE2, estimulam a produção de neurotransmissores que reprogramam o ponto de ajuste da temperatura para um nível mais alto. Os AINEs, incluindo a aspirina, reduzem a febre pela inibição da síntese de prostaglandinas. Foi demonstrado que a temperatura corporal elevada ajuda os anfíbios a eliminar infecções microbianas, assumindo-se que a febre faz o mesmo nos mamíferos, embora o mecanismo seja desconhecido. Uma das hipóteses é que a febre pode ativar as proteínas de choque térmico, as quais aumentam as respostas dos linfócitos aos antígenos microbianos.
- As **proteínas da fase aguda** são proteínas do plasma, a maior parte sintetizada no fígado, cuja concentração plasmática pode aumentar em centenas de vezes como parte da resposta aos estímulos inflamatórios. Três das mais conhecidas entre essas proteínas são a proteína C-reativa (CRP), o fibrinogênio e a proteína amiloide sérica A (SAA). A síntese dessas moléculas nos hepatócitos é estimulada pelas citocinas, especialmente IL-6 (para a CRP e o fibrinogênio) e IL-1 ou TNF (para a SAA). Muitas proteínas de fase aguda, como, por exemplo, a CRP e a SAA, se ligam às paredes das células microbianas, podendo agir como opsoninas e fixar o complemento. Elas também se ligam à cromatina, possivelmente ajudando na limpeza do núcleo da célula necrótica. O fibrinogênio se liga às hemácias, levando-as a formar o empilhamento (*rouleaux*), o qual sedimenta mais rapidamente uma unidade de gravidade do que fazem as hemácias individualmente. Essa é a base para a mensuração da *taxa de sedimentação de* hemácias, como um teste simples para a resposta inflamatória por qualquer estímulo. As proteínas de fase aguda têm efeitos benéficos durante a inflamação aguda, mas a produção prolongada dessas proteínas (especialmente a SAA) nos estados de inflamação crônica causa *amiloidose secundária* (Cap. 6). Tem-se proposto que os níveis elevados de CRP no soro são marcadores de maior risco de infarto do miocárdio em pacientes com doença coronariana. Sugeriu-se, ainda, que o processo inflamatório que acomete as placas ateroscleróticas nas artérias coronárias é um fator de predisposição à trombose e ao subsequente infarto. Outro peptídeo cuja produção é aumentada na resposta de fase aguda é o peptídeo regulador de ferro *hepcidina*. As concentrações plasmáticas elevadas de hepcidina reduzem a disponibilidade de ferro, sendo responsáveis pela *anemia* associada à inflamação crônica (Cap. 14).
- A **leucocitose** é uma característica comum das reações inflamatórias, especialmente aquelas produzidas por infecções bacterianas. Em geral, a contagem de leucócitos sobe para 15.000 ou 20.000 células/mL, mas, algumas vezes, pode chegar a níveis extraordinários de 40.000 a 100.000/mL. Essas elevações extremas são chamadas de *reações leucemoides*, pois são similares à contagem de leucócitos observada na leucemia, da qual, contudo, devem ser diferenciadas. A leucocitose ocorre inicialmente por causa da liberação acelerada das células a partir dos estoques de reserva pós-mitótica da medula óssea (causados por citocinas, incluindo o TNF e a IL-1) e, por esse motivo, é associada a uma elevação no número de mais neutrófilos imaturos no sangue (*desvio para a esquerda*). A infecção prolongada também induz a proliferação de precursores na medula óssea, causada pela produção aumentada dos fatores de estimulação colônica. Então, a produção de leucócitos pela medula óssea é aumentada para compensar a perda dessas células na reação inflamatória. (Ver também a discussão de leucocitose no Cap. 13.) A maioria das infecções bacterianas produz aumento na contagem sanguínea dos neutrófilos, denominado de *neutrofilia*. As infecções virais, como a mononucleose infecciosa, a caxumba e o sarampo, causam aumento absoluto no número de linfócitos (*linfocitose*). Em algumas alergias e

infestações parasitárias, há aumento no número absoluto de eosinófilos, criando a *eosinofilia*. Certas infecções (febre tifoide e infecções causadas por alguns vírus, riquétsias e certos protozoários) são associadas a um número reduzido de leucócitos circulantes (*leucopenia*).

- Outras manifestações da resposta de fase aguda incluem aumento da pulsação e da pressão sanguínea; diminuição do suor, principalmente por causa do redirecionamento do fluxo de sangue do leito cutâneo para os leitos vasculares profundos, a fim de minimizar a perda de calor através da pele; calafrios (tremores), frio intenso (busca por calor), anorexia, sonolência e mal-estar, provavelmente por causa da ação das citocinas nas células cerebrais.
- Nas infecções bacterianas graves (*sepse*), a grande quantidade de bactérias e de seus produtos no sangue estimula a produção de contagens enormes de várias citocinas, com destaque para TNF e IL-1. Os altos níveis de citocina no sangue causam manifestações clínicas generalizadas, como a coagulação intravascular disseminada, o choque hipotensivo e as perturbações metabólicas, incluindo resistência à insulina e hiperglicemia. Essa tríade clínica é conhecida como *choque séptico*, sendo discutida em mais detalhes no Capítulo 4.

Conceitos-chave

Efeitos Sistêmicos da Inflamação

- Febre: as citocinas (TNF, IL-1) estimulam a produção de prostaglandinas no hipotálamo.
- Produção de proteínas da fase aguda: proteína C-reativa e outras; síntese estimulada por citocinas (IL-6 e outras) agindo nas células hepáticas.
- Leucocitose: as citocinas (fatores estimuladores colônicos) estimulam a produção de leucócitos a partir dos precursores na medula óssea.
- Em algumas infecções graves, choque séptico: hipotensão, coagulação intravascular disseminada, alterações metabólicas; induzida por altos níveis de TNF ou outras citocinas.

A inflamação excessiva é a causa básica de muitas doenças humanas descritas ao longo deste livro. De modo oposto, a inflamação deficiente é responsável pelo aumento na suscetibilidade a infecções. A causa mais comum da inflamação deficiente é a carência de leucócitos, resultante da substituição da medula óssea por leucemias e tumores metastáticos, e a supressão da medula por terapias para câncer e rejeição de enxertos. Anormalidades genéticas herdadas da adesão de leucócitos e da função microbicida são raras, porém muito informativas; elas são descritas no Capítulo 6, no contexto das doenças de imunodeficiência. As deficiências do sistema complemento são mencionadas anteriormente neste livro, sendo descritas em detalhes no Capítulo 6.

A seguir, consideramos o processo de *reparo*, que é uma resposta curativa para a destruição tecidual por causas inflamatórias ou não inflamatórias.

Reparo Tecidual

Resumo do Reparo Tecidual

O reparo, algumas vezes chamado de cura, refere-se à restauração da arquitetura e da função dos tecidos após a lesão. (Por convenção, o termo *reparo* é frequentemente usado para tecidos parenquimatosos e conjuntivos, enquanto o termo *cura* é empregado para os epitélios de superfície, mas essas distinções não se baseiam na biologia, e aqui usamos os termos como sinônimos. A habilidade de reparar o dano causado por agressão tóxica e por inflamação é crítica para a sobrevivência de um organismo. Assim, a resposta inflamatória a microrganismos e tecidos lesados não apenas serve para eliminar esses riscos, como também coloca o processo de reparo em andamento.

O reparo de tecidos lesados ocorre por meio de dois tipos de reação: regeneração através da proliferação de células residuais (não lesadas) e da maturação das células-tronco teciduais, e deposição de tecido conjuntivo para formar uma cicatriz (Fig. 3-24).

FIGURA 3-24 Mecanismos de reparo tecidual: regeneração e formação de cicatriz. Após uma lesão leve, que causa dano no epitélio, mas não no tecido subjacente, o reparo ocorre pela regeneração, mas, após lesões mais graves com dano ao tecido conjuntivo, o reparo se dá pela formação de cicatriz.

- **Regeneração**. Alguns tecidos conseguem substituir os componentes danificados e retornar essencialmente ao seu estado normal; esse processo é chamado de *regeneração*. A regeneração ocorre por meio da proliferação de células que sobrevivem à lesão e conservam a capacidade de se proliferar; por exemplo, nos epitélios de rápida divisão da pele e intestinos, e também em alguns órgãos parenquimatosos, particularmente o fígado. Em outros casos, as células-tronco dos tecidos podem contribuir para a restauração tecidual. Entretanto, os mamíferos têm capacidade limitada de regenerar tecidos e órgãos, e apenas alguns componentes da maioria dos tecidos conseguem recuperar-se plenamente.
- **Deposição de tecido conjuntivo (formação de cicatriz)**. Se os tecidos lesados não conseguirem restituir-se por completo, ou se as estruturas de suporte tecidual estiverem severamente lesadas, o reparo ocorre pela disposição de tecido conjuntivo (fibroso), um processo que resulta na formação de cicatrizes. Embora a cicatriz fibrosa não seja normal, fornece estabilidade estrutural suficiente para que o tecido lesado possa funcionar. O termo *fibrose* é mais comumente utilizado para descrever a extensa deposição de colágeno que ocorre nos pulmões, fígado, rins e outros órgãos, como consequência da inflamação crônica, ou no miocárdio, após necrose isquêmica extensa (infarto). Se a fibrose se desenvolver em um espaço tecidual ocupado por exsudato inflamatório, é chamada de *organização* (como ocorre no caso da pneumonia em organização). Após muitos tipos comuns de lesão, tanto a regeneração quanto a formação de cicatriz contribuem, em graus variáveis, para

o reparo definitivo. Ambos os processos envolvem a proliferação de várias células e as estreitas interações entre as células e a matriz extracelular (MEC). Em primeiro lugar, discutiremos os mecanismos gerais de proliferação e regeneração celular. Em seguida, abordaremos as características principais da regeneração e do reparo por formação de cicatriz, concluindo com uma descrição da cura de feridas cutâneas e fibrose (cicatriz) nos órgãos parenquimatosos, ilustrando o processo de reparo.

Regeneração das Células e Tecidos

A regeneração de células e de tecidos lesados envolve a proliferação celular, a qual é controlada por fatores de crescimento – mostrando-se extremamente dependente da integridade da matriz extracelular – e pelo desenvolvimento de células maduras a partir das células-tronco. Antes de descrever exemplos de reparo através de regeneração, discutem-se os princípios gerais da proliferação celular.

Proliferação Celular: Mecanismos e Sinais de Controle

Vários tipos de células proliferam durante o reparo tecidual. Elas incluem o tecido lesado remanescente (que tenta restaurar a estrutura normal), as células endoteliais vasculares (para criar novos vasos que forneçam os nutrientes necessários ao processo de reparo) e os fibroblastos (a origem do tecido fibroso que forma a cicatriz para preencher os defeitos que não podem ser corrigidos por meio da regeneração).

A forma de reparo dos tecidos é determinada, em parte, por sua capacidade de proliferação intrínseca. Com base nesse critério, os tecidos do corpo são divididos em três grupos.

- **Tecidos lábeis ou instáveis (dividindo-se continuamente)**. As células desse tecido são perdidas continuamente e substituídas pela maturação de células-tronco e pela proliferação de células maduras. As células lábeis incluem as células hematopoiéticas na medula óssea e a maioria dos epitélios de superfície, como os epitélios escamosos estratificados da pele, cavidade oral, vagina e cérvice; os epitélios cuboides dos ductos que drenam os órgãos exócrinos (p. ex., glândulas salivares, pâncreas e trato biliar); o epitélio colunar do trato gastrointestinal, útero e trompas de Falópio; e o epitélio transicional do trato urinário. Esses tecidos podem regenerar-se prontamente após a lesão, contanto que a reserva de células-tronco esteja preservada.
- **Tecidos estáveis**. As células desses tecidos são quiescentes (no estágio G0 do ciclo celular) e têm apenas atividade proliferativa mínima em seu estado normal. Entretanto, essas células são capazes de se dividir em resposta à lesão ou à perda de massa tecidual. As células estáveis constituem o parênquima da maior parte dos tecidos sólidos, como fígado, rim e pâncreas. Também incluem as células endoteliais, fibroblastos e células musculares lisas; a proliferação dessas células é particularmente importante na cura das feridas. À exceção do fígado, os tecidos estáveis têm capacidade limitada de se regenerar após eventuais lesões.
- **Tecidos permanentes**. Considera-se que as células desses tecidos sejam terminantemente diferenciadas e não proliferativas na vida pós-natal. A maioria dos neurônios e das células do músculo cardíaco pertence a essa categoria. Assim, a lesão no cérebro ou no coração é irreversível e resulta em cicatriz, pois os neurônios e miócitos cardíacos não se regeneram. A replicação e a diferenciação celular das células-tronco ocorrem de forma limitada em algumas áreas do cérebro adulto, havendo evidências de que as células musculares podem proliferar após a necrose do miocárdio. No entanto, qualquer capacidade proliferativa que possa existir nesses tecidos é insuficiente para produzir regeneração dos tecidos após as lesões. Em geral, o músculo esquelético é classificado como um tecido permanente, mas as células-satélite atraídas para a bainha endomisial fornecem certa capacidade regenerativa para o músculo. Nos tecidos permanentes, o reparo é caracteristicamente realizado pela formação de cicatriz.

Embora acredite-se que a maioria dos tecidos maduros contenha proporções variáveis de células que se dividem continuamente, de células quiescentes que conseguem retornar ao ciclo celular e de células que não se dividem, é difícil, na verdade, quantificar a proporção dessas células em qualquer tecido. Além disso, agora percebemos que a proliferação celular é apenas uma via de regeneração, e que as células-tronco contribuem para esse processo de forma importante.

A proliferação celular é controlada por sinais promovidos pelos fatores de crescimento e pela matriz extracelular. Muitos fatores de crescimento diferentes têm sido descritos; alguns agem em vários tipos de células, enquanto outros atuam em células seletivas (Cap. 1, Tabela 1-1). Tipicamente, os fatores de crescimento são produzidos por células próximas ao local do dano. As fontes mais importantes desses fatores de crescimento são

os macrófagos ativados pela lesão tecidual, mas as células epiteliais e estromais também produzem alguns desses fatores. Vários fatores de crescimento se ligam a proteínas da MEC e são exibidos em altas concentrações. Todos os fatores de crescimento ativam as vias de sinalização, as quais, basicamente, induzem a produção de proteínas envolvidas na condução de células até o ciclo celular, e outras proteínas que liberam blocos no ciclo celular (pontos de checagem) (Cap. 1). Além de responder aos fatores de crescimento, as células usam as integrinas para se ligar às proteínas da MEC, e os sinais das integrinas também podem estimular a proliferação celular.

No processo de regeneração, a proliferação das células residuais é complementada pelo desenvolvimento de células maduras a partir de células-tronco. No Capítulo 1, apresentamos os principais tipos de células-tronco. Em adultos, as células-tronco mais importantes para a regeneração após lesões são as células-tronco teciduais. Essas células-tronco vivem em nichos especializados, e acredita-se que a lesão desencadeie sinais nesses locais, os quais ativam a proliferação e a diferenciação das células-tronco quiescentes em células maduras que irão repovoar o tecido lesado.

Mecanismos da Regeneração de Tecidos

A importância da regeneração na restituição dos tecidos lesados varia de acordo com os diferentes tipos de tecidos e com a gravidade da lesão.

- Nos tecidos lábeis, como os epitélios do trato intestinal e da pele, as células lesadas são rapidamente substituídas por meio da proliferação de células residuais e pela diferenciação de células-tronco, contanto que a membrana basal subjacente esteja intacta. Os fatores de crescimento envolvidos nesses processos ainda não estão definidos. A perda de hemácias é corrigida através da proliferação de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea e em outros tecidos, acionada por fatores de crescimento chamados fatores estimuladores de colônia (CSFs), os quais são produzidos em resposta ao número reduzido de hemácias.
- A regeneração dos tecidos pode ocorrer em órgãos parenquimatosos com populações de células estáveis, mas, à exceção do fígado, esse, em geral, é um processo limitado. O pâncreas, a suprarrenal, a tireoide e o pulmão apresentam certa capacidade regenerativa. A remoção cirúrgica de um rim produz uma resposta compensatória no rim remanescente, a qual consiste tanto em hipertrofia quanto em hiperplasia das células do ducto proximal. Os mecanismos que podem explicar essa resposta ainda não são compreendidos, mas provavelmente envolvem a produção local de fatores de crescimento e interação de células com a MEC. A extraordinária capacidade do fígado de se regenerar fez dele um modelo valioso para o estudo desse processo, conforme descrito a seguir.

A restauração da arquitetura normal dos tecidos pode ocorrer apenas se o tecido residual estiver estruturalmente intacto, ou após a ressecção cirúrgica parcial. Em contraste, se o tecido inteiro estiver lesado por uma infecção ou inflamação, a regeneração é incompleta, e se faz acompanhar de cicatriz. Por exemplo, a destruição extensa do fígado com o colapso da trama reticular, como ocorre no abscesso hepático, leva à formação de cicatrizes mesmo que as demais células tenham a capacidade de se regenerar.

Regeneração Hepática

O fígado humano tem uma capacidade notável de se regenerar, conforme demonstrado por seu crescimento após hepatectomia parcial, que pode ser realizada para a ressecção de um tumor ou no caso de um transplante hepático intervivos. A imagem mitológica da regeneração hepática é a do recrescimento do fígado de Prometeu, que, diariamente, era devorado por uma águia enviada por Zeus (como punição por ter roubado o segredo do fogo) e crescia novamente durante à noite. A realidade, embora menos dramática, ainda é bastante impressionante.

A regeneração do fígado acontece por meio de dois mecanismos importantes: proliferação dos hepatócitos remanescentes e repovoamento a partir das células progenitoras. A predominância do papel desempenhado por um mecanismo sobre o outro depende da natureza da lesão.

- **Proliferação dos hepatócitos após a hepatectomia parcial**. Nos humanos, a ressecção de até 90% do fígado pode ser corrigida pela proliferação dos hepatócitos residuais. Esse modelo clássico de regeneração de tecidos é usado experimentalmente para estudar o início e o controle do processo.

  A proliferação dos hepatócitos no fígado que está se regenerando é desencadeada por ações combinadas de citocinas e fatores de crescimento polipeptídicos. O processo ocorre em estádios distintos (Fig. 3-25). Na primeira fase, ou *priming*, citocinas como a IL-6 são produzidas principalmente pelas células de

Kupffer, e agem nos hepatócitos de modo a fazer com que as células parenquimatosas sejam capazes de receber e responder a sinais do fator de crescimento. Na segunda, ou fase do *fator de crescimento*, fatores de crescimento como o HGF e o TGF-α, produzidos por muitos tipos de células, agem nos hepatócitos iniciados, de modo a estimular o metabolismo celular e a entrada das células no ciclo celular. Como os hepatócitos são células quiescentes, levam várias horas para entrar no ciclo celular, progredir de G0 para G1 e alcançar a fase S de replicação do DNA. Praticamente todos os hepatócitos replicam-se durante a regeneração hepática após hepatectomia parcial. A onda de replicação dos hepatócitos é sincronizada e se faz acompanhar pela replicação de células não parenquimatosas (células de Kupffer, células endoteliais e células estreladas). Na fase de replicação dos hepatócitos, mais de setenta genes são ativados, incluindo genes que codificam os fatores de transcrição, reguladores do ciclo celular, reguladores de metabolismo energético e muitos outros. No final, na fase *terminal*, os hepatócitos retornam à quiescência. A natureza dos sinais de parada não é bem compreendida e provavelmente as citocinas antiproliferativas da família TGF-β estejam envolvidas.

FIGURA 3-25 Regeneração do fígado pela proliferação de hepatócitos. Após hepatectomia parcial, o fígado se regenera pela proliferação das células sobreviventes. O processo ocorre em estádios, incluindo o iniciador, seguido pela proliferação induzida por fatores de crescimento. Os principais sinais envolvidos nessas fases são mostrados. Uma vez que a massa hepática esteja restaurada, a proliferação cessa (não mostrado).

- **Regeneração do fígado a partir de células progenitoras**. Em situações nas quais a capacidade proliferativa dos hepatócitos é prejudicada, como na lesão ou na inflamação crônica hepática, as células progenitoras do fígado contribuem para o repovoamento. Em roedores, essas células progenitoras têm sido chamadas de *células ovais*, devido ao formato de seus núcleos. Algumas dessas células progenitoras residem em nichos especializados chamados *canais de Hering*, onde os canalículos biliares se conectam aos ductos biliares maiores. Os sinais que acionam a proliferação das células progenitoras e sua diferenciação em hepatócitos maduros são temas de uma investigação ativa.

Conceitos-chave

Reparo através de Regeneração

■ Os tecidos são classificados como lábeis, estáveis e permanentes, de acordo com a capacidade proliferativa de

suas células.

- Tecidos que se dividem continuamente (tecidos lábeis) contêm células-tronco que se diferenciam de modo a repor as células perdidas e manter a homeostase.
- A proliferação celular é controlada pelo ciclo celular e é estimulada por fatores de crescimento e interações entre as células e a matriz extracelular.
- A regeneração do fígado é um exemplo clássico de reparo através de regeneração. É desencadeada por citocinas e fatores de crescimento produzidos em resposta à perda de massa e à inflamação hepática. Em situações diferentes, a regeneração pode ocorrer por meio da proliferação de hepatócitos sobreviventes ou pelo repovoamento a partir de células progenitoras.

Reparo por Deposição de Tecido Conjuntivo

Se o reparo não puder ser alcançado somente pela regeneração, ocorre através da substituição das células lesadas por tecido conjuntivo, levando à formação de uma cicatriz, ou por meio de uma combinação da regeneração de algumas células residuais e formação de cicatriz. Conforme já discutido, pode ocorrer cicatrização quando a lesão tecidual for grave ou crônica, resultando em dano às células parenquimatosas, ao epitélio e também à estrutura de tecidos conjuntivos ou se as células que não se dividem forem lesadas. Ao contrário da regeneração, que envolve a restituição dos componentes teciduais, a formação de cicatriz é uma resposta que "remenda", ao invés de restaurar o tecido. O termo *cicatriz* é mais frequentemente associado à *cura de feridas* na pele, porém também é usado para descrever a substituição de células parenquimatosas em qualquer tecido por colágeno, como ocorre no coração após infarto do miocárdio.

Etapas na Formação de Cicatriz

O reparo por meio da deposição de tecido conjuntivo consiste em processos sequenciais que se seguem à lesão dos tecidos e à resposta inflamatória (Fig. 3-26):

FIGURA 3-26 Etapas do reparo por formação de cicatriz. A lesão de um tecido, como um músculo (que tem capacidade regenerativa limitada), primeiro induz a inflamação, que, por sua vez, remove as células mortas ou os microrganismos, se houver. Seguem-se a formação de tecido de granulação vascularizado e a deposição da matriz extracelular para formar a cicatriz.

- A **angiogênese** é a formação de novos vasos sanguíneos, que fornece os nutrientes e o oxigênio necessários ao processo de reparo. Os vasos recém-formados podem extravasar pelas junções interendoteliais incompletas, devido ao VEGF, fator de crescimento que aciona a angiogênese e aumenta a permeabilidade vascular. Esse extravasamento justifica, em parte, o edema que pode persistir nas feridas que estão em processo de cura, depois de a resposta inflamatória aguda ter sido resolvida.
- **Formação do Tecido de Granulação**. A migração e a proliferação de fibroblastos, bem como a deposição de tecido conjuntivo frouxo, junto com os vasos e leucócitos entremeados, formam o *tecido de granulação*. O termo

tecido de granulação deriva de sua aparência macroscópica rósea, macia e granular, conforme visto sob a crosta de uma ferida cutânea. Sua aparência histológica é caracterizada pela proliferação de fibroblastos e capilares novos e delicados de paredes finas (angiogênese), em uma matriz extracelular frouxa, geralmente com a mistura de células inflamatórias, principalmente macrófagos (Fig. 3-27*A*). Progressivamente, o tecido de granulação invade o local da lesão; a quantidade de tecido de granulação que é formado depende do tamanho do déficit no tecido criado pela ferida e da intensidade da inflamação.

FIGURA 3-27 **A**, Tecido de granulação mostrando numerosos vasos sanguíneos, edema e uma matriz extracelular frouxa contendo células inflamatórias ocasionais. O colágeno é corado em azul através da coloração do tricrômico; um mínimo de colágeno maduro pode ser visto nesse ponto. **B**, Coloração pelo tricrômico de uma cicatriz madura, mostrando colágeno denso, com poucos canais vasculares espalhados.

- **Remodelamento do Tecido Conjuntivo**. A maturação e a reorganização do tecido conjuntivo (remodelamento) produzem a *cicatriz* fibrosa estável. A quantidade de tecido conjuntivo aumenta no tecido de granulação, resultando, por fim, na formação de uma cicatriz (Fig. 3-27*B*), que pode remodelar-se ao longo do tempo.

Os macrófagos desempenham papel crucial no reparo, ao eliminar os agentes agressores e o tecido morto, ao fornecer fatores de crescimento para a proliferação de várias células e ao secretar citocinas que estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese e deposição de tecido conjuntivo. Os macrófagos envolvidos no reparo são predominantemente do tipo M2 (ativados alternativamente). Ainda não está claro como os macrófagos ativados classicamente, que dominam na fase de inflamação e estão envolvidos na eliminação dos microrganismos e tecidos mortos, são substituídos gradualmente por macrófagos ativados alternativamente, os quais servem para terminar a inflamação e induzir o reparo.

O reparo começa no prazo de 24 horas depois da lesão, através da migração de fibroblastos e do estímulo de proliferação fibroblástica e de células endoteliais. Do terceiro ao quinto dia, o tecido de granulação especializado, característico do reparo, já é evidente.

A seguir, descrevemos as etapas de formação do tecido de granulação e da cicatriz.

Angiogênese

A angiogênese é o processo de desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir dos vasos sanguíneos existentes. É fundamental no reparo em locais de lesão, no desenvolvimento de circulações colaterais nos locais de isquemia e por permitir que tumores aumentem em tamanho além das restrições de seu fornecimento sanguíneo original. Tem-se trabalhado bastante para entender os mecanismos que explicam a angiogênese e as terapias que estão sendo desenvolvidas, tanto para aumentar o processo (p. ex., melhorar o fluxo sanguíneo para um coração acometido por doença coronariana aterosclerótica) quanto para inibi-lo (inibir o crescimento tumoral ou bloquear o crescimento patológico dos vasos como na retinopatia diabética).

A angiogênese envolve o brotamento de novos vasos a partir dos existentes, consistindo nas seguintes etapas (Fig. 3-28):

FIGURA 3-28 Angiogênese. No reparo tecidual, a angiogênese ocorre principalmente pelo brotamento de novos vasos. As etapas do processo e os principais sinais envolvidos são ilustrados. O vaso recém-formado se reúne a outros vasos (não mostrados) para formar o novo leito vascular.

- Vasodilatação, em resposta ao óxido nítrico, e aumento de permeabilidade induzida pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).
- Separação de pericitos da superfície abluminal e quebra da membrana basal, de modo a permitir a formação de um broto vascular.
- Migração de células endoteliais em direção à área de lesão tecidual.
- Proliferação de células endoteliais logo atrás das células migratórias orientadoras ("de ponta").
- Remodelamento em tubos capilares.
- Recrutamento de células periendoteliais (pericitos para pequenos capilares e células musculares lisas para vasos

maiores) para formar o vaso maduro.
- Supressão da proliferação, com migração endotelial e deposição da membrana basal.

O processo de angiogênese envolve várias vias de sinalização, interações célula-célula, proteínas MEC e enzimas teciduais.

- **Fatores de crescimento**. *Fatores de crescimento endotelial vascular* (*VEGFs*), principalmente VEGF-A (Cap. 1), estimulam tanto a migração quanto a proliferação de células endoteliais, iniciando, dessa forma, o processo de brotamento capilar na angiogênese. Promovem vasodilatação ao estimular a produção de NO e contribuem para a formação da luz vascular. *Os fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs)*, principalmente o FGF-2, estimulam a proliferação de células endoteliais. Também promovem a migração de macrófagos e fibroblastos para a área de lesão, estimulando a migração das células epiteliais para recobrir feridas da epiderme. As *angiopoietinas 1 e 2* (*Ang 1 e Ang 2*) são fatores de crescimento que desempenham papel relevante na angiogênese e na maturação estrutural de vasos novos. Os vasos recém-formados precisam ser estabilizados pelo recrutamento de pericitos e de células musculares lisas, bem como pela deposição de tecido conjuntivo. A Ang1 interage com um receptor de tirosina-cinase nas células endoteliais, chamado Tie2. Os fatores de crescimento PDGF e TGF-β também participam do processo de estabilização: o PDGF recruta as células musculares lisas, enquanto o TGF-β inibe a proliferação e a migração endotelial, além de melhorar a produção de proteínas da MEC.
- **Sinalização *Notch***. Por meio de uma "conversa cruzada" com o VEGF, a via de sinalização *Notch* regula o brotamento e a formação de ramos de vasos novos e, dessa maneira, garante que os vasos neoformados tenham o espaçamento adequado para fornecer sangue, de forma efetiva, para o tecido que está sendo reparado.
- As **proteínas da MEC** participam do processo de brotamento de vasos na angiogênese, principalmente por meio das interações com os receptores de integrina nas células endoteliais, ao proporcionar suporte para o crescimento dos vasos.
- As **enzimas** na MEC, com destaque para as metaloproteinases de matriz (MMPs), degradam a MEC para permitir o remodelamento e a extensão do tubo vascular.

Deposição de Tecido Conjuntivo

A deposição de tecido conjuntivo ocorre em duas etapas: (1) migração e proliferação de fibroblastos para o local da lesão e (2) deposição das proteínas da MEC produzidas por essas células. Esses processos são orquestrados por citocinas e fatores de crescimento localmente produzidos, incluindo o PDGF, o FGF-2 e o TGF-β. As principais fontes desses fatores são as células inflamatórias, em especial os macrófagos ativados alternativamente (M2), que estão presentes nos locais de lesão no tecido de granulação. Os locais de inflamação também são ricos em mastócitos e, em um meio quimiotático apropriado, linfócitos também podem estar presentes. Cada um deles pode secretar citocinas e fatores de crescimento que contribuem para a proliferação e a ativação de fibroblastos.

***O fator de crescimento transformante-β (TGF-β)* é a citocina mais importante para a síntese e a deposição de proteínas do tecido conjuntivo**. É produzido pela maioria das células no tecido de granulação, incluindo os macrófagos ativados alternativamente. Os níveis de TGF-β nos tecidos não são primariamente regulados pela transcrição do gene, mas pela ativação pós-transcricional do TGF-β latente, pela taxa de secreção da molécula ativa e por fatores da MEC, com destaque para as integrinas, que aumentam ou diminuem a atividade do TGF-β. A atividade do TGF-β estimula a migração e a proliferação de fibroblastos, o aumento na síntese de colágeno e fibronectina, bem como a redução na degradação da MEC devido à inibição das metaloproteinases. O TGF-β está envolvido não somente na formação de cicatrizes pós-lesões, mas também no desenvolvimento de fibrose pulmonar, hepática e renal após inflamação crônica. O TGF-β também é uma citocina anti-inflamatória que serve para limitar e encerrar as respostas inflamatórias. Ele faz isso ao inibir a proliferação de linfócitos e a atividade de outros leucócitos.

À medida que o reparo prossegue, o número de fibroblastos e novos vasos proliferativos diminui; entretanto, progressivamente, os fibroblastos assumem um fenótipo mais sintético e, em consequência, há aumento na deposição de MEC. A síntese do colágeno, em particular, é primordial para o desenvolvimento de resistência no local de reparo da ferida. Conforme já descrito, a síntese de colágeno pelos fibroblastos tem início logo no começo do reparo das feridas (dias 3 a 5) e prossegue por várias semanas, dependendo do tamanho da ferida. No entanto, o acúmulo da rede de colágeno depende não apenas do aumento de síntese, mas também da diminuição da

degradação (ver adiante). Enfim, o tecido de granulação evolui para uma cicatriz composta principalmente de fibroblastos fusiformes e inativos, colágeno denso, fragmentos de tecido elástico e outros componentes da MEC (Fig. 3-27*B*). À medida que a cicatriz vai amadurecendo, ocorre diminuição vascular progressiva, que, por fim, transforma o tecido de granulação altamente vascularizado em uma cicatriz pálida, principalmente avascular. Alguns dos fibroblastos também adquirem características de células musculares lisas, incluindo a presença de filamentos de actina, sendo também chamados de miofibroblastos. Essas células contribuem para a contração da cicatriz ao longo do tempo.

Remodelamento do Tecido Conjuntivo

O resultado do processo de reparo é influenciado pelo equilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas da MEC. Após sua deposição, o tecido conjuntivo na cicatriz continua a ser modificado e remodelado. A degradação dos colágenos e de outros componentes da MEC é realizada por uma família de *metaloproteinases de matriz* (*MMPs*), assim chamadas porque dependem de íons de metal (p. ex., zinco) para sua atividade. As MMPs devem ser diferenciadas da elastase de neutrófilos, da catepsina G, da plasmina e de outras proteinases de serina que também podem degradar a MEC, mas que não são metaloenzimas. As MMPs incluem colagenases intersticiais, que clivam o colágeno fibrilar (MMP-1, -2 e -3); gelatinases (MMP-2 e 9), que degradam o colágeno amorfo e a fibronectina; e estromelisinas (MMP-3, -10, e -11), que degradam uma variedade de constituintes da MEC, incluindo proteoglicanos, laminina, fibronectina e colágeno amorfo.

As MMPs são produzidas por uma variedade de tipos celulares (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviais e algumas células epiteliais), e sua síntese e secreção são reguladas por fatores de crescimento, citocinas e outros agentes. A atividade das MMPs é controlada de maneira rígida. Elas são produzidas como precursores inativos (zimogênios) que devem primeiro ser ativados; isso é realizado pelas proteases (p. ex., plasmina) provavelmente encontradas nos locais de lesão. Além disso, as colagenases ativadas podem ser rapidamente inibidas pelos inibidores de metaloproteinases de tecidos específicos (TIMPs), produzidos pela maioria das células mesenquimais. Dessa forma, durante a formação de cicatriz, as MMPs são ativadas para remodelar a MEC depositada, e sua atividade é inibida pelas TIMPs.

Uma família de enzimas relacionadas às MMPs é chamada de ADAM (uma desintegrina e metaloproteinase). As ADAMs ficam ancoradas na membrana plasmática. Elas clivam e liberam domínios extracelulares de citocinas associadas às células e aos fatores de crescimento, tais como o TNF, TGF-β e os membros da família EGF.

Conceitos-chave

Reparo através da Formação de Cicatriz

- Os tecidos são reparados por meio da substituição com tecido conjuntivo e formação de cicatriz, se o tecido lesado não for capaz de se proliferar, ou se a estrutura de suporte estiver danificada e não puder auxiliar na regeneração.
- Os principais componentes do reparo do tecido conjuntivo são angiogênese, migração e proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno e remodelamento do tecido conjuntivo.
- O reparo através de tecido conjuntivo começa com a formação de tecido de granulação e termina com a deposição de tecido fibroso.
- Múltiplos fatores de crescimento estimulam a proliferação dos tipos celulares envolvidos no reparo.
- O TGF-β é um agente fibrogênico potente; a deposição de MEC depende do equilíbrio entre os agentes fibrogênicos, as metaloproteinases (MMPs) que digerem a MEC e os inibidores de tecidos de MMPs (TIMPs).

Fatores que Influenciam o Reparo Tecidual

O reparo tecidual pode ser alterado por uma variedade de influências, frequentemente reduzindo a qualidade ou a adequação do processo de reparo ativo. As variáveis que modificam o reparo podem ser extrínsecas (p. ex., infecção) ou intrínsecas ao tecido lesado, além de sistêmicas ou locais:

• A **infecção** é uma das causas mais importantes de demora no processo de reparo, prolongando a inflamação e,

potencialmente, aumentando a lesão tecidual local.

- O **diabetes** é uma doença metabólica que compromete o reparo tecidual por muitas razões (Cap. 24), e é uma das causas sistêmicas mais importantes de reparo anormal das feridas.
- O **estado nutricional** tem efeitos profundos no reparo; a deficiência de proteínas, por exemplo, e, particularmente, a carência de vitamina C inibem a síntese de colágeno e retardam o reparo.
- Os **glicocorticoides (esteroides)** têm efeitos anti-inflamatórios bem documentados, e sua administração pode resultar na fraqueza da cicatriz devido à inibição da produção de TGF-β e à diminuição de fibrose. Em alguns casos, entretanto, os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides são desejáveis. Por exemplo, em infecções da córnea, algumas vezes os glicocorticoides são receitados (junto com antibióticos) para reduzir a probabilidade de opacidade, que pode ocorrer por causa da deposição de colágeno.
- **Fatores mecânicos,** como aumento de pressão local ou torsão, que podem provocar separação ou deiscência das feridas.
- A **perfusão deficiente**, decorrente de arteriosclerose e diabetes, ou ainda de drenagem venosa obstruída (p. ex., veias varicosas), também prejudica o reparo.
- Os **corpos estranhos**, como fragmentos de aço, vidro ou até mesmo osso, impedem o reparo.
- **O tipo e a extensão da lesão tecidual** afetam o reparo subsequente. A completa restauração pode ocorrer apenas em tecidos compostos por células estáveis e lábeis; ainda assim, uma extensa lesão provavelmente resultará em regeneração tecidual incompleta e, pelo menos, em perda parcial de função. A lesão dos tecidos compostos por células permanentes deve, inevitavelmente, resultar em cicatrização com, no máximo, tentativas de compensação funcional pelos elementos viáveis remanescentes. Assim é o caso do reparo no infarto do miocárdio.
- O **local da lesão** e a caraterística do tecido no qual a lesão ocorre também são importantes. Por exemplo, a inflamação que surge em espaços teciduais (p. ex., pleural, peritoneal, nas cavidades sinoviais) desenvolve exsudatos extensos. O reparo subsequente pode ocorrer por meio da digestão do exsudato, iniciada pelas enzimas proteolíticas de leucócitos e pela reabsorção do exsudato liquefeito. A isso, chama-se *resolução* e, na ausência de necrose celular, a arquitetura normal dos tecidos é geralmente restaurada. Entretanto, nas situações de maior acúmulo, o exsudato evolui para organização: o tecido de granulação cresce dentro do exsudato e, por fim, forma-se uma cicatriz fibrosa.

Exemplos Clínicos Selecionados de Reparo de Tecidos e Fibrose

Até agora, discutimos os princípios gerais e os mecanismos de reparo por meio da regeneração e da formação de cicatriz. Nesta seção, descrevemos dois tipos clinicamente significativos de reparo: a cura das feridas na pele e a fibrose nos órgãos parenquimatosos lesados.

Cura de Feridas Cutâneas

Trata-se de um processo que envolve tanto a regeneração epitelial quanto a formação de cicatriz de tecido conjuntivo e, portanto, ilustra os princípios gerais que se aplicam no reparo de todos os tecidos.

Com base na natureza e no tamanho da ferida, diz-se que a cura dos ferimentos da pele ocorre por primeira ou segunda intenção.

Cura por Primeira Intenção

Quando a lesão envolve apenas a camada epitelial, o principal mecanismo de reparo é a regeneração epitelial, também chamada de *união primária* ou *cura por primeira intenção*. Um dos exemplos mais simples desse tipo de reparo de ferida é o reparo de uma incisão cirúrgica limpa não infectada e aproximada por suturas cirúrgicas (Fig. 3-29). A incisão causa apenas a interrupção focal da continuidade da membrana basal epitelial e a morte de poucas células epiteliais e das células do tecido conjuntivo. O reparo consiste em três processos conectados: *inflamação*, *proliferação* de células epiteliais e outras células, e *maturação* da cicatriz do tecido conjuntivo.

FIGURA 3-29 Etapas na cura de feridas através da primeira intenção (*esquerda*) e da segunda intenção (*direita*). Na última, observam-se grande quantidade de tecido de granulação e contração da ferida.

- A ferida provoca rápida ativação das vias de coagulação, resultando na formação de um coágulo sanguíneo na superfície da ferida (Cap. 4). Além das hemácias capturadas, o coágulo contém fibrina, fibronectina e componentes do complemento. O coágulo serve para deter o sangramento, funcionando como arcabouço para as células em migração, que são atraídas por fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas liberadas na área. A liberação de VEGF leva ao aumento da permeabilidade do vaso e ao edema. À medida que ocorre desidratação na superfície externa do coágulo, forma-se uma crosta que cobre a ferida.
- No prazo de 24 horas, os neutrófilos podem ser vistos na margem da incisão, migrando rumo ao coágulo de fibrina. Eles liberam enzimas proteolíticas que começam a limpar os resíduos. As células basais na borda do corte da epiderme começam a mostrar atividade mitótica acelerada. Dentro de 24 a 48 horas, as células epiteliais de ambos os lados já começaram a migrar e proliferar ao longo da derme, depositando componentes basais de membrana à medida que avançam. Então, juntam-se na linha média, abaixo da superfície da crosta, produzindo uma fina e contínua camada epitelial que fecha a ferida.
- No terceiro dia, os neutrófilos já foram amplamente substituídos pelos macrófagos e, progressivamente, o tecido de granulação invade o espaço da incisão. Conforme já discutido, os macrófagos são células-chave constituintes do reparo tecidual, removendo os resíduos extracelulares, a fibrina e outros materiais estranhos, além de

promover angiogênese e deposição de MEC. Agora, as fibras de colágeno são evidentes nas margens da incisão. A proliferação de células epiteliais continua, formando uma cobertura que se aproxima da espessura normal da epiderme.

- Por volta do quinto dia, a neovascularização alcança seu pico, à medida que o tecido de granulação vai preenchendo o espaço incisional. Esses vasos neoformados são permeáveis, permitindo a passagem de líquido e proteínas plasmáticas para o espaço extravascular. Portanto, o novo tecido de granulação está constantemente edemaciado. A migração de fibroblastos para o local da lesão é orientada por quimiocinas, TNF, PDGF, TGF-β e FGF. Sua subsequente proliferação é desencadeada por múltiplos fatores de crescimento, incluindo PDGF, EGF, TGF-β e FGF, e pelas citocinas IL-1 e TNF. Os macrófagos são as principais fontes desses fatores, embora outras células inflamatórias e as plaquetas também os produzam. Os fibroblastos produzem proteínas da MEC, e as fibrilas de colágeno tornam-se mais abundantes e começam a formar pontes na incisão. A epiderme recupera sua espessura natural à medida que a diferenciação de células de superfície vai produzindo uma arquitetura de epiderme madura, com a ceratinização da superfície.
- Durante a segunda semana, há acúmulo contínuo de colágeno e de proliferação de fibroblastos. O infiltrado de leucócitos, o edema e o aumento de vascularidade estão substancialmente diminuídos. O processo de "empalidecimento" tem início, alcançado pelo aumento de deposição de colágeno dentro da cicatriz da incisão e da regressão dos canais vasculares.
- Pelo fim do primeiro mês, a cicatriz compreende um tecido conjuntivo celular em grande parte desprovido de células inflamatórias, coberto por uma epiderme essencialmente normal. Entretanto, os apêndices cutâneos destruídos na linha da incisão desaparecem de forma permanente. A força de tensão da ferida aumenta com o tempo, conforme descrito adiante.

Cura por Segunda Intenção

Quando a perda de células ou tecidos é mais extensa, como ocorre em grandes feridas, abscessos, ulcerações e na necrose isquêmica (infarto) de órgãos parenquimatosos, o processo de reparo envolve uma combinação de regeneração e cicatrização. Na cura de feridas cutâneas por *segunda intenção*, também conhecida como cura pela *união secundária* (Figs. 3-29 e 3-30), a reação inflamatória é mais intensa, há desenvolvimento abundante de tecido de granulação, acúmulo de MEC e formação de uma grande cicatriz, além de uma contração da ferida pela ação de miofibroblastos.

FIGURA 3-30 Cura de úlceras cutâneas. **A**, Úlcera de pressão da pele, comumente encontrada em pacientes diabéticos. As lâminas histológicas mostram uma úlcera cutânea com grande espaço entre as bordas da lesão **(B)**, uma fina camada de reepitelização epidérmica e extensa formação de tecido de granulação na derme **(C)** e a contínua reepitelização da epiderme e contração da ferida **(D)**. (Cortesia de Z. Argenyi, MD, Universidade de Washington, Seattle, Wash.)

A cura secundária difere da cura primária em vários aspectos:

- Em feridas que causam grandes perdas de tecido, o coágulo de fibrina é maior e há mais exsudato e restos necróticos no local. A inflamação é mais intensa porque os grandes defeitos no tecido têm um volume maior de resíduos necróticos, exsudato e fibrina, os quais devem ser removidos. Em consequência, grandes defeitos têm maior potencial para a lesão secundária mediada por inflamação.
- Quantidades muito maiores de tecido de granulação são formadas. Defeitos maiores exigem um volume maior de tecido de granulação para preencher os espaços e proporcionar uma estrutura-base para a reepitelização tecidual. Em geral, maior volume de tecido de granulação resulta em uma massa maior de cicatriz tecidual.
- Inicialmente, é formada uma matriz provisória contendo fibrina, fibronectina plasmática e colágeno tipo III que, em aproximadamente 2 semanas, é substituída por uma matriz composta principalmente de colágeno tipo I. Finalmente, o arcabouço do tecido de granulação original é convertido em uma cicatriz avascular e pálida, composta de fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tecido elástico e outros componentes da MEC. Os apêndices cutâneos destruídos na linha da incisão desaparecem de forma permanente. A epiderme recupera sua espessura e arquitetura normais. No fim do primeiro mês, a cicatriz consiste em tecido conjuntivo acelular destituído de infiltrado inflamatório e está recoberta por epiderme intacta.
- A contração da ferida ocorre geralmente em feridas de grande superfície. A contração ajuda a fechar a ferida ao diminuir o espaço entre suas margens dérmicas e reduzir a área de superfície. Portanto, essa é uma característica importante na cura por união secundária. O passo inicial da contração da ferida envolve a formação, na borda da ferida, de uma rede de *miofibroblastos*, que são fibroblastos modificados exibindo muitas das características ultraestruturais e funcionais das células musculares contráteis. No intervalo de 6 semanas, os grandes defeitos cutâneos podem ser reduzidos a 5% e 10% de seu tamanho original, principalmente devido à contração.

Resistência da Ferida

Feridas cuidadosamente suturadas apresentam aproximadamente 70% da resistência da pele normal, em grande parte devido à fixação pelas suturas. Quando as suturas são removidas, geralmente após 1 semana, a força é de aproximadamente 10% da resistência da pele normal, porém isso aumenta rapidamente ao longo das próximas 4 semanas. A recuperação da resistência tênsil resulta do excesso da síntese de colágeno, que ultrapassa sua degradação durante os primeiros 2 meses e, posteriormente, de modificações estruturais nas fibras colágenas (ligação cruzada e aumento do tamanho das fibras), depois de a síntese de colágeno ter cessado. A resistência da ferida alcança aproximadamente 70% a 80% de sua normalidade dentro de três meses, mas, em geral, não melhora de forma significativa além desse ponto.

Fibrose em Órgãos Parenquimatosos

A deposição de colágeno faz parte do processo normal de cura de uma ferida. O termo *fibrose* é empregado quando ocorre deposição excessiva de colágeno e outros componentes da MEC em um tecido. Como já mencionado, os termos *cicatriz* e *fibrose* são usados indiferentemente, mas *fibrose* indica, com mais frequência, a deposição anormal de colágeno que ocorre em órgãos internos nas doenças crônicas. Os mecanismos básicos de fibrose são idênticos aos da formação de cicatriz na pele durante o reparo tecidual. A fibrose é um processo patológico induzido por estímulos lesivos persistentes, como infecções crônicas e reações imunológicas, tipicamente associado à perda tecidual (Fig. 3-31). Pode ser responsável pela disfunção significativa dos órgãos e até mesmo pela insuficiência.

FIGURA 3-31 Mecanismos da fibrose. Lesão persistente de tecido leva à inflamação crônica e à perda de arquitetura tecidual. As citocinas produzidas por macrófagos e outros leucócitos estimulam a migração e a proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, além da deposição de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular. O resultado final é a substituição do tecido normal por fibrose.

Conforme já assinalado, a principal citocina envolvida na fibrose é o TGF-β. Os mecanismos que levam à ativação do TGF-β não são conhecidos com precisão, mas a morte celular por necrose ou por apoptose e a produção de espécies reativas de oxigênio parecem ser importantes desencadeadores da ativação, independentemente do tecido. De modo semelhante, as células que produzem colágeno sob estímulo do TGF-β podem variar, dependendo do tecido. Na maioria dos órgãos, como nos pulmões e rins, os miofibroblastos constituem a principal fonte de colágeno, mas, na cirrose hepática, os maiores produtores de colágeno são as células estreladas.

Os distúrbios fibróticos incluem diversas doenças crônicas e debilitantes, como cirrose hepática, esclerose sistêmica (esclerodermia), doenças fibrosantes do pulmão (fibrose pulmonar idiopática, pneumoconioses e fibrose pulmonar induzida por radiação e por drogas), doença renal terminal e pericardite constritiva. Essas condições são discutidas nos capítulos apropriados em todo o livro. Devido ao imenso prejuízo funcional causado pela fibrose nessas condições, há grande interesse no desenvolvimento de drogas antifibróticas.

Anormalidades no Reparo de Tecidos

As complicações no reparo tecidual podem surgir a partir de anormalidades em qualquer um dos componentes básicos do processo, incluindo formação deficiente de cicatriz, formação excessiva de componentes do reparo e formação de contraturas.

- **A formação inadequada do tecido de granulação ou a formação de uma cicatriz podem levar a dois tipos de complicações: deiscência da ferida e ulceração**. A deiscência, ou ruptura de uma ferida, embora não seja comum, ocorre com mais frequência após cirurgia de abdome, por causa do aumento de pressão intra-abdominal. Vômitos, tosse ou íleo adinâmico (paralítico) podem produzir estresse mecânico sobre a ferida abdominal. As feridas podem ulcerar em consequência de uma vascularização inadequada durante a cura. Por exemplo, feridas nos membros inferiores de indivíduos com doença vascular periférica aterosclerótica costumam ulcerar (Cap. 11). Feridas que não cicatrizam também se formam em áreas com perda de sensibilidade. Essas úlceras neuropáticas são ocasionalmente observadas em pacientes com neuropatia periférica diabética (Caps. 24 e 27).
- **A formação excessiva dos componentes do processo de reparo pode dar origem a cicatrizes hipertróficas e queloides**. O acúmulo excessivo de colágeno pode produzir uma cicatriz saliente conhecida como *cicatriz hipertrófica*; se a cicatriz cresce além das margens da ferida original, sem regredir, é chamada de *queloide* (Fig. 3-32). A formação de queloide parece ser uma predisposição individual e, por motivos desconhecidos, essa anormalidade é um pouco mais comum em negros. Em geral, as cicatrizes hipertróficas se desenvolvem após lesões traumáticas ou térmicas que envolvem as camadas mais profundas da derme.

FIGURA 3-32 Queloide. **A**, Excesso de deposição de colágeno na pele formando uma cicatriz sobrelevada conhecida como queloide. **B**, Observe a deposição espessa de tecido conjuntivo na derme. (**A**, De Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatopathology. Filadélfia, WB Saunders, 1996, p. 219; **B**, Cortesia de Z. Argenyi, MD, Universidade de Washington, Seattle, Wash.)

- **Granulação exuberante** é outra anormalidade na cura de feridas, consistente na formação de quantidades excessivas de tecido de granulação, fazendo protrusão acima do nível da pele no entorno e bloqueando a reepitelização (esse processo, com muita frequência, é chamado de "carne esponjosa"). A granulação excessiva deve ser removida por cauterização ou por excisão cirúrgica, a fim de permitir a restauração da continuidade do epitélio. Por fim (e, felizmente, em casos raros), as cicatrizes incisionais ou lesões traumáticas podem ser acompanhadas de proliferação exuberante de fibroblastos e outros elementos do tecido conjuntivo, que, de fato, podem reincindir após a excisão. São chamadas de *desmoides* ou *fibromatoses agressivas* e situam-se na interface

entre as proliferações benignas e os tumores malignos (embora de baixo grau).

- A *contração* no tamanho de uma ferida constitui parte importante do processo normal de cicatrização. Um exagero desse processo origina a contratura e resulta em deformidades da ferida e dos tecidos circundantes. As contraturas são particularmente propensas a se desenvolver nas palmas das mãos, plantas dos pés e face anterior do tórax. As contraturas são comumente observadas após queimaduras graves e podem comprometer o movimento das articulações.

Conceitos-chave

Cura de Feridas Cutâneas e Aspectos Patológicos do ReparO

- As principais fases da cura de feridas cutâneas são inflamação, formação de tecido de granulação e remodelamento da MEC.
- As feridas cutâneas podem curar-se através da união primária (primeira intenção) ou da união secundária (intenção secundária); a cura secundária envolve cicatrização e contração das feridas mais extensas.
- A cura de feridas pode ser alterada por muitas condições, particularmente infecção e diabetes; tipo, volume e localização da lesão são fatores importantes que influenciam o processo de reparo.
- A produção excessiva de MEC pode causar queloides na pele.
- A estimulação persistente da síntese de colágeno nas doenças inflamatórias crônicas leva à fibrose do tecido, geralmente com grande perda tecidual e prejuízo funcional.

Leituras sugeridas

Mecanismos Gerais da Inflamação

Okin, D., Medzhitov, R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol*. 2012; 22:R733–R740. *[Interessante discussão conceitual sobre o equilíbrio entre o alto custo e os benefícios potenciais da resposta inflamatória, e como esse equilíbrio pode ser perturbado pelas mudanças ambientais, levando em conta a associação entre inflamação e muitas das doenças do mundo moderno.]*

Rock, K. L., Latz, E., Ontiveros, F., et al. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol*. 2010; 28:321–342. *[Excelente discussão sobre como o sistema imunológico reconhece as células necróticas e outros agentes nocivos não infecciosos.]*

Takeuchi, O., Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140:805. *[Excelente visão geral dos receptores Toll-like e de outras famílias de receptores reconhecíveis por padrões, e suas funções na defesa do hospedeiro e inflamação.]*

Inflamação Aguda: Reações Vasculares

Alitalo, K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med*. 2011; 17:1.371–80. *[Excelente revisão da biologia celular dos vasos linfáticos, suas funções nas reações imunológicas e inflamatórias, bem como nas doenças inflamatórias, neoplásicas e outras.]*

Vestweber, D. Relevance of endothelial junctions in leukocyte extravasation and vascular permeability. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1257:184–192. *[Uma boa revisão dos processos básicos de permeabilidade vascular e de como as junções interendoteliais são reguladas.]*

Inflamação Aguda: Papel dos Leucócitos

Amulic, B., Cazalet, C., Hayes, G. L., et al. Neutrophil Function: From Mechanisms to Disease. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:459–489. *[Excelente revisão excelente sobre os neutrófilos — seu recrutamento, ativação, funções na eliminação de micróbio e interações com outras células do sistema imunológico.]*

Flannagan, R. S., Jaumouillé, V., Grinstein, S. The Cell Biology of Phagocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2012; 7:61–98. *[Discussão moderna dos receptores envolvidos na fagocitose, o controle molecular do processo e a biologia e as funções dos fagossomos.]*

Kolaczkowska, E., Kubes, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:159–175. *[Excelente revisão sobre geração, recrutamento, funções e destinos de neutrófilos, bem como suas funções nos diferentes tipos de reação inflamatória.]*

Muller, W. A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6:323. *[Atenciosa revisão atenciosa dos mecanismos por meio dos quais os leucócitos atravessam o endotélio.]*

Papayannapoulos, V., Zychlinsky, A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*. 2009; 30:513. *[Revisão de um mecanismo recém-descoberto por meio do qual os neutrófilos destroem os micróbios.]*

Schmidt, S., Moser, M., Sperandio, M. The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Mol Immunol*. 2013; 55:49–58. *[Revisão dos mecanismos de recrutamento dos leucócitos e as deficiências de adesão a eles.]*

Williams, M. R., Azcutia, V., Newton, G., et al. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol*. 2011; 32:461–469. *[Revisão dos estímulos para a migração dos leucócitos ao longo dos vasos sanguíneos e as vias de sinalização ativadas nos leucócitos em resposta a esses estímulos.]*

Mediadores da Inflamação

Andersson, U., Tracey, K. J. Neural reflexes in inflammation and immunity. *J Exp Med*. 2012; 209:1.057–68. *[Cuidadosa revisão que explora os mecanismos por meio dos quais os reflexos neurais podem influenciar as reações inflamatórias.]*

Charo, I. F., Ransohoff, R. M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006; 354:610. *[Visão geral da função das quimiocinas na inflamação.]*

Di Gennaro, A., Haeggström, J. Z. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv Immunol*. 2012; 116:51–92. *[Revisão completa sobre a bioquímica dos leucotrienos e seus receptores, e as respectivas funções desses mediadores em várias doenças.]*

Gabay, C., Lamacchia, C., Palmer, G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:232. *[Excelente revisão da biologia da IL-1 e do alvo terapêutico dessa citocina nas doenças inflamatórias.]*

Keystone, E. C., Ware, C. F. Tumor necrosis factor and anti-tumor necrosis factor therapies. *J Rheumatol Suppl*. 2010; 85:27–39. *[Excelente revisão sobre o TNF e seus receptores, bem como do desenvolvimento e da eficácia clínica dos inibidores do TNF.]*

Khanapure, S. P., Garvey, D. S., Janero, D. R., et al. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem*. 2000; 7:311. *[Resumo das propriedades dessa importante classe de mediadores inflamatórios.]*

Nathan, C., Cunningham-Bussel, A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:349–361. *[Excelente e moderna revisão sobre produção, catabolismo, alvos e ações das espécies reativas a oxigênio, bem como suas respectivas funções na inflamação.]*

Ricklin, D., Lambris, J. D. Complement in immune and inflammatory disorders. *J Immunol*. 2013; 190:3.831–8. [3.839-47]. *[Dois artigos complementares entre si sobre a bioquímica e a biologia do sistema complemento, e o desenvolvimento dos agentes terapêuticos para a atividade pós-complemento na doença.]*

Zlotnik, A., Yoshie, O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*. 2012; 36:705–716. *[Excelente atualização da classificação, funções e relevância clínica das quimiocinas e seus receptores.]*

Inflamação crônica: Papel dos Macrófagos e de Outras Células

Caielli, S., Banchereau, J., Pascual, V. Neutrophils come of age in chronic inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24:671–677. *[Discussão acerca do papel subestimado dos neutrófilos nos distúrbios caracterizados pela inflamação crônica.]*

Nagy, J. A., Dvorak, A. M., Dvorak, H. F. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2007; 2:251. *[Revisão da família VEGF de fatores de crescimento e seu papel na angiogênese no câncer, na inflamação e em vários estados de doenças.]*

Nathan, C., Ding, A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010; 140:871. *[Discussão acerca das anormalidades que levam à inflamação crônica.]*

Sica, A., Mantovani, A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012; 122:787–795. *[Excelente revisão das subpopulações de macrófagos, sua geração e suas funções na inflamação, infecções, câncer e distúrbios metabólicos.]*

Sepse

Aziz, M., Jacob, A., Yang, W. L., et al. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2013; 93:329–342. *[Revisão completa das funções das citocinas e de outros medialmente no desenvolvimento e na resolução da síndrome de resposta inflamatória sistêmica.]*

Stearns-Kurosawa, D. J., Osuchowski, M. F., Valentine, C., et al. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6:19–48. *[Revisão excelente sobre a patogênese da sepse, destacando as células envolvidas, a importância da morte celular, os elos entre inflamação e coagulação, a utilidade dos biomarcadores e as respectivas abordagens terapêuticas.]*

Reparo de Tecidos: Regeneração e Fibrose

Daley, G. Q. The promise and perils of stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell*. 2012; 10:740–749. *[Excelente resumo dos desafios no desenvolvimento de terapias baseadas em células-tronco, bem como o potencial desses tratamentos.]*

Friedman, S. L., Sheppard, D., Duffield, J. S., et al. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*. 2013; 5:167sr1. *[Excelente revisão dos conceitos atuais da patogênese da fibrose, enfatizando o papel das diferentes populações de células e da matriz extracelular, bem como o potencial para traduzir o conhecimento básico no desenvolvimento de novas terapias.]*

Grompe, M. Tissue stem cells: new tools and functional diversity. *Cell Stem Cell*. 2012; 10:685–689. *[Breve visão-geral das propriedades e da identificação das células-tronco nos diferentes tecidos.]*

Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., et al. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008; 453:314–321. *[Cuidadosa discussão acerca dos mecanismos de reparo após o dano aos tecidos em mamíferos.]*

Hernandez-Gea, V., Friedman, S. L. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6:425–456. *[Discussão completa dos mecanismos da fibrose no fígado, enfatizando o papel das diferentes células e proteínas matriciais e o controle molecular do processo.]*

Hubmacher, D., Apte, S. S. The biology of the extracellular matrix: novel insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25:65–70. *[Breve revisão das propriedades estruturais e bioquímicas da MEC.]*

Klingberg, F., Hinz, B., White, E. S. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *J Pathol*. 2013; 229:298–309. *[Excelente revisão acerca das propriedades dos miofibroblastos e proteínas MEC, bem como suas funções no reparo de tecidos e fibrose.]*

Mantovani, A., Biswas, S. K., Galdiero, M. R., et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013; 229:176–185. *[Excelente revisão comparando os subconjuntos de macrófagos e o papel dessas células na resolução da inflamação e no reparo de tecidos.]*

Murawala, P., Tanaka, E. M., Currie, J. D. Regeneration: the ultimate example of wound healing. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; 23:954–962. *[Cuidadosa discussão acerca do processo de regeneração em anfíbios e como e por que esse processo é diferente nos mamíferos.]*

Novak, M. L., Koh, T. J. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol*. 2013; 93:875–881. *[Análise sobre os fenótipos de macrófagos e como estes mudam durante a inflamação e também sobre o reparo de tecidos, enfatizando o conceito de que esses fenótipos são plásticos e dinâmicos e podem não representar linhagens comprometidas.]*

Okita, K., Yamanaka, S. Induced pluripotent stem cells: opportunities and challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366:2.198–207. *[Análise sobre a surpreendente tecnologia de geração de células iPS para a medicina regenerativa.]*

Page-McCaw, A., Ewald, A. J., Werb, Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8:221. *[Análise da função das enzimas modificadoras de matrizes no reparo de tecidos.]*

Van Dyken, S. J., Locksley, R. M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31:317–343. *[Excelente revisão sobre a geração e as funções dos macrófagos ativados de maneira alternativa.]*

Wick, G., Grundtman, C., Mayerl, C., et al. The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31:107–135. *[Excelente revisão sobre o papel do sistema imunológico na fibrose durante o reparo de células e nas doenças crônicas, incluindo distúrbios autoimunes, distúrbios fibróticos de diferentes órgãos e câncer.]*

Wynn, T. A., Ramalingam, T. R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012; 18:1.028–40. *[Excelente revisão sobre os mecanismos da fibrose dos tecidos e as estratégias terapêuticas antifibróticas em curso.]*

CAPÍTULO 4

Distúrbios Hemodinâmicos, Doença Tromboembólica e Choque*

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

As doenças cardiovasculares são a causa mais importante de morbidade e mortalidade na sociedade ocidental. Em 2008, estimou-se que 83 milhões de pessoas nos Estados Unidos sofreram de uma ou mais formas de doença cardiovascular, que contabilizaram 35% a 40% das causas de óbito. Essas doenças afetaram primeiramente um dos três principais componentes do sistema cardiovascular: o coração, os vasos sanguíneos e o sangue propriamente dito, que é composto por água, sais, uma ampla variedade de proteínas, elementos que regulam a hemostasia (fatores de coagulação e plaquetas) e outros elementos figurados constituintes (hemácias e leucócitos). Por simplificação, as doenças que afetam cada componente do sistema cardiovascular serão consideradas separadamente, reconhecendo-se que os distúrbios que afetam um componente frequentemente provocam adaptações e anormalidades envolvendo os outros componentes. Aqui vamos dar ênfase aos distúrbios hemodinâmicos (edemas, efusões, hiperemias e choque), fornecer uma visão geral dos distúrbios de sangramento e coagulação anormais (trombose) e discutir as várias formas de embolia. As doenças que afetam primariamente os vasos sanguíneos e o coração serão discutidas nos Capítulos 11 e 12, respectivamente, enquanto as doenças hemorrágicas serão apresentadas detalhadamente no Capítulo 14.

Edemas e Efusões

Os distúrbios que afetam as funções cardiovascular, renal ou hepática geralmente são marcados pelo acúmulo de líquido nos tecidos (edemas) ou nas cavidades corporais fechadas (efusões). Sob circunstâncias normais, a tendência da pressão hidrostática vascular empurrar água e sais de dentro dos capilares para o espaço intersticial é praticamente balanceada pela tendência de a pressão coloido-osmótica plasmática puxar água e sais de volta para o leito venoso. Ocorre, habitualmente, um pequeno espalhamento de líquido no interstício, mas ele é drenado pelos vasos linfáticos e retorna, no final, para a corrente sanguínea através do ducto torácico, mantendo os tecidos "secos" (Fig. 4-1). **A pressão hidrostática elevada ou a pressão coloido-osmótica diminuída rompe esse balanço e resulta no aumento da saída de líquido dos vasos**. Se a taxa da saída de líquido exceder a capacidade de drenagem linfática, o líquido se acumulará. Nos tecidos, isso resulta em *edema*, e, se uma superfície serosa estiver envolvida, o líquido pode se acumular dentro da cavidade serosa do corpo resultando em uma *efusão*.[1] Líquidos de edema e efusões podem ser *inflamatórios* ou *não inflamatórios* (Tabela 4-1). Edemas e efusões relacionados a inflamações (exsudatos) são discutidos com mais detalhes no Capítulo 3. Esses *exsudatos,* líquidos ricos em proteína, se acumulam devido ao aumento da permeabilidade vascular causada por mediadores inflamatórios. Habitualmente, os edemas associados à inflamação são localizados em um tecido ou em suas vizinhanças, mas em estados de inflamação sistêmica, como na sepse, que produzem lesão e disfunção endotelial generalizada, edema generalizado pode aparecer, geralmente com consequências graves (ver adiante). Em contraste, edemas e efusões não inflamatórios são líquidos pobres em proteínas chamados *transudatos.* Edemas e efusões não inflamatórios são comuns em muitas doenças, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, doenças renais e desnutrição grave (Fig. 4-2). Agora, vamos discutir as várias causas do edema.

Tabela 4-1

Categorias Fisiopatológicas do Edema
Aumento da Pressão Hidrostática
Retorno Venoso Deficiente
Insuficiência cardíaca congestiva
Pericardite constritiva
Ascite (cirrose hepática)
Obstrução venosa ou compressão
Trombose
Pressão externa (p. ex., massa)

Inatividade das extremidades inferiores em posição vertical prolongada
Dilatação Arteriolar
Calor
Desregulação neuro-humoral
Redução da Pressão Osmótica Plasmática (Hipoproteinemia)
Glomerulopatias perdedoras de proteína (síndrome nefrótica)
Cirrose hepática (ascite)
Desnutrição
Gastroenteropatias perdedoras de proteína
Obstrução Linfática
Inflamatória
Neoplásica
Pós-cirúrgica
Pós-irradiação
Retenção de Sódio
Ingestão excessiva de sal na presença de insuficiência renal
Reabsorção tubular aumentada de sódio
Hipoperfusão renal
Aumento da secreção de renina-angiotensina-aldosterona
Inflamação
Inflamação aguda
Inflamação crônica
Angiogênese

Modificada de Leaf A, Cotran RS. Renal pathophysiology, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146.

FIGURA 4-1 Fatores que influenciam o movimento de líquidos através das paredes capilares. Normalmente, as forças hidrostática e osmótica estão equilibradas, então há pouco resíduo da saída de líquido dos vasos. Muitos distúrbios patológicos diferentes (Tabela 4-1) estão associados ao aumento da pressão hidrostática capilar ou à diminuição da pressão osmótica plasmática, o que provoca o extravasamento de líquido nos tecidos. Os vasos linfáticos removem uma grande parte desse excesso de líquido, mas se a capacidade da drenagem linfática for excedida, resulta em edema tecidual.

FIGURA 4-2 Mecanismos do edema sistêmico em insuficiência cardíaca, insuficiência renal, desnutrição, insuficiência hepática e síndrome nefrótica.

Aumento da Pressão Hidrostática

O aumento na pressão hidrostática é causado, principalmente, por disfunções que impedem o retorno venoso. Se a obstrução for localizada (p. ex., trombose venosa profunda [TVP] em uma extremidade inferior), então o edema resultante estará limitado à parte afetada. Já as condições que levam ao aumento sistêmico da pressão venosa (p. ex., *insuficiência cardíaca congestiva*, Cap. 12) estão compreensivamente associadas com edemas mais generalizados.

Redução da Pressão Osmótica Plasmática

Sob circunstâncias normais, a albumina é responsável por quase a metade da proteína total de plasma; conclui-se que as condições que levam à síntese inadequada ou ao aumento da perda da albumina da circulação são causas comuns da redução da pressão oncótica do plasma. A redução na síntese de albumina ocorre principalmente na doença hepática grave (p. ex., cirrose em estágio final; Cap. 18) e na desnutrição proteica (Cap. 9). Uma causa importante da perda de albumina é a *síndrome nefrótica* (Cap. 20), em que a albumina é perdida na urina através de capilares glomerulares com permeabilidade anormal. Independentemente da causa, a pressão oncótica plasmática reduzida leva, de forma gradativa, a edema, redução do volume intravascular, hipoperfusão renal e hiperaldosteronismo secundário. A subsequente retenção de sal e água pelos rins não apenas falha na correção do *deficit* de volume plasmático, como também exacerba o edema por causa da persistência do defeito primário (nível de proteína plasmática baixo).

Retenção de Sódio e Água

O aumento da retenção de sal, associado obrigatoriamente à retenção de água, provoca tanto o aumento da pressão hidrostática (devido à expansão de volume líquido intravascular) quanto a diminuição da pressão coloido-osmótica vascular (devido à diluição). A retenção de sal ocorre sempre que a função renal está comprometida, como nos distúrbios primários do rim e nos distúrbios cardiovasculares que diminuem a perfusão renal. Uma das mais importantes causas de hipoperfusão renal é a insuficiência cardíaca congestiva, que (como a hipoproteinemia) resulta na ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona. No início da insuficiência

cardíaca, essa resposta é benéfica, uma vez que a retenção de sódio e água e outras adaptações, incluindo o aumento do tônus vascular e níveis elevados de hormônio antidiurético, aumentam o débito cardíaco e restauram a perfusão renal normal. Contudo, conforme a insuficiência cardíaca piora e o débito cardíaco diminui, o líquido retido apenas aumenta a pressão hidrostática, resultando em edemas e efusões.

Obstrução Linfática

Traumas, fibroses, tumores invasivos e agentes infecciosos podem romper vasos linfáticos e bloquear a eliminação de líquido intersticial, resultando em *linfedema* na parte afetada do corpo. Um exemplo importante pode ser visto na *filariose* parasitária, em que o organismo induz a fibrose obstrutiva dos canais linfáticos e linfonodos. Isso pode resultar em edema da genitália externa e dos membros inferiores, que ficam tão espessos que recebem o nome de *elefantíase.* O edema grave das extremidades superiores também pode complicar a remoção cirúrgica e/ou a irradiação da mama e dos linfonodos axilares associados em pacientes com câncer de mama.

Morfologia

O edema é facilmente reconhecido macroscopicamente; microscopicamente, apresenta-se como clareamento e separação da matriz extracelular e uma discreta tumefação celular. Ainda que qualquer órgão ou tecido possa estar envolvido, o edema é mais comumente observado nos tecidos subcutâneos, nos pulmões e no cérebro. O **edema subcutâneo** pode ser difuso ou pode ser mais evidente em regiões com pressão hidrostática elevada. Sua distribuição geralmente é influenciada pela gravidade (p. ex., aparece nas pernas quando em pé e no sacro quando deitado), recebendo o termo de **edema gravitacional**. A pressão digital sobre o tecido subcutâneo muito edemaciado desloca o líquido intersticial e deixa uma depressão, um sinal chamado de **edema com cacifo**.

Edemas resultantes da **disfunção renal** geralmente aparecem, primeiramente, nas partes do corpo com tecidos conjuntivos frouxos, tais como as pálpebras; assim, **edema periorbital** é um achado característico em doenças renais graves. No **edema pulmonar**, os pulmões apresentam duas a três vezes o seu peso normal e a superfície de secção revela um líquido espumoso, sanguinolento, representando uma mistura de ar, líquido de edema e hemácias extravasadas. O **edema cerebral** pode ser localizado ou generalizado, dependendo da natureza e extensão da lesão ou processo patológico. O cérebro edemaciado apresenta sulcos estreitados e circunvoluções alargadas e achatadas, pois são comprimidos pelo crânio inflexível (Cap. 28).

As efusões envolvendo a cavidade pleural (**hidrotórax ou derrame pleural**), a cavidade pericárdica (**hidropericárdio ou derrame pericárdico**) ou a cavidade peritonial (**hidroperitônio ou ascite**) são comuns em uma ampla gama de condições clínicas. Efusões transudativas são tipicamente pobres em proteínas, translúcidas e com cor de palha; uma exceção são efusões peritoneais causadas pelo bloqueio linfático (efusão quilosa), que podem ser leitosas devido à presença de lipídios absorvidos pelo intestino. Em contraste, as efusões exsudativas são ricas em proteínas e geralmente turvas devido à presença de leucócitos.

Aspectos Clínicos

As consequências de um edema variam de uma condição meramente desagradável até uma rapidamente fatal. O *edema subcutâneo* é importante principalmente porque sinaliza uma possível doença cardíaca ou renal de base; no entanto, quando significativo, também pode prejudicar a cura de feridas ou a eliminação de infecções. O *edema pulmonar* é um problema clínico comum que é mais frequentemente observado no cenário da insuficiência ventricular esquerda, podendo ocorrer também na insuficiência renal, na síndrome da angústia respiratória aguda (Cap. 15) e na inflamação ou infecção pulmonar. No edema pulmonar, não só o acúmulo de líquido em torno dos capilares nos septos alveolares impede a difusão de oxigênio, como também o líquido de edema ocupando os espaços alveolares cria um ambiente favorável à infecção bacteriana. *Efusões pleurais* geralmente acompanham os edemas pulmonares e podem, assim, comprometer a troca de gases por comprimir a parênquima pulmonar adjacente. As *efusões peritoniais (ascite)*, mais comumente resultantes de hipertensão portal, são propensas à contaminação por bactérias, levando a infecções graves, e às vezes fatais. O *edema cerebral* apresenta risco de morte; quando grave, a substância cerebral pode *herniar* (ser expulsa) através do forame

magno ou comprimir o suprimento vascular do tronco encefálico. Qualquer uma dessas condições pode lesionar os centros bulbares e levar ao óbito (Cap. 28).

Conceitos-chave

Edema

O edema é o resultado da saída de líquido dos vasos sanguíneos para dentro do espaço intersticial; o líquido pode ser pobre em proteínas (*transudato*) ou rico em proteínas (*exsudato*).

O edema pode ser causado por:

- Aumento da pressão hidrostática (p. ex., insuficiência cardíaca)
- Diminuição da pressão coloido-osmótica pela redução da albumina plasmática, devido à diminuição da síntese (p. ex., doença hepática, desnutrição proteica) ou ao aumento da perda (p. ex., síndrome nefrótica)
- Aumento da permeabilidade vascular (p. ex., inflamação), que geralmente é localizado, mas pode ocorrer em todo o corpo em estados inflamatórios sistêmicos graves, como a sepse
- Obstrução linfática (p. ex., infecção ou neoplasia)
- Retenção de sódio e água (p. ex., insuficiência renal)

Hiperemia e Congestão

A hiperemia e a congestão decorrem do aumento do volume sanguíneo dentro dos tecidos, mas têm mecanismos subjacentes e consequências diferentes. A *hiperemia* é um processo ativo resultante da dilatação arteriolar (p. ex., como no músculo esquelético durante o exercício ou em locais de inflamação), levando a um aumento do fluxo sanguíneo. Os tecidos afetados tornam-se vermelhos (*eritema*) devido ao aumento no fornecimento de sangue oxigenado. A *congestão* é um processo passivo resultante da redução do efluxo sanguíneo de um tecido. Ela pode ser sistêmica, como na insuficiência cardíaca, ou localizada, como em uma obstrução venosa isolada.[2]

A congestão leva frequentemente ao edema, como resultado do aumento da pressão hidrostática que provoca. Na *congestão crônica* de longa duração, a hipoxia crônica associada pode resultar em lesão tecidual isquêmica e cicatrização. A ruptura dos capilares na congestão crônica dos tecidos pode, também, causar pequenos focos hemorrágicos com subsequente catabolismo das hemácias extravasadas, o que pode resultar em grupamentos "denunciadores" residuais de macrófagos carregados de hemossiderina.

Morfologia

Os tecidos congestos apresentam uma cor que varia do vermelho-escuro ao azul (*cianose*) devido à estase das hemácias e à presença de hemoglobina desoxigenada. Microscopicamente, a **congestão pulmonar aguda** apresenta capilares alveolares distendidos, edema septal alveolar e hemorragia intra-alveolar focal. Na **congestão pulmonar crônica**, que é causada geralmente por insuficiência cardíaca congestiva, os septos estão mais espessos e fibróticos e os alvéolos comumente contêm vários macrófagos carregados de hemossiderina, chamados de **células da insuficiência cardíaca**. Na **congestão hepática aguda**, a veia centrolobular e os sinusoides estão distendidos. Como a área centrolobular está na extremidade distal do fornecimento de sangue hepático, os hepatócitos centrolobulares podem sofrer necrose isquêmica, enquanto os hepatócitos periportais (mais bem oxigenados por causa da proximidade com as arteríolas hepáticas) podem desenvolver apenas esteatose. Na **congestão hepática crônica**, as regiões centrolobulares apresentam macroscopicamente uma cor vermelho-acastanhada e estão levemente deprimidas (devido à morte celular), destacando-se das zonas circunjacentes do fígado não congesto de cor amarelo-acastanhada (**fígado em noz-moscada**) (Fig. 4-3*A*). Microscopicamente, observam-se hemorragia centrolobular, macrófagos carregados de hemossiderina e vários graus de perda de hepatócitos e necrose (Fig. 4-3*B*).

FIGURA 4-3 Fígado com congestão passiva crônica e necrose hemorrágica. **A,** As áreas centrais (centrolobulares) são vermelhas e levemente deprimidas quando comparadas com o parênquima viável ao redor, amarelo-acastanhado, formando o padrão de "fígado em noz-moscada" (assim chamado pois lembra a superfície de corte de uma noz-moscada). **B,** Necrose centrolobular com hepatócitos degenerados e hemorragia. (Cortesia do Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, Fla.)

Hemostasia, Distúrbios Hemorrágicos e Trombose

A *hemostasia* pode ser definida simplesmente como o processo em que o sangue coagula em todos os locais de lesão vascular. Ela é essencial para a vida e está desregulada em uma ampla gama de distúrbios, que podem ser divididos em dois grupos. Nos *distúrbios hemorrágicos*, caracterizados pelo sangramento excessivo, os mecanismos hemostáticos ou estão embotados, ou são insuficientes para prevenir a perda anormal de sangue. Em contraste, nos *distúrbios trombóticos*, os coágulos de sangue (chamados comumente de *trombos*) formam-se dentro dos vasos sanguíneos intactos ou dentro das câmaras cardíacas. Conforme discutido nos Capítulos 11 e 12, a trombose tem um papel fundamental nas formas mais comuns e clinicamente importantes das doenças cardiovasculares.[3]

Embora útil, deve-se reconhecer que essa divisão entre disfunções hemorrágicas e trombóticas às vezes falha, no sentido de que a ativação generalizada da coagulação ocasionalmente produz, paradoxalmente, sangramento devido ao consumo dos fatores da coagulação, como na *coagulação intravascular disseminada* (*CID*). Para contextualizar o entendimento dos distúrbios hemorrágicos e trombóticos, esta discussão começa com a hemostasia normal, focando na contribuição das plaquetas, fatores da coagulação e endotélio.

Hemostasia

A hemostasia é um processo precisamente orquestrado, envolvendo as plaquetas, os fatores da coagulação e o endotélio, que ocorre no local da lesão vascular e culmina na formação do tampão fibrinoplaquetário, que serve para prevenir ou limitar a extensão do sangramento. A sequência geral dos eventos que levam à hemostasia no local da lesão vascular é demonstrada na Figura 4-4.

A. VASOCONSTRIÇÃO

Endotélio
Membrana basal
Músculo liso arteriolar
Sítio da lesão
Liberação de endotelina causa vasoconstrição
Vasoconstrição reflexa
MEC (colágeno)

B. HEMOSTASIA PRIMÁRIA

② Mudança de forma
① Adesão plaquetária
③ Liberação dos grânulos (ADP, TxA_2)
④ Recrutamento
Agregação (tampão hemostático) ⑤
vWF
Endotélio
Membrana basal
Colágeno

C. HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

② Expressão do complexo de fosfolipídios
① Fator tecidual
③ Ativação da trombina
④ Polimerização da fibrina
Fator tecidual ①
Fibrina

D. TROMBO E EVENTOS ANTITROMBÓTICOS

Liberação de:
• t-PA (fibrinólise)
• Trombomodulina (bloqueia a cascata da coagulação)
Neutrófilo capturado
Hemácias capturadas
Polimerização da fibrina

FIGURA 4-4 Hemostasia normal. **A**, Após lesão vascular, fatores neuro-humorais locais induzem uma vasoconstrição transitória. **B**, As plaquetas se ligam através dos receptores de glicoproteína Ib (GpIb) com o fator de von Willebrand (vWF) na matriz extracelular exposta (MEC) e são ativadas, sofrendo uma alteração na sua forma e liberação do conteúdo dos seus grânulos. A liberação de difosfato de adenosina (ADP) e tromboxano A_2 (TxA_2) induz uma agregação plaquetária adicional através do receptor plaquetário GpIIb-IIIa que se liga ao fibrinogênio, formando o tampão hemostático *primário*. **C**, A ativação local da cascata da coagulação (envolvendo o fator tecidual e fosfolipídios plaquetários) resulta na polimerização da fibrina, "cimentando" as plaquetas em um tampão hemostático *secundário* definitivo. **D**, Mecanismos contrarregulatórios, mediados pelo ativador do plasminogênio tecidual (t-PA, um produto fibrinolítico) e trombomodulina, restringem o processo hemostático ao sítio da lesão.

• A *vasoconstrição arteriolar* ocorre imediatamente e reduz notoriamente o fluxo sanguíneo na área lesionada (Fig.

4-4*A*). Ela é mediada por mecanismos reflexos neurogênicos e incrementada pela secreção local de fatores como a *endotelina*, um potente vasoconstritor derivado do endotélio. O efeito é, contudo, transitório, e o sangramento poderia prosseguir se não houvesse a ativação das plaquetas e dos fatores da coagulação.

- *Hemostasia primária*: *a formação do tampão plaquetário*. A descontinuidade do endotélio expõe o fator de von Willebrand (vWF) e o colágeno subendoteliais, que promovem a aderência e ativação das plaquetas. A ativação das plaquetas resulta em uma alteração importante em sua forma (de pequenos discos arredondados para placas achatadas, com prolongamentos espiculados que aumentam acentuadamente sua área da superfície), assim como na liberação de grânulos secretores. Em alguns minutos o produto secretado recruta plaquetas adicionais, que são *agregadas* e formam um *tampão hemostático primário* (Fig. 4-4*B*).
- *Hemostasia secundária*: *deposição de fibrina*. O *fator tecidual* é também exposto no local da lesão. O fator tecidual é uma glicoproteína pró-coagulante ligada a membrana que é normalmente expressa pelas células subendoteliais das paredes vasculares, como as células musculares lisas e os fibroblastos. O fator tecidual se liga e ativa o fator VII (ver adiante), colocando em movimento uma cascata de reações que culmina na formação da *trombina*. A trombina cliva o fibrinogênio em circulação em *fibrina* insolúvel, criando uma malha de fibrina, e também é um potente ativador de plaquetas, promovendo a agregação adicional de plaquetas no local da lesão. Essa sequência, denominada *hemostasia secundária*, consolida o tampão plaquetário inicial (ou primário) (Fig. 4-4*C*).
- *Estabilização e reabsorção do tampão*. A fibrina polimerizada e as plaquetas agregadas sofrem contração para formar um *tampão permanente,* sólido, que previne hemorragias ulteriores. Nessa etapa, os mecanismos contrarreguladores (p. ex., *ativador do plasminogênio tecidual*, *t-PA*) são colocados em movimento limitando a coagulação no local da lesão (Fig. 4-4*D*) e levando, finalmente, à reabsorção do tampão e ao reparo do tecido.

As seções a seguir discutem os papéis das plaquetas, dos fatores de coagulação e do endotélio na hemostasia em mais detalhes.

Plaquetas

As plaquetas desempenham um papel importante na hemostasia, formando o tampão primário que inicialmente sela as rupturas vasculares e fornece uma superfície que liga e concentra os fatores da coagulação ativados. As plaquetas são fragmentos anucleados de células em forma de disco, que se originam dos megacariócitos, na medula óssea, para a corrente sanguínea. Sua função depende de vários receptores glicoproteicos, um citoesqueleto contrátil e dois tipos de grânulos citoplasmáticos. Os *grânulos α* têm a molécula de adesão selectina-P em suas membranas (Cap. 3) e contêm proteínas envolvidas na coagulação, tais como fibrinogênio, fator V da coagulação e vWF, além de fatores proteicos que podem estar envolvidos na restauração das feridas, tais como a fibronectina, fator plaquetário 4 (quimiocina ligada a heparina), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o fator transformante do crescimento-β. *Grânulos densos* (ou δ) contêm difosfato de adenosina (ADP) e trifosfato de adenosina, cálcio ionizado, serotonina e adrenalina.

Após uma lesão vascular traumática, as plaquetas encontram componentes do tecido conjuntivo subendotelial, como vWF e colágeno. Em contato com essas proteínas, as plaquetas passam por uma sequência de reações que culminam na formação do tampão plaquetário (Fig. 4-4*B*).

- A *adesão plaquetária* é mediada, em grande parte, pelas interações com o vWF, que funciona como uma ponte entre os receptores da superfície plaquetária glicoproteína Ib (GpIb) e o colágeno exposto (Fig. 4-5). Notavelmente, as deficiências genéticas do vWF (doença de von Willebrand, Cap. 14) ou Gplb (síndrome de Bernard-Soulier) resultam em distúrbios hemorrágicos, confirmando a importância desses fatores.

FIGURA 4-5 Adesão e agregação plaquetárias. O fator de Von Willebrand funciona como uma ponte de adesão entre o colágeno subendotelial e o receptor plaquetário glicoproteína Ib (GpIb). A agregação é realizada através de pontes de fibrinogênio entre receptores GpIIb-IIIa de plaquetas diferentes. As deficiências congênitas em várias moléculas receptoras ou de ligação cruzada produzem as doenças indicadas nos quadros coloridos. ADP, difosfato de adenosina.

- *As plaquetas mudam rapidamente de forma* após a adesão, convertendo-se de discos lisos para "ouriços do mar" espiculados, com uma área de superfície muito aumentada. Esta mudança é acompanhada por alterações na *glicoproteína IIb/IIIa* que aumentam sua afinidade pelo fibrinogênio (ver adiante), e pela translocação dos *fosfolipídios com carga negativa* (em particular fosfatidilserina) para a superfície plaquetária. Esses fosfolipídios ligam-se ao cálcio e servem como um local de nucleação para a formação de complexos de fatores da coagulação.
- *A secreção (reação de liberação) do conteúdo dos grânulos* ocorre junto com mudanças na forma; estes dois eventos geralmente são denominados conjuntamente como *ativação plaquetária*. A ativação plaquetária é acionada por vários fatores, incluindo o fator da coagulação trombina e ADP. A trombina ativa as plaquetas através de um tipo especial de receptor acoplado à proteína G denominado como *receptor ativado por protease* (PAR), que é ativado por clivagem proteolítica promovida pela trombina. O ADP é um componente dos grânulos densos; desse modo, a ativação plaquetária e a liberação de ADP produzem ciclos adicionais de ativação plaquetária, um fenômeno referido como *recrutamento*. As plaquetas ativadas também produzem a prostaglandina *tromboxano A2* (TxA2), um potente indutor da agregação plaquetária. A aspirina inibe a agregação plaquetária produzindo um leve distúrbio hemorrágico ao inibir a ciclo-oxigenase, uma enzima plaquetária que é necessária para a síntese do TxA2. Embora o fenômeno não seja ainda bem caracterizado, também se suspeita que fatores de crescimento liberados pelas plaquetas contribuam para a restauração da parede vascular secundária à lesão.
- A *agregação plaquetária* sucede sua ativação. A alteração conformacional da glicoproteína IIb/IIIa, que ocorre com a ativação plaquetária, permite a ligação do fibrinogênio, um grande polipeptídio plasmático bivalente que forma pontes entre as plaquetas adjacentes, promovendo a sua agregação. Como era esperado, a deficiência hereditária da GpIIb-IIIa resulta em distúrbio hemorrágico (chamado *trombastenia de Glanzmann*). A onda inicial de agregação é reversível, mas a ativação simultânea da trombina estabiliza o tampão

plaquetário causando ainda mais ativação e agregação plaquetárias, e promovendo a *contração plaquetária* irreversível. A contração plaquetária depende do citoesqueleto e consolida a agregação plaquetária. Paralelamente, a trombina também converte o fibrinogênio em *fibrina* insolúvel, cimentando as plaquetas no lugar e criando o *tampão hemostático secundário* definitivo. As hemácias e leucócitos aprisionados também são encontrados nos tampões hemostáticos, em parte devido à aderência de leucócitos à selectina-P expressa nas plaquetas ativadas.

Cascata de Coagulação

A cascata de coagulação é uma série de reações enzimáticas amplificadoras que culminam com a deposição de um coágulo de fibrina insolúvel. Como será discutido adiante, a formação do coágulo, por diversos fatores, difere no tubo de ensaio laboratorial e nos vasos sanguíneos *in vivo* (Fig. 4-6). Contudo, a coagulação tanto *in vitro* quanto *in vivo* segue os mesmos princípios gerais, como se segue.

FIGURA 4-6 A cascata da coagulação no laboratório e *in vivo*. **A,** No laboratório, a coagulação começa pela adição de fosfolipídios, cálcio e uma substância com carga negativa, como pérolas de vidro (via intrínseca) ou uma fonte de fator tecidual (via extrínseca) **B,** *In vivo*, o fator tecidual é o principal iniciador da coagulação, que é amplificada pelas *alças de feedback* envolvendo a trombina (*linhas tracejadas*). Os polipeptídeos em vermelho são os fatores inativos, os polipeptídeos em verde-escuro são os fatores ativos, enquanto os polipeptídeos em verde-claro correspondem aos cofatores.

A cascata de reações nas vias pode ser comparada a uma "dança" em que os fatores de coagulação são passados de um parceiro para o próximo (Fig. 4-7). Cada etapa de reação envolve uma enzima (um fator da coagulação ativado), um substrato (uma forma pró-enzima inativa de um fator da coagulação), e um cofator (um acelerador de reação). Esses componentes são montados em uma superfície de fosfolipídios com carga negativa, que é fornecida pelas plaquetas ativadas. A montagem dos complexos de reação também depende do cálcio, que se liga aos resíduos γ-carboxilados do ácido glutâmico que estão presentes nos fatores II, VII, IX, e X. As reações enzimáticas que produzem ácido glutâmico γ-carboxilado usam a vitamina K como cofator e são antagonizadas por fármacos como o warfarin (e agentes relacionados), anticoagulantes amplamente utilizados na clínica.

FIGURA 4-7 Ilustração esquemática da conversão do fator X em fator Xa através da via extrínseca, que, por sua vez, converte o fator II (protrombina) em fator IIa (trombina). O complexo da reação inicial é formado por uma enzima proteolítica (fator VIIa), um substrato (fator X) e um acelerador da reação (fator tecidual), que são reunidos na superfície fosfolipídica das plaquetas. Os íons cálcio mantêm os componentes juntos e são essenciais para a reação. O fator ativado Xa torna-se uma protease para o segundo complexo adjacente da cascata da coagulação, convertendo o substrato protrombina (II) em trombina (IIa) usando o fator Va como acelerador da reação.

Com base nas pesquisas realizadas em laboratórios clínicos, a cascata de coagulação foi dividida tradicionalmente em vias *intrínsecas* e *extrínsecas* (Fig. 4-6*A*).

- O *tempo de protrombina* (TP) é um teste que avalia a função das proteínas na via extrínseca (fatores VII, X, V, II e fibrinogênio). Resumidamente, fator tecidual, fosfolipídios e cálcio são adicionados ao plasma, e o tempo para a formação do coágulo de fibrina é registrado.
- O *tempo de tromboplastina parcial* (TTP) é um teste que avalia a função das proteínas na via intrínseca (fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogênio). Nesse teste, a coagulação de plasma é iniciada por meio da adição de partículas com carga negativa (p. ex., vidro fosco), que provocam a ativação do fator XII (fator Hageman), junto com fosfolipídios e cálcio, e o tempo de formação do coágulo de fibrina é registrado.

Enquanto os testes de TP e TTP são de grande utilidade na avaliação da função dos fatores da coagulação nos pacientes, eles falham na recapitulação dos eventos que levam à coagulação *in vivo*. Esse aspecto é demonstrado com mais clareza ao se considerar os efeitos clínicos das deficiências de vários fatores da coagulação. As deficiências dos fatores V, VII, VIII, IX, e X estão associadas com distúrbios hemorrágicos moderados a severos, e a deficiência de protrombina é incompatível com a vida. Em contraposição, a deficiência do fator XI está associada apenas a hemorragias leves, e indivíduos com deficiência do fator XII não têm sangramentos e podem, de fato, estar suscetíveis à trombose. O efeito paradoxal da deficiência de fator XII pode ser explicado pelo envolvimento do fator XII na via da fibrinólise (ver adiante); embora existam algumas evidências de modelos experimentais sugerindo que o fator XII pode promover trombose sob certas circunstâncias, a relevância dessas observações na doença trombótica humana permanece indeterminada.

Com base nos efeitos da deficiência de vários fatores em humanos, acredita-se que o complexo fator VIIa/fator tecidual, *in vivo*, é o ativador mais importantes do fator IX, e que o complexo fator IXa/fator VIIIa é o ativador mais importantes do fator X (Fig. 4-6*B*). A tendência à hemorragia leve vista em pacientes com deficiência do

fator XI é explicada pela capacidade da trombina de ativar o fator XI (bem como os fatores V e VIII), um mecanismo de *feedback* que amplifica a cascata de coagulação.

Dentre os fatores da coagulação, a trombina é o mais importante, pois suas várias atividades enzimáticas controlam diversos aspectos de hemostasia e ligam a coagulação à inflamação e ao reparo tecidual. Entre as atividades mais importantes da trombina, estão as seguintes:

- *Conversão de fibrinogênio em fibrina entrecruzada*. A trombina converte diretamente o fibrinogênio solúvel em monômeros de fibrina que se polimerizam em um coágulo insolúvel, e ainda amplifica o processo de coagulação, não apenas ativando o fator XI, mas também ativando dois cofatores críticos, os fatores V e VIII. Ela também estabiliza o tampão hemostático secundário ao ativar o fator XIII, que entrecruza covalentemente a fibrina.
- *Ativação plaquetária*. A trombina é um potente indutor de ativação e agregação plaquetárias através de sua capacidade de ativar os PARs, ligando assim a função plaquetária à coagulação.
- *Efeitos pró-inflamatórios.* Os PARs também são expressos nas células inflamatórias, no endotélio e em outros tipos de células (Fig. 4-8), e acredita-se que a ativação desses receptores pela trombina medeie os efeitos pró--inflamatórios que contribuem para o reparo tecidual e a angiogênese.

FIGURA 4-8 O papel da trombina na hemostasia e na ativação celular. A trombina desempenha um papel crítico na geração de ligações cruzadas da fibrina (ao clivar o fibrinogênio em fibrina e pela ativação do fator XIII), além de ativar vários outros fatores da coagulação (Fig. 4-6*B*). Através dos receptores ativados por protease (PARs, veja o texto), a trombina também modula várias atividades celulares. Ela induz diretamente a agregação plaquetária e a produção de TxA_2, e ativa as células endoteliais que respondem, aumentando a expressão de moléculas de adesão e liberando vários mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoativos (NO, PGI_2), e citocinas (p. ex., PDGF). A trombina também ativa diretamente leucócitos. MEC, matriz extracelular; NO, óxido nítrico; PDGF, fator de crescimento derivado das plaquetas; PGI_2, prostaciclina; TxA_2, tromboxano A2; t-PA, ativador do plasminogênio tecidual. Consulte a Figura 4-10 para atividades anticoagulantes adicionais medidas pela trombina. (Cortesia de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco; modificada com permissão.)

- *Efeitos anticoagulantes*. Notavelmente, através de mecanismos descritos mais adiante, ao deparar-se com o endotélio normal, a trombina tem sua função pró-coagulante alterada para anticoagulante. Essa reversão na função evita que a coagulação se estenda para além do local da lesão vascular.

Fatores que Limitam a Coagulação

Uma vez iniciada, a coagulação deve ser restringida ao local da lesão vascular, evitando consequências deletérias. Um fator limitante é a diluição simples; o fluxo sanguíneo passando pelo local lesionado "lava" para longe os fatores da coagulação ativados, que são removidos rapidamente pelo fígado. Um segundo fator limitante é a necessidade de fosfolipídios com carga negativa, que, como mencionado, são fornecidos principalmente pelas plaquetas que foram ativadas pelo contato com a matriz subendotelial no local da lesão vascular. Contudo, os mecanismos contrarregulatórios mais importantes envolvem fatores que são expressos pelo endotélio intacto adjacente ao local da lesão (ver adiante).

A ativação da cascata de coagulação também coloca em movimento a *cascata fibrinolítica*, limitando o tamanho do coágulo e contribuindo para sua posterior dissolução (Fig. 4-9). A fibrinólise é amplamente realizada pela atividade enzimática da *plasmina*, que quebra a fibrina e interfere na sua polimerização. Níveis elevados de

produtos da quebra do fibrinogênio (comumente chamados de produtos de degradação da fibrina), particularmente o *dímero-D* derivado da fibrina, são marcadores clínicos úteis de vários estados trombóticos (ver adiante). A plasmina é gerada pelo catabolismo enzimático do *plasminogênio,* seu precursor circulante inativo, seja pela via dependente do fator XII (possivelmente explicando a associação da deficiência do fator XII e da trombose), seja pelos ativadores do plasminogênio. O mais importante dos ativadores do plasminogênio é o t-PA, que é sintetizado principalmente pelo endotélio, sendo mais ativo quando ligado à fibrina. Essa característica faz do t-PA um agente terapêutico útil, já que sua atividade fibrinolítica está, em grande parte, limitada ao local de trombose recente. Uma vez ativada, a plasmina é, por sua vez, firmemente controlada por fatores contrarregulatórios, como o inibidor α_2 da plasmina, uma proteína plasmática que se liga à plasmina livre e a inibe rapidamente.

FIGURA 4-9 O sistema fibrinolítico, ilustração de vários ativadores e inibidores do plasminogênio (veja o texto).

Endotélio

O balanço entre as atividades anticoagulantes e pró-coagulantes do endotélio frequentemente determina se ocorrerá a formação, a propagação ou a dissolução dos trombos. Conforme comentado anteriormente, as células endoteliais normais expressam uma gama de fatores que inibem as atividades pró-coagulantes das plaquetas e dos fatores de coagulação e outros que aumentam a fibrinólise (Fig. 4-10). Esses fatores agem em conjunto para prevenir a trombose e limitar a sua ocorrência aos locais de dano vascular. Contudo, se lesionadas ou expostas a fatores pró-inflamatórios, as células endoteliais perdem várias de suas propriedades antitrombóticas. Aqui, veremos a discussão da hemostasia concentrada nas atividades antitrombóticas do endotélio normal; voltaremos ao “lado negro” das células endoteliais mais tarde, ao discutirmos a trombose.

FIGURA 4-10 Atividades anticoagulantes do endotélio normal. NO, óxido nítrico; PGI_2, prostaciclina; t-PA, ativador do plasminogênio tecidual; vWF, fator de von Willebrand. O receptor de trombina também é chamado de receptor ativado por protease (PAR).

As propriedades antitrombóticas do endotélio podem ser divididas em atividades direcionadas às plaquetas, aos fatores da coagulação ou à fibrinólise.

- *Efeitos inibidores sobre as plaquetas.* Uma finalidade evidente do endotélio intacto é servir como uma barreira que protege as plaquetas do vWF e do colágeno subendotelial. Contudo, o endotélio normal também libera vários fatores que inibem a ativação e agregação plaquetárias. Entre os mais importantes estão a *prostaciclina (PGI_2), óxido nítrico (NO)*, e *adenosina difosfatase*; o último decompõe o ADP, já discutido como um ativador potente de agregação plaquetária. Finalmente, as células endoteliais se ligam à trombina, um dos mais potentes ativadores das plaquetas, e alteram a sua atividade.
- *Efeitos anticoagulantes*. O endotélio normal impede o contato dos fatores de coagulação com o fator tecidual nas paredes dos vasos e também expressa vários fatores que se opõem efetivamente à coagulação, particularmente a trombomodulina, receptores de proteína C endotelial, moléculas semelhantes à heparina e inibidores da via do fator tecidual. A *trombomodulina* e o *receptor de proteína C endotelial* se ligam à trombina e à proteína C, respectivamente, em um complexo na superfície celular endotelial. Quando unida nesse complexo, a trombina perde a capacidade de ativar os fatores da coagulação e as plaquetas, e, em vez disso, cliva e ativa a *proteína C*, uma protease vitamina K-dependente, a qual requer um cofator, a proteína S. O complexo ativado proteína C/proteína S é um potente inibidor dos fatores da coagulação Va e VIIIa. As *moléculas semelhantes à heparina* na superfície do endotélio se ligam e ativam a antitrombina III, que inibe,

então, a trombina e os fatores IXa, Xa, XIa e XIIa. A utilidade clínica da heparina e de outros fármacos relacionados é baseada na sua habilidade de estimular a atividade da antitrombina III. *Inibidor da via do fator tecidual* (TFPI), como a proteína C, requer a proteína S como cofator e, como diz o seu nome, se liga ao complexo fator tecidual/fator VIIa e o inibe.

- *Efeitos fibrinolíticos*. As células endoteliais normais sintetizam t-PA, como discutido anteriormente, como um componente basilar da via fibrinolítica.

Distúrbios Hemorrágicos

Distúrbios associados a hemorragias anormais ocorrem inevitavelmente devido a defeitos primários ou secundários das paredes dos vasos, das plaquetas ou dos fatores da coagulação, todos os quais devem funcionar de maneira apropriada para garantir a hemostasia. A apresentação dos sangramentos anormais varia amplamente. Em uma extremidade do espectro estão as hemorragias maciças, associadas à ruptura de grandes vasos como a aorta ou do coração; esses eventos catastróficos superam os mecanismos hemostáticos e são, geralmente, fatais. As doenças associadas a hemorragias maciças e súbitas incluem a dissecção aórtica no contexto da síndrome de Marfan (Cap. 5) ou os aneurismas da aorta abdominal (Cap. 11) e o infarto do miocárdio (Cap. 12) complicados pela ruptura da aorta ou do coração, respectivamente. Na outra extremidade do espectro, estão os defeitos sutis na coagulação que são evidenciados apenas sob condições de estresse hemostático, como cirurgias, parturição, procedimentos odontológicos, menstruação ou traumas. Entre as causas mais comuns de tendências a hemorragias leves estão os defeitos hereditários do fator de von Willebrand (Cap. 14), o uso de aspirina, e uremia (insuficiência renal), sendo que essa última altera a função plaquetária por meio de mecanismos ainda incertos. Entre esses extremos, estão as deficiências dos fatores da coagulação (as hemofilias, Cap. 14), que geralmente são hereditárias e levam a distúrbios hemorrágicos graves se não forem tratadas.

Exemplos específicos adicionais de distúrbios associados a hemorragias anormais são discutidos ao longo do livro. A seguir estão alguns princípios gerais relacionados com hemorragias anormais e suas consequências.

- *Defeitos da hemostasia primária (defeitos plaquetários ou doença de von Willebrand)* geralmente se apresentam como pequenos sangramentos na pele ou nas membranas mucosas. Essas hemorragias tipicamente assumem a forma de petéquias, hemorragias diminutas (1 a 2 mm) (Fig. 4-11*A*), ou *púrpuras*, que são um pouco maiores (>3 mm) que as petéquias. Acredita-se que os capilares das mucosas e da pele sejam particularmente propensos a rupturas que se seguem a traumas discretos e que, sob circunstâncias normais, as plaquetas vedem esses defeitos quase que imediatamente. Os sangramentos das mucosas que estão associados aos defeitos na hemostasia primária também podem tomar a forma de epistaxe (sangramento pelo nariz), hemorragias gastrointestinais ou menstruação excessiva (menorragia). Uma complicação temida decorrente da contagem plaquetária muito baixa (*trombocitopenia*) é a hemorragia intracerebral, que pode ser fatal.

FIGURA 4-11 **A**, Hemorragias petequiais puntiformes da mucosa colônica, uma consequência da trombocitopenia. **B**, Sangramento intracerebral fatal.

- *Defeitos da hemostasia secundária (defeitos dos fatores da coagulação)* estão geralmente presentes como sangramentos nos tecidos das partes moles (p. ex., músculos) ou articulações. Hemorragia nas articulações

(*hemartrose*) consequente a um trauma mínimo é particularmente característica da hemofilia (Cap. 14). Não se sabe porque defeitos graves na hemostasia secundária se apresentam com esse padrão peculiar de hemorragia. Assim como nos defeitos plaquetários graves, a hemorragia intracraniana, às vezes fatal, também pode ocorrer.

• *Defeitos generalizados envolvendo pequenos vasos* geralmente se apresentam como "púrpura palpável" e equimoses. *Equimoses* (muitas vezes chamadas simplesmente de manchas roxas) são hemorragias com tamanho entre 1 e 2 cm. Tanto na púrpura quanto na equimose, o volume de sangue extravasado é suficiente para criar uma massa palpável de sangue, conhecida como *hematoma*. A púrpura e a equimose são particularmente características de distúrbios sistêmicos que rompem os vasos sanguíneos pequenos (p. ex., vasculites, Cap. 11) ou que levam à fragilidade dos vasos sanguíneos (p. ex., amiloidose, Cap. 6; escorbuto, Cap. 9).

A significância clínica da hemorragia[4] depende do volume do sangramento, da velocidade com que ocorre e de sua localização. A perda rápida de até 20% do volume sanguíneo pode ter pouco impacto em adultos saudáveis; contudo, perdas maiores podem causar *choque hemorrágico (hipovolêmico)*, que será discutido mais adiante. O sangramento que seria trivial nos tecidos subcutâneos pode levar a óbito se localizado no cérebro (Fig. 4-11*B*), pois o crânio é inflexível e a hemorragia intracraniana pode resultar em um aumento de pressão que compromete o suprimento sanguíneo ou causa uma herniação que comprime o tronco cerebral (Cap. 28). Por fim, a perda sanguínea externa, recorrente ou crônica (p. ex., úlcera péptica ou sangramento menstrual), provoca uma perda de ferro e pode levar a uma anemia por deficiência de ferro. Em contrapartida, quando as hemácias são retidas (p. ex., hemorragia em cavidades corporais ou tecidos), o ferro é recuperado e reutilizado para a síntese de hemoglobina.

Trombose

As anormalidades básicas que levam à trombose são (1) lesões endoteliais, (2) estase ou fluxo sanguíneo turbulento e (3) hipercoagulabilidade do sangue (conhecidas como tríade de Virchow) (Fig. 4-12). A trombose é um flagelo do homem moderno, pois é a base das formas mais comuns e graves de doenças cardíacas. Aqui, o foco está nas causas e consequências; seu papel em disfunções cardiovasculares é discutido mais detalhadamente nos Capítulos 11 e 12.

FIGURA 4-12 A tríade de Virchow da trombose. A integridade endotelial é o fator mais importante. Lesão das células endoteliais pode alterar o fluxo sanguíneo local e afetar a coagulabilidade. O fluxo de sangue anormal (estase ou turbulência), por sua vez, pode causar graves lesões endoteliais. Esses fatores podem promover a trombose de forma independente ou combinada.

Lesão Endotelial

As lesões endoteliais que levam à ativação plaquetária são a base quase inevitável da formação de trombo no coração e na circulação arterial, onde a grande velocidade do fluxo sanguíneo impede a formação de coágulos (trombos). Observa-se que trombos cardíacos e arteriais são tipicamente ricos em plaquetas e acredita-se que a aderência de plaquetas e sua ativação sejam pré-requisitos necessários para a formação de trombo sob alta tensão de cisalhamento, como a existente nas artérias. Essa observação fornece parte da razão por trás do uso de aspirina e outros inibidores plaquetários na doença arterial coronária e no infarto agudo do miocárdio.

Evidentemente, lesões endoteliais graves podem iniciar a trombose ao expor o vWF e o fator tecidual. Contudo, a inflamação e outros estímulos nocivos também promovem a trombose ao alterar o padrão habitual de expressão genética do endotélio para um padrão que seja "pró-trombótico". Essa mudança é geralmente denominada *ativação* ou *disfunção endotelial* e pode ser produzida por diversos fatores, incluindo agressão por agentes físicos, agentes infecciosos, fluxo sanguíneo anormal, mediadores inflamatórios, anormalidades metabólicas, como a hipercolesterolemia ou a homocistinemia, e toxinas devivadas da fumaça do cigarro. Acredita-se que a ativação endotelial desempenhe um papel fundamental no desencadeamento da trombose arterial.

O papel da ativação ou disfunção da célula endotelial na trombose arterial será discutido com mais detalhes nos Capítulos 11 e 12. Aqui é suficiente mencionar algumas das alterações pró-trombóticas principais:

- *Alterações pró-coagulantes*. Células endoteliais ativadas por citocinas reduzem a expressão de *trombomodulina*, já descrita como um importante modulador da atividade da trombina. Isto pode resultar em ativação prolongada da trombina, que, por sua vez, através dos PARs, pode estimular plaquetas e aumentar a inflamação. Além disso, na inflamação, o endotélio também reduz a expressão de outros anticoagulantes, como

a proteína C e a proteína inibidora do fator tecidual, alterações que podem resultar em um estado pró-coagulante.
- *Efeitos antifibrinolíticos*. As células endoteliais ativadas secretam *inibidores do ativador do plasminogênio* (PAIs), que limitam a fibrinólise e diminuem a expressão de t-PA, alterações que também favorecem o desenvolvimento de trombos.

Alterações no Fluxo Sanguíneo Normal

A turbulência contribui para a trombose cardíaca e arterial, provocando uma disfunção ou lesão endotelial, além de gerar fluxos de contracorrente com a formação de bolsas de estase locais. A *estase* é o principal contribuinte no desenvolvimento da trombose venosa. O fluxo sanguíneo normal é *laminar*, de forma que as plaquetas (e outros elementos celulares sanguíneos) fluem centralmente na luz dos vasos, separados do endotélio por uma camada em movimentação mais lenta de plasma. Por conseguinte, a estase e a turbulência:

- Promovem a ativação endotelial, aumentando a atividade pró-coagulante e a adesão de leucócitos, em parte através de mudanças induzidas pelo fluxo na expressão de moléculas de adesão e de fatores pró-inflamatórios.
- Rompem o fluxo laminar e permitem que as plaquetas entrem em contato com o endotélio.
- Reduzem a eliminação (“lavagem”) e a diluição dos fatores da coagulação ativados pelo afluxo de sangue fresco e por inibidores dos fatores da coagulação.

O fluxo sanguíneo alterado contribui para a trombose em várias condições clínicas. As placas ateroscleróticas ulceradas não somente expõem o vWF e o fator tecidual subendoteliais, mas também causam turbulência. As dilatações aórticas e das artérias em geral, denominadas *aneurismas*, provocam estase local e são propensas à trombose (Cap. 11). O infarto agudo do miocárdio resulta em áreas do miocárdio não contrátil e, algumas vezes, em aneurismas cardíacos; ambos estão associados a estase e fluxo anormal que promovem a formação de trombos murais cardíacos (Cap. 12). A estenose de origem reumática da válvula mitral resulta em dilatação atrial esquerda, que associada à fibrilação atrial, torna-se um local de estase pronunciada, ocorrendo habitualmente a trombose (Cap. 12). A *hiperviscosidade* (como observada na policitemia vera; Cap. 13) aumenta a resistência ao fluxo sanguíneo e causa estase de pequenos vasos; as hemácias deformadas na *anemia falciforme* (Cap. 14) dificultam o fluxo sanguíneo nos pequenos vasos, resultando em estase e consequente trombose.

Hipercoagulabilidade

A hipercoagulabilidade (também chamada de trombofilia) pode ser definida, genericamente, como qualquer distúrbio do sangue que predispõe à trombose. A hipercoagulabilidade tem um papel particularmente importante na trombose venosa e pode ser dividida em distúrbios *primários* (genéticos) e *secundários* (adquiridos), listados na Tabela 4-2. Das causas hereditárias de hipercoagulabilidade, as mutações pontuais do gene do fator V e do gene da protrombina são as mais comuns.

Tabela 4-2

Estados de Hipercoagulabilidade

Primários (Genéticos)
Comuns
Mutação do fator V (substituição de Arg por Glu no resíduo de aminoácido 506 provocando resistência à inativação pela proteína C ativada; fator V de Leiden).
Mutação da protrombina (variante de sequência não codificadora G20210A levando ao aumento dos níveis de protrombina)
Níveis elevados dos fatores VIII, IX, XI, ou fibrinogênio (alteração genética desconhecida)
Raros
Deficiência de antitrombina III
Deficiência de proteína C
Deficiência de proteína S
Muito Raros
Defeitos da fibrinólise
Homocistinúria homozigótica (deficiência da cistationa β-sintetase)
Secundários (Adquiridos)

Alto Risco de Trombose
Repouso ou imobilização prolongados no leito
Infarto do miocárdio
Fibrilação atrial
Lesão tecidual (cirurgia, fratura, queimadura)
Câncer
Válvulas cardíacas protéticas
Coagulação intravascular disseminada
Trombocitopenia induzida por heparina
Síndrome do anticorpo antifosfolipído
Baixo Risco de Trombose
Cardiomiopatia
Síndrome nefrótica
Estados hiperestrogênicos (gravidez e pós-parto)
Uso de contraceptivo oral
Anemia falciforme
Tabagismo

- Aproximadamente 2% a 15% dos caucasianos são portadores de uma mutação em um único nucleotídeo no fator V, que é chamado de *fator V Leiden*, referência ao nome da cidade na Holanda onde foi descoberto. Entre os indivíduos com TVP (trombose venosa profunda) recorrente, a frequência dessa mutação é consideravelmente maior, cerca de 60%. A mutação resulta da substituição de um ácido glutâmico por uma arginina na posição do aminoácido 506, que torna o fator V resistente à clivagem e inativação pela proteína C. Como resultado dessa mutação, um importante mecanismo antitrombótico é perdido (Fig. 4-10). Na verdade, os heterozigotos apresentam um risco relativo cinco vezes maior de uma trombose venosa e os homozigotos têm um risco 50 vezes maior.
- A alteração em um único nucleotídeo (G20210A) na região não traduzida 3′ do *gene da protrombina* é outra mutação comum (1% a 2% da população) associada à hipercoagulabilidade. Ela provoca níveis elevados de protrombina e um aumento de quase três vezes no risco de trombose venosa.
- Níveis elevados de *homocisteína* contribuem para trombose arterial e venosa, assim como para o desenvolvimento de aterosclerose (Cap. 11). Os efeitos pró-trombóticos da homocisteína podem acontecer devido à ligação tioéster formada entre metabólitos de homocisteína e várias proteínas, incluindo o fibrinogênio. As elevações marcantes da homocisteína podem ser causadas pela deficiência hereditária da cistationa β-sintetase.
- Causas hereditárias raras da hipercoagulabilidade primária incluem a deficiência de anticoagulantes tais como a antitrombina III, proteína C ou proteína S; indivíduos afetados tipicamente apresentam trombose venosa e tromboembolismo recorrente começando na adolescência ou no início da fase adulta.

Os genótipos trombofílicos comumente encontrados nas diversas populações (heterozigosidade para o fator V Leiden e heterozigosidade para a variante G20210A da protrombina) provocam apenas um moderado aumento no risco de trombose; a maioria dos indivíduos com esses genótipos, caso estejam sob os demais aspectos saudáveis, estará também livre de complicações trombóticas. Contudo, como as mutações do fator V e da protrombina são muito frequentes, a sua homozigosidade ou a heterozigosidade composta não são tão raras, e esses genótipos estão associados a riscos maiores. Além disso, indivíduos com tais mutações têm um aumento significativo na frequência de trombose venosa quando expostos a fatores de risco adquiridos (p. ex., gravidez ou repouso prolongado no leito). Além disso, o fator V Leiden pode desencadear a TVP quando combinado com inatividade forçada, como durante longas viagens de avião. Consequentemente, **as causas hereditárias da hipercoagulabilidade devem ser consideradas em pacientes com idade inferior a 50 anos que apresentam trombose, mesmo quando os fatores de risco adquiridos estão presentes.**

Ao contrário das doenças hereditárias, a patogenia da *hipercoagulabilidade adquirida* é frequentemente multifatorial (Tabela 4-2). Em alguns casos (p. ex., insuficiência cardíaca ou trauma), a estase ou a lesão vascular

podem ser mais importantes. A hipercoagulabilidade devido ao uso de contraceptivos orais ou ao estado hiperestrogênico da gravidez provavelmente é causada pelo aumento da síntese hepática dos fatores da coagulação e pela diminuição da síntese de fatores anticoagulantes. Em pacientes com câncer avançado, a liberação de vários fatores pró-coagulantes pelos tumores predispõe à trombose. A hipercoagulabilidade vista com o avanço da idade pode ocorrer por conta da redução da produção endotelial de PGI_2. O tabagismo e a obesidade promovem a hipercoagulabilidade por mecanismos desconhecidos.

Entre os estados trombofílicos adquiridos, a trombocitopenia induzida pela heparina e a síndrome do anticorpo antifosfolipídio são problemas clínicos particularmente importantes que merecem uma atenção especial.

Síndrome da Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH)

A TIH ocorre após a administração de *heparina não fracionada*, que pode induzir a formação de anticorpos que reconhecem complexos de heparina e fator plaquetário 4 na superfície de plaquetas (Cap. 14), assim como complexos de molécula semelhantes à heparina e proteínas semelhantes ao fator plaquetário 4 nas células endoteliais. A ligação desses anticorpos às plaquetas resulta em sua ativação, agregação e consumo (por isso, a presença de *trombocitopenia* no nome da síndrome). Esses efeitos sobre as plaquetas e as células endoteliais danificadas, induzidos pela ligação dos anticorpos, combinam-se para produzir um *estado pró-trombótico*, mesmo em face da administração de heparina e da baixa contagem de plaquetas. Preparações de heparina com baixo peso molecular induzem a TIH com menos frequência, e outras classes de anticoagulantes, como inibidores diretos do fator X e da trombina, também podem evitar esse risco.

Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídio

Essa síndrome (antigamente chamada de síndrome do anticoagulante lúpico) apresenta manifestações clínicas muito variadas, incluindo tromboses recorrentes, abortos repetidos, vegetações nas valvas cardíacas e trombocitopenia. Dependendo do leito vascular envolvido, as apresentações clínicas podem incluir a embolia pulmonar (EP) (consequente à trombose venosa das extremidades inferiores), hipertensão pulmonar (devido à embolia pulmonar subclínica recorrente), acidente vascular encefálico, infarto intestinal ou hipertensão renovascular. A perda fetal não parece ser explicada pela trombose, mas sim pela interferência, mediada por anticorpos, com o crescimento e a diferenciação do trofoblasto, o que leva a uma falha da placentação. A síndrome do anticorpo antifosfolipídio é também uma causa de microangiopatia renal, que resulta em insuficiência renal associada a múltiplas tromboses capilares e arteriais (Cap. 20).

O nome síndrome do anticorpo antifosfolipídio pode enganar, pois acredita-se que os efeitos patológicos mais importantes sejam mediados pela ligação dos anticorpos aos epítopos das proteínas, que são, de alguma forma, induzidos ou "revelados" pelos fosfolipídios. A transferência de anticorpos antifosfolipídios para roedores pode induzir a trombose, indicando claramente sua patogenicidade, mas o seu mecanismo exato permanece incerto. Possíveis alvos dos anticorpos incluem a β2-glicoproteína I, uma proteína plasmática que se associa à superfície das células endoteliais e trofoblásticas, e a trombina. Acredita-se que, *in vivo,* tais anticorpos se liguem a essas proteínas e possivelmente a outras também, induzindo um estado hipercoagulável através de mecanismos ainda não determinados. Contudo, *in vitro*, os anticorpos interferem com os fosfolipídios, inibindo, assim, a coagulação. Com frequência, esses anticorpos podem gerar resultados falso-positivos no teste sorológico para a sífilis, pois o antígeno utilizado no ensaio padrão para o teste é incorporado em cardiolipina (um fosfolipídio).

A síndrome do anticorpo antifosfolipídio apresenta uma forma primária e uma secundária. Os indivíduos com uma doença autoimune prévia bem estabelecida, como o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 6), são designados como tendo a *síndrome antifosfolipídio secundária* (por isso, a denominação anterior de *síndrome do anticoagulante lúpico*). Na *síndrome antifosfolipídio primária*, os pacientes apresentam apenas as manifestações do estado de hipercoagulabilidade e não mostram evidências de outras doenças autoimunes; ocasionalmente, ela aparece após a exposição a certos fármacos ou infecções. A terapia envolve anticoagulação e imunossupressão. Embora os anticorpos antifosfolipídios estejam claramente associados à diátese trombótica, eles também foram identificados em 5% a 15% de indivíduos aparentemente normais, o que significa que eles são necessários mas não suficientes para causar o desenvolvimento da síndrome.

Morfologia

Os trombos podem se desenvolver em qualquer lugar no sistema cardiovascular e podem variar no tamanho e forma, dependendo do lugar envolvido e da causa subjacente. Os trombos arteriais ou cardíacos geralmente se iniciam nos locais de turbulência ou de lesão endotelial, já os trombos venosos ocorrem caracteristicamente em locais de estase. Os trombos estão focalmente fixados na superfície vascular subjacente, particularmente no ponto da iniciação. A partir desse ponto, os trombos arteriais tendem a crescer em sentido retrógrado, enquanto os trombos venosos crescem no sentido do fluxo sanguíneo; notamos, assim, que ambos se propagam em direção ao coração. A parte em crescimento de um trombo está, em geral, menos firmemente presa à parede que a sua base, e, portanto, propensa a fragmentação e embolização.

Com frequência, os trombos apresentam, macro e microscopicamente, laminações aparentes denominadas de **linhas de Zahn**, que são depósitos esbranquiçados, mais claros, de fibrina e plaquetas alternando-se com camadas avermelhadas, mais escuras, ricas em hemácias. Essas laminações significam que um trombo foi formado na presença de fluxo sanguíneo e, portanto, permite distinguir o trombo, que ocorre em vida, do coágulo, flexível e não laminado, que ocorre após a morte (veja adiante).

Os trombos que ocorrem nas câmaras cardíacas ou no lúmen da aorta são designados **trombos murais**. A contração anormal do miocárdio (arritmias, cardiomiopatia dilatada ou infarto do miocárdio) ou a lesão endomiocárdica (miocardite ou trauma por cateter) promovem trombos murais cardíacos (Fig. 4-13*A*), enquanto as placas ateroscleróticas ulceradas e a dilatação aneurismática são os precursores dos trombos aórticos (Fig. 4-13*B*).

FIGURA 4-13 Trombos murais. **A,** Trombo no ápice dos ventrículos esquerdo e direito *(setas)*, sobre áreas brancas de fibrose cicatricial. **B,** Trombos laminados dentro de dilatação aneurismática da aorta abdominal (indicada pelo *asterisco*). Vários trombos murais friáveis também se sobrepõem a lesões ateroscleróticas avançadas no segmento mais proximal da aorta (*lado esquerdo da imagem*).

Os **trombos arteriais** são frequentemente **oclusivos**; as localizações mais comuns, em ordem decrescente de frequência, são as artérias coronárias, cerebrais e femorais. Eles normalmente consistem em malha friável de plaquetas, fibrina, hemácias e leucócitos degenerados. Embora os trombos, em geral, se formem sobre uma placa aterosclerótica rompida, outras lesões vasculares (vasculite, trauma) podem ser a causa desencadeante.

A **trombose venosa (flebotrombose)** é quase invariavelmente oclusiva, com o trombo formando um molde alongado da luz vascular. Como esses trombos formam-se na circulação venosa lenta, eles tendem a conter mais hemácias (e relativamente poucas plaquetas), e, portanto, são conhecidos como **trombos vermelhos** ou **de estase**. Trombos venosos são firmes, estão focalmente fixados nas paredes venosas, e contêm linhas de Zahn, características que ajudam a distingui-los de coágulos após a morte (veja adiante). As veias dos membros inferiores são mais comumente envolvidas (90% dos casos), porém as extremidades superiores, o plexo venoso periprostático ou as veias ovarianas e periuterinas também podem desenvolver trombos venosos. Em circunstâncias especiais, também podem ocorrer nos seios venosos da dura-máter, na veia porta hepática ou nas veias hepáticas.

O **coágulo que ocorre após a morte** pode, às vezes, ser confundido com os trombos venosos que se formam

ante mortem. No entanto, os coágulos que se formam após a morte são gelatinosos e exibem duas porções, uma vermelho-escuro mais declive, devido à decantação das hemácias pela ação da gravidade, e uma porção superior amarela, semelhante à "gordura de galinha", e não estão aderidos à parede venosa subjacente.

Os trombos nas valvas cardíacas são chamados de **vegetações**. As bactérias ou fungos transportados pelo sangue podem aderir às valvas previamente danificadas (p. ex., devido à doença cardíaca reumática) ou podem lesionar diretamente a valva; em ambos os casos, a lesão endotelial valvar e a alteração do fluxo sanguíneo através dela podem induzir a formação de grandes massas trombóticas (**endocardite infecciosa**; Cap. 12). Vegetações estéreis podem, também, desenvolver-se em valvas não infectadas, em indivíduos em estados de hipercoagulabilidade, a então então chamada de **endocardite trombótica não bacteriana** (Cap. 12). Menos comumente, a endocardite verrucosa estéril (chamada de **endocardite de Libman-Sacks**) pode ocorrer em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 6).

Destinos do Trombo

Se um paciente sobrevive à trombose inicial, nos dias e semanas subsequentes os trombos sofrerão combinações dos quatros eventos seguintes:

- *Propagação*. Os trombos acumulam plaquetas e fibrinas adicionais (ver anteriormente).
- *Embolização*. O trombo se desaloja e viaja para outros locais da rede vascular (ver adiante).
- *Dissolução*. A dissolução é o resultado da fibrinólise, que pode resultar em rápida diminuição e total desaparecimento de trombos recentes. Em contrapartida, nos trombos mais antigos, a extensa deposição e polimerização da fibrina os tornam mais resistentes à lise. Essa distinção explica porque a administração terapêutica de agentes fibrinolíticos, como o t-PA (p. ex., na trombose coronariana aguda) só é efetiva quando realizada nas primeiras horas após o evento trombótico.
- *Organização e recanalização*. Os trombos antigos tornam-se organizados pela proliferação de células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos, sobre e para dentro do trombo (Fig. 4-14). Ocasionalmente, há formação dos canais capilares que tentam restabeler, embora não completamente, a continuidade da luz original do vaso. A recanalização, com o tempo, transforma o trombo em uma massa de tecido conjuntivo que se incorpora à parede vascular. Finalmente, com a remodelação e a contração dos elementos mesenquimais, apenas uma massa fibrosa pode permanecer, marcando o local original do trombo.

FIGURA 4-14 Imagem em pequeno aumento de uma artéria trombosada corada para tecido elástico. A luz original é delineada pela lâmina elástica interna (*setas*) e está totalmente preenchida por um trombo organizado, agora exibindo vários canais revestidos por endotélio de recanalização (espaços brancos).

Às vezes, os centros dos trombos sofrem digestão enzimática, presumivelmente como o resultado da liberação de enzimas lisossômicas dos leucócitos e plaquetas capturados. No contexto de uma bacteremia, tais trombos podem tornar-se infectados, produzindo uma reação inflamatória que provoca erosão e enfraquecimento da parede do vaso. Se não controlado, esse processo pode resultar em um aneurisma micótico (Cap. 11).

Aspectos Clínicos

Os trombos chamam atenção clinicamente quando obstruem artérias ou veias, ou dão origem a êmbolos. A apresentação clínica depende do local envolvido. Trombos venosos podem causar congestão e edema dolorosos, distais à obstrução, mas são preocupantes principalmente por sua tendência de embolizar os pulmões (veja adiante). Por outro lado, embora os trombos arteriais também possam embolizar e causar infartos a jusante, o problema clínico principal está mais comumente relacionado à oclusão de vasos importantes (p. ex., artérias coronárias ou cerebrais), que pode ter consequências graves, inclusive fatais.

Trombose Venosa (Flebotrombose)

A maioria dos trombos venosos ocorre nas veias superficiais ou profundas das pernas. A trombose de veias superficiais geralmente ocorre nas dilatações varicosas das veias safenas. Esses trombos podem causar congestão local, edema, dor e sensibilidade, mas eles raramente embolizam. No entanto, o edema associado e a drenagem venosa deficiente predispõem a pele sobrejacente ao desenvolvimento de infecções e úlceras (ditas *úlceras varicosas)*. A trombose venosa profunda (TVP) envolvendo uma das grandes veias da coxa — ao nível ou acima do joelho (p. ex., veias poplíteas, femorais e ilíacas) — é mais grave, pois, com maior frequência, esses trombos causam embolia pulmonar e consequente infarto pulmonar (veja adiante e no Cap. 15). Embora a TVP possa causar dor local e edema devido à obstrução venosa, tais sintomas geralmente estão ausentes por causa da abertura dos canais venosos colaterais. Por conseguinte, as TVPs são assintomáticas em aproximadamente 50% dos indivíduos afetados e são reconhecidas apenas retrospectivamente, após uma embolia pulmonar.

As TVPs das extremidades inferiores geralmente estão associadas a estados de hipercoagulabilidade, conforme descrito anteriormente (Tabela 4-2). São fatores predisponentes comuns o repouso e a imobilização no leito (pois eles reduzem a ação de bombeamento dos músculos da perna sobre as veias, resultando em estase), e a insuficiência cardíaca congestiva (também uma causa de redução do retorno venoso). O trauma, a cirurgia e as queimaduras não apenas cursam com imobilização do paciente, mas também estão associados a lesão vascular, liberação de substâncias pró-coagulantes dos tecidos lesados, aumento da síntese hepática dos fatores de

coagulação e diminuição na produção de t-PA. Muitos fatores contribuem com a diátese trombótica da gestação, incluindo a diminuição do retorno venoso das veias das pernas e a hipercoagulabilidade sistêmica associada com as alterações hormonais na gravidez tardia e no período pós-parto. O processo inflamatório e a presença de fatores da coagulação (fator tecidual, fator VIII) associados ao câncer, bem como a liberação de substâncias pró-coagulantes (p. ex., mucina) pelas células tumorais, contribuem para o aumento do risco de trombose e tromboembolismo no câncer avançado, quadro denominado *tromboflebite migratória* ou *síndrome de Trousseau*. Independentemente das diversas causas clínicas específicas, a idade avançada também aumenta os riscos de TVP.

Trombose Arterial e Cardíaca

A *aterosclerose* é a principal causa de trombose arterial, pois está associada à perda de integridade do endotélio e a fluxo sanguíneo anormal (Fig. 4-13*B*). Infartos do miocárdio podem predispor a trombos murais cardíacos devido à discinesia miocárdica e à lesão do endocárdio (Fig. 4-13*A*); doença cardíaca reumática pode promover trombose atrial por causar dilatação e fibrilação atriais. Trombos murais no coração e na aorta são propensos a embolização. Embora qualquer tecido possa ser afetado, o cérebro, os rins e o baço são os alvos mais acometidos, devido ao seu grande suprimento sanguíneo.

Conceitos-chave

Trombose

- O desenvolvimento do trombo geralmente está relacionado a um ou mais componentes da tríade de Virchow:
  - Lesões endoteliais (p. ex., por toxinas, hipertensão, inflamações ou produtos metabólicos) associadas à ativação endotelial ou alterações na expressão gênica da célula endotelial que favorece a coagulação
  - Fluxo sanguíneo anormal — estase ou turbulência (p. ex., devido a aneurismas, placas ateroscleróticas)
  - Hipercoagulabilidade, seja primária (p. ex., fator V Leiden, aumento na síntese protrombina, deficiência de antitrombina III) ou secundária (p. ex., repouso no leito, lesão tecidual, câncer ou desenvolvimento de anticorpos antifosfolipídio [síndrome do anticorpo antifosfolipídio]) ou anticorpos contra o complexo fator plaquetário IV/heparina [trombocitopenia induzida por heparina]
- Os trombos podem sofrer dissolução, propagação, organização ou se desprender da parede e embolizar.
- A trombose causa lesão tecidual por oclusão vascular local ou por embolização a distância.

Coagulação Intravascular Disseminada (CID)

A CID não é uma doença específica, mas sim uma complicação de várias condições associadas à ativação sistêmica da trombina. Um grande número de distúrbios, desde complicações obstétricas ao câncer avançado, pode ser agravado pela CID, que promove a formação disseminada de trombos na microcirculação. Esses trombos na microcirculação podem causar insuficiência circulatória difusa e disfunção dos órgãos, em particular do cérebro, pulmões, coração e rins. Para complicar ainda mais, a trombose acelerada “consome” as plaquetas e os fatores da coagulação (por isso o sinônimo *coagulopatia de consumo*) e geralmente ativa mecanismos fibrinolíticos. Assim, os sintomas inicialmente relacionados à trombose podem evoluir para hemorragias catastróficas como um acidente vascular encefálico ou culminar em choque hipovolêmico. O CID está discutido mais detalhadamente com outras diáteses hemorrágicas no Capítulo 14.

Embolia

Uma embolia é a presença de uma massa intravascular solta, seja sólida, líquida ou gasosa, que é transportada pelo sangue desde seu ponto de origem até um local distante, onde ela geralmente causa disfunção tecidual ou infarto. A grande maioria de êmbolos são trombos desalojados, por isso o termo *tromboembolismo*. Outros êmbolos mais raros são: gotículas de gordura, bolhas de nitrogênio, detritos ateroscleróticos (*êmbolos de colesterol*), fragmentos de tumor, fragmentos da medula óssea ou ainda corpos estranhos. O êmbolo viaja pelo sangue até encontrar vasos tão pequenos que não permitam sua passagem,

causando oclusão vascular total ou parcial. Dependendo de seu ponto de origem, o êmbolo pode se alojar em qualquer local da árvore vascular. Como discutido anteriormente, as consequências clínicas variam muito, dependendo do tamanho e da posição onde estava alojado, bem como do leito vascular por ele obstruído.

Embolia Pulmonar

A embolia pulmonar se origina na trombose venosa profunda e é a forma mais comum da doença tromboembólica. A embolia pulmonar (EP) vem apresentando incidências estáveis desde 1970 de dois a quatro pacientes hospitalizados entre 1.000 nos Estados Unidos, embora esses números possam variar, dependendo dos pacientes e dos diagnósticos (i.e., cirurgias, gravidez e malignidades podem aumentar o risco). A embolia pulmonar causa aproximadamente 100.000 mortes por ano nos Estados Unidos. Em mais de 95% dos casos, a embolia pulmonar se origina das TVPs das pernas.

Os trombos fragmentados derivados das TVPs são transportados através de veias progressivamente maiores para o lado direito do coração antes de colidir dentro da rede vascular arterial pulmonar. Dependendo do tamanho do êmbolo, ele pode ocluir a artéria pulmonar principal, impactar-se numa bifurcação da artéria pulmonar (*êmbolo em sela*), ou parar dentro das artérias ramificadas menores (Fig. 4-15) Com frequência, existem êmbolos múltiplos ocorrendo sequencial ou simultaneamente, como uma "ducha" de êmbolos pequenos, a partir de uma única massa maior; **em geral, o paciente que sofreu uma embolia pulmonar apresenta risco aumentado de desenvolver outra.** Raramente, um êmbolo venoso passa através de uma comunicação interatrial ou interventricular e obtém acesso à circulação arterial sistêmica (*embolia paradoxal*). Apresentamos uma discussão mais completa sobre embolia pulmonar no Capítulo 15. A seguir, é fornecida uma visão geral das principais consequências da embolia pulmonar.

FIGURA 4-15 Êmbolo proveniente de uma trombose venosa profunda da extremidade inferior, alojado numa bifurcação da artéria pulmonar.

- A maioria dos êmbolos pulmonares (60% a 80%) é clinicamente silenciosa, pois eles são pequenos. Com o tempo, eles se tornam organizados e são incorporados à parede vascular; em alguns casos, a organização do tromboêmbolo deixa para trás uma delicada trama de pontes de fibrose.
- A morte súbita, a insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*) ou o colapso cardiovascular ocorrem quando 60% ou mais da circulação pulmonar é obstruída por êmbolos.
- A obstrução embólica das artérias de médio calibre com subsequente ruptura vascular pode resultar em hemorragia pulmonar, mas, geralmente, não causa infarto pulmonar. Isso acontece porque o pulmão é

abastecido tanto pelas artérias pulmonares quanto pelas artérias brônquicas, e a circulação brônquica intacta geralmente é suficiente para perfundir a área afetada. De forma compreensível, se o fluxo das artérias brônquicas for comprometido (p. ex., por insuficiência cardíaca esquerda), pode ocorrer um infarto.

- A obstrução embólica das pequenas terminações arteriolares dos ramos arteriais pulmonares geralmente produz hemorragia ou infarto.
- Os êmbolos múltiplos ao longo do tempo podem causar hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita.

Tromboembolia Sistêmica

A maioria dos êmbolos arteriais sistêmicos (80%) surge a partir de trombos murais intracardíacos, sendo que dois terços desses estão associados a infartos da parede ventricular esquerda e um quarto, com dilatação e fibrilação atrial esquerda. Os restantes se originam de aneurismas aórticos, placas ateroscleróticas, vegetações valvares ou trombo venoso (embolia paradoxal), e ainda 10% a 15% são de origem não determinada. Ao contrário dos êmbolos venosos, cuja grande maioria se aloja no pulmão, os êmbolos arteriais podem atingir vários diferentes locais, e o seu ponto de parada dependerá da sua origem e do volume relativo do fluxo sanguíneo que cada tecido recebe. A maioria se aloja nas extremidades inferiores (75%) ou no cérebro (10%), mas outros tecidos, incluindo os intestinos, rins, baço e extremidades superiores, podem ser ocasionalmente comprometidos. As consequências da embolia sistêmica dependem da vulnerabilidade dos tecidos afetados pela isquemia, do calibre dos vasos ocluídos, e da existência de circulação colateral; contudo, geralmente, o resultado é o infarto tecidual.

Embolia Gordurosa e de Medula Óssea

Glóbulos de gordura microscópicos — por vezes associados à medula óssea hematopoiética — podem ser encontrados na vasculatura pulmonar após a fratura de ossos longos ou, mais raramente, nos casos de trauma em tecidos das partes moles ou em queimaduras. Essas lesões provavelmente rompem sinusoides da medula óssea ou pequenas vênulas, permitindo que a medula óssea ou ou tecido adiposo se desloque para o espaço intravascular e viaje até o pulmão. Os êmbolos gordurosos ou de medula óssea são um achado incidental muito comum após uma vigorosa ressuscitação cardiopulmonar e provavelmente não apresentam consequências clínicas. Na verdade, a embolia gordurosa ocorre em aproximadamente 90% das pessoas com lesões ósseas graves (Fig. 4-16), mas menos de 10% desses pacientes apresentam alguma sintomatologia.

FIGURA 4-16 Êmbolo de medula óssea na circulação pulmonar. Os elementos celulares do lado esquerdo do êmbolo são células hematopoiéticas, e os vacúolos claros representam tecido adiposo medular. A área vermelha relativamente uniforme do lado direito do êmbolo é um fragmento de trombo em início de organização.

A *síndrome de embolia gordurosa* é a denominação utilizada para a minoria de pacientes que se apresenta sintomática. É caracterizada por insuficiência pulmonar, sintomas neurológicos, anemia e trombocitopenia, sendo fatal em aproximadamente 5% a 15% dos casos. Tipicamente, entre 1 e 3 dias depois da lesão há um início súbito de taquipneia, dispneia e taquicardia; irritabilidade e agitação podem progredir para delírio ou coma. A trombocitopenia é atribuída à adesão das plaquetas aos glóbulos de gordura com subsequente agregação ou ao seu sequestro esplênico; a anemia pode igualmente resultar de uma agregação das hemácias e/ou de hemólise. Um exantema petequial difuso (observado em 20% a 50% dos casos) está relacionado com o início rápido da trombocitopenia e pode ser um achado útil para o diagnóstico.

A patogênese da síndrome de embolia gordurosa provavelmente envolve tanto uma obstrução mecânica quanto uma lesão bioquímica. Microêmbolos gordurosos associados a hemácias e agregados plaquetários podem ocluir a microvasculatura pulmonar e cerebral. A liberação de ácidos graxos livres dos glóbulos de gordura agrava a situação por provocar lesão tóxica local ao endotélio, ativação plaquetária e recrutamento de granulócitos (que liberam radicais livres, proteases e eicosanoides) completando o ataque ao vaso. Como os lipídios são dissolvidos por solventes rotineiramente utilizados nas técnicas de preparo dos tecidos emblocados em parafina, a demonstração microscópica dos microglóbulos de gordura requer o uso de técnicas especiais, que incluem cortes por congelação e utilização de colorações para gordura.

Embolia Gasosa

As bolhas gasosas dentro da circulação podem coalescer formando massas espumosas que obstruem o fluxo vascular e causam uma lesão isquêmica distal. Por exemplo, um volume muito pequeno de ar aprisionado em uma artéria coronariana durante a cirurgia de revascularização (*bypass*) ou introduzido na circulação cerebral em uma neurocirurgia na "posição sentada" pode ocluir o fluxo com consequências ominosas. Geralmente, uma quantidade de ar superior a 100 mL na circulação pulmonar é necessária para obter efeitos clínicos; caso não se tome cuidado, esse volume de ar pode ser inadvertidamente introduzido durante procedimentos obstétricos ou laparoscópicos, ou como consequência de lesão grave da parede torácica.

Uma forma particular de embolia gasosa, chamada de *doença da descompressão*, ocorre quando o indivíduo experimenta uma queda brusca da pressão atmosférica. Mergulhadores que usam cilindro de ar comprimido, trabalhadores de construções submarinas e indivíduos em aeronaves não pressurizadas em rápida ascensão estão em risco. Quando o ar é inalado sob alta pressão (p. ex., durante um mergulho profundo no mar), grande

quantidade de gás (principalmente o nitrogênio) é dissolvida no sangue e nos tecidos. Quando o mergulhador sobe ("despressuriza-se") muito rapidamente, o nitrogênio sai da sua forma solubilizada nos tecidos e no sangue.

A rápida formação de bolhas de gás dentro dos músculos esqueléticos e dos tecidos periarticulares é responsável pela condição dolorosa chamada doença da descompressão, (em inglês, "the bends", "os arqueados", nome cunhado em torno de 1880, pois notava-se que as pessoas afetadas tinham como característica arquear suas costas de uma maneira que lembrava uma pose feminina muito popular na época, chamada "The Grecian Bend", "A Curvatura Grega"). Nos pulmões, as bolhas gasosas na vasculatura causam edema, hemorragia e atelectasia ou enfisema focais, levando a uma forma de desconforto respiratório chamada de *engasgo (chokes*, em inglês*)*. A forma mais crônica da doença da descompressão é denominada *doença dos caixões* (nome utilizado para os recipientes submarinos pressurizados, utilizados na construção de pontes; os trabalhadores dentro desses recipientes sofreram formas agudas e crônicas da doença da descompressão). Na doença dos caixões, a persistência de embolia gasosa no sistema esquelético leva a múltiplos focos de necrose isquêmica; os locais mais comuns de envolvimento são as cabeças femorais, as tíbias e os úmeros.

Os indivíduos afetados pela doença da descompressão aguda são colocados dentro de uma câmara de alta pressão que força a solubilização das bolhas de gás novamente. Uma lenta descompressão posterior permite a reabsorção gradual e a exalação dos gases solubilizados, evitando que bolhas obstrutivas se formem novamente.

Embolia de Líquido Amniótico

A embolia de líquido amniótico é a quinta causa mais comum de mortalidade materna no mundo; ela é responsável por cerca de 10% das mortes maternas nos Estados Unidos e resulta em *deficit* neurológico permanente em 85% das pacientes sobreviventes. A embolia de líquido amniótico é uma complicação ameaçadora do período de parto e do pós-parto imediato. Embora a incidência seja de aproximadamente apenas um em 40.000 partos, a taxa de mortalidade chega a 80%. O início é caracterizado por dispneia súbita intensa, cianose e choque, seguidos de alterações neurológicas que vão desde cefaleias até convulsões e coma. Se a paciente sobrevive à crise inicial, surge, caracteristicamente, edema pulmonar, frequentemente acompanhado por coagulação intravascular disseminada. Note que essas características são diferentes das observadas na embolia pulmonar da trombose venosa profunda. Na verdade, muito da morbidade e mortalidade da embolia por líquido amniótico decorre da ativação bioquímica de fatores da coagulação e de componentes do sistema imune inato por substâncias do líquido amniótico, mais do que pela obstrução mecânica dos vasos pulmonares pelos detritos presentes no líquido amnióticos.

A causa de base é a infusão de líquido amniótico ou tecidos fetais na circulação materna através de uma laceração das membranas placentárias ou pela ruptura de veias uterinas. Os achados principais nas necropsias incluem a presença de células escamosas destacadas da pele fetal, lanugem (pelos fetais), sebo do verniz caseoso e muco derivado do trato respiratório ou gastrointestinal fetal, que penetram na microvasculatura pulmonar materna (Fig. 4-17). Outros achados incluem edema pulmonar proeminente, *lesão alveolar difusa* (Cap. 15), e a presença de trombos de fibrina em muitos leitos vasculares devido à coagulação intravascular disseminada.

FIGURA 4-17 Embolia de líquido amniótico. Duas pequenas arteríolas pulmonares estão preenchidas por lâminas espiraladas de células escamosas fetais. Há evidentes edema e congestão. Em outras áreas, os pulmões exibiam pequenos trombos organizados, compatíveis com coagulação intravascular disseminada. (Cortesia da Dra. Beth Schwartz, Baltimore, Md.)

Conceitos-chave

Embolia

- Um êmbolo é uma massa sólida, líquida ou gasosa, carregada pelo sangue para um local distante da sua origem; a maioria é formada por trombos desalojados.
- Êmbolos pulmonares derivam principalmente de trombos de veias profundas das extremidades inferiores; seu efeito depende principalmente do tamanho do êmbolo e do local onde ele se aloja. As consequências incluem insuficiência cardíaca direita, hemorragia pulmonar, infarto pulmonar ou morte súbita.
- Êmbolos sistêmicos derivam principalmente de trombos cardíacos murais ou valvares, aneurismas aórticos ou placas ateroscleróticas; se o êmbolo é ou não a causa de um infarto tecidual, depende do local da embolização e da presença ou ausência de circulação colateral.

Infarto

Um infarto é uma área tecidual de necrose isquêmica causada pela obstrução, seja do suprimento arterial ou da drenagem venosa. O infarto nos tecidos é um evento comum e uma causa extremamente importante de doença clínica. Nos Estados Unidos, cerca de 40% dos óbitos são causados por doenças cardiovasculares e a maioria é atribuída ao infarto do miocárdio ou ao infarto cerebral. O infarto pulmonar também é uma complicação comum em várias condições clínicas, o infarto intestinal é frequentemente fatal, e a necrose isquêmica das extremidades (*gangrena*) é um grave problema na população diabética.

A trombose arterial ou embolia arterial é a causa da grande maioria de infartos. Causas menos comuns de obstrução arterial resultando em infartos incluem o vasoespasmo local, a hemorragia dentro de uma placa ateromatosa, ou a compressão extrínseca do vaso (p. ex., por tumor). Outras causas incomuns de infartos teciduais incluem a torção dos vasos (p. ex., na torção testicular ou nos vólvulos intestinais), a ruptura vascular

traumática, ou ainda a compressão vascular por edema (p. ex., *síndrome do compartimento anterior*) ou pelo aprisionamento em um saco herniário. Ainda que a trombose venosa possa causar um infarto, o resultado mais comum é apenas a congestão; nessa situação, os canais colaterais se abrem rapidamente, permitindo o efluxo vascular, o que melhora o afluxo arterial. Por isso os infartos causados por trombose venosa ocorrem mais provavelmente em órgãos com uma única veia eferente (p. ex., testículo e ovário).

Morfologia

Os infartos são classificados de acordo com a sua cor e a presença ou ausência de infecção; assim, eles podem ser vermelhos (hemorrágicos) ou brancos (anêmicos), e podem ser sépticos ou assépticos.

- **Infartos vermelhos** (Fig. 4-18*A*) ocorrem (1) com oclusões venosas (p. ex., torção testicular, Cap. 19), (2) em tecidos frouxos ou esponjosos (p. ex., pulmão) onde o sangue pode acumular-se na zona infartada, (3) em tecidos com circulação dupla (p. ex., pulmão e intestino delgado) que permitem o fluxo sanguíneo de um vaso paralelo desobstruído para a zona necrótica, (4) em tecidos previamente congestos pelo fluxo venoso lento e (5) quando o fluxo é restabelecido para um local de oclusão arterial com necrose prévia (p. ex., após angioplastia de uma obstrução arterial).

A B

FIGURA 4-18 Infartos vermelho e branco. **A**, *Infarto vermelho* pulmonar, hemorrágico, aproximadamente em forma de cunha. **B**, *Infarto branco* esplênico em área bem definida.

- **Infartos brancos** (Fig. 4-18*B*) ocorrem com oclusões arteriais em órgãos sólidos com circulação arterial terminal (p. ex., coração, baço e rim) e onde a densidade do tecido limita a penetração de sangue dos leitos capilares adjacentes na área necrótica.

Os infartos tendem a apresentar-se em forma de cunha, com o vaso ocluído no ápice e a periferia do órgão formando a base (Fig. 4-18); quando a base é uma superfície serosa, pode haver um exsudato fibrinoso

sobrejacente, resultante de uma resposta inflamatória aguda aos mediadores liberados pelas células lesionadas e necróticas. Os infartos recentes são mal definidos e levemente hemorrágicos, mas depois de alguns dias as margens tendem a ficar mais bem definidas pela presença de uma estreita orla de hiperemia atribuída à inflamação. Com o passar do tempo, os infartos resultantes de oclusões arteriais em órgãos que não apresentam um suprimento sanguíneo duplo normalmente tornam-se progressivamente pálidos e mais bem definidos (Fig. 4-18*B*). Em comparação, no pulmão, os infartos hemorrágicos são a regra (Fig. 4-18*A*). As hemácias extravasadas em infartos hemorrágicos são fagocitadas pelos macrófagos, que convertem o ferro do grupo heme em hemossiderina; em pequenas quantidades ela não é macroscopicamente identificada e não confere cor aos tecidos, contudo, se a hemorragia for extensa, o tecido rico em hemossiderina adquire uma coloração castanha definitiva.

A característica histológica dominante do infarto é a **necrose coagulativa isquêmica** (Cap. 2). É importante lembrar que, se a oclusão vascular ocorre pouco (minutos a horas) antes da morte do indivíduo, as alterações histológicas podem estar ausentes, pois o tecido morto leva de 4 a 12 horas para exibir alterações microscópicas evidentes de necrose. A inflamação aguda está presente ao longo das margens dos infartos em poucas horas e está geralmente bem definida dentro de 1 a 2 dias. Finalmente, uma resposta reparativa começa nas margens preservadas (Cap. 3). Nos tecidos lábeis ou estáveis, a regeneração parenquimatosa pode ocorrer na periferia onde a estrutura do estroma subjacente estiver preservada. Contudo, a maioria dos infartos é, no final, substituída por uma *cicatriz* (Fig. 4-19) O cérebro é uma exceção a essas generalizações, pois o infarto do sistema nervoso central resulta em **necrose liquefativa** (Cap. 2).

FIGURA 4-19 Infarto renal antigo, substituído por uma grande cicatriz fibrótica.

Os **infartos sépticos** ocorrem quando vegetações infectadas de valvas cardíacas embolizam, ou quando microrganismos se instalam no tecido necrótico. Nesses casos, o infarto é convertido em um abscesso, com uma resposta inflamatória correspondentemente maior (Cap. 3). A sequência da organização no final, não obstante, segue o padrão já descrito.

Fatores que Influenciam o Desenvolvimento de um Infarto

Uma oclusão vascular pode provocar efeitos que variam desde praticamente nada até alterações teciduais e necrose suficientes para causar a morte. As variáveis que influenciam o resultado da oclusão vascular são as

seguintes:

- *Anatomia do suprimento vascular.* A disponibilidade de um suprimento sanguíneo alternativo é o fator mais importante para determinar se a oclusão dos vasos causará danos aos tecidos. Como mencionado, os pulmões apresentam um duplo suprimento sanguíneo arterial (pulmonar e brônquico), que o protege contra infartos induzidos por um tromboembolismo. De modo semelhante, o fígado, com sua circulação dupla, a da artéria hepática e a da veia porta, e a mão e o antebraço, com seu suprimento arterial duplo (radial e ulnar), são relativamente mais resistentes ao infarto. Em contrapartida, as circulações arteriais renal e esplênica são do tipo terminal, e a obstrução vascular, geralmente, provoca morte tecidual.
- *Velocidade da oclusão*. As oclusões de desenvolvimento lento apresentam uma menor probabilidade de causar um infarto, pois proporcionam tempo para o desenvolvimento de vias colaterais de perfusão. Por exemplo, pequenas anastomoses interarteriolares — normalmente com fluxo funcional mínimo — interconectam as três artérias coronárias principais no coração. Se apenas uma das coronárias for ocluída lentamente (p. ex., pelo crescimento de uma placa aterosclerótica), o fluxo dentro dessa *circulação colateral* pode aumentar o suficiente para impedir o infarto, mesmo quando a artéria coronária principal estiver bastante ocluída.
- *Vulnerabilidade do tecido à hipoxia*. Os neurônios sofrem danos irreversíveis quando privados de seu suprimento sanguíneo por apenas 3 ou 4 minutos. As células do miocárdio, embora mais resistentes que os neurônios, são também muito sensíveis e morrem após apenas 20 a 30 minutos de isquemia (embora, como mencionado, as alterações na aparência das células mortas possam levar de 4 a 12 horas para se desenvolver). Em contrapartida, os fibroblastos dentro do miocárdio permanecem viáveis mesmo após muitas horas de isquemia (Cap. 12).
- *Hipoxemia*. Compreensivelmente, a baixa concentração de O_2 no sangue (independentemente da causa) aumenta tanto a probabilidade quanto a extensão de um infarto.

Conceitos-chave

Infarto

- Infarto são áreas de necrose isquêmica causadas principalmente pela oclusão arterial (tipicamente devido à trombose ou embolia); a obstrução do efluxo venoso é uma causa menos frequente.
- Os infartos causados pela oclusão venosa ou que ocorrem nos tecidos esponjosos com dupla circulação e onde o sangue pode se acumular são tipicamente hemorrágicos (vermelhos). Os que são causados pela oclusão arterial nos tecidos densos geralmente são pálidos (brancos).
- A possibilidade de uma oclusão vascular provocar ou não um infarto é influenciada pela presença de circulação colateral, pela velocidade de desenvolvimento da obstrução, pela suscetibilidade intrínseca do tecido à isquemia e pela oxigenação do sangue.

Choque

O choque é um estado em que a diminuição do débito cardíaco ou a redução do volume sanguíneo circulante eficaz prejudica a perfusão tecidual, levando à hipoxia celular. No início, a lesão celular é reversível; contudo, o choque prolongado causa lesão tecidual irreversível e é, geralmente, fatal. O choque pode complicar hemorragias graves, traumas ou queimaduras extensas, infarto do miocárdio, embolia pulmonar e sepses microbianas. Suas causas podem ser agrupadas em três categorias gerais (Tabela 4-3):

Tabela 4-3

Os Três Principais Tipos de Choque

Tipo de Choque	Exemplo Clínico	Mecanismos Principais
Cardiogênico	Infarto do miocárdio Ruptura ventricular Arritmia Tamponamento cardíaco Embolia pulmonar	Falha da bomba miocárdica resultante de lesão intrínseca do miorcárdio, compressão extrínseca ou obstrução ao fluxo
Hipovolêmico	Perda de líquidos (p. ex., hemorragia, vômito, diarreia, queimaduras ou traumas)	Volume sanguíneo ou plasmático inadequado
Choque associado à inflamação sistêmica	Infecções microbianas graves (bacterianas ou fúngicas) Superantígenos (p. ex. síndrome do choque tóxico) Trauma, queimaduras, pancreatite	Ativação de cascatas de citocinas, vasodilatação periférica com represamento de sangue, lesão/ativação endotelial, lesão induzida por leucócito, coagulação intravascular disseminada

- *Choque cardiogênico:* resulta de um baixo débito cardíaco devido à falência da bomba miocárdica. A falência pode decorrer de danos intrínsecos ao miocárdio (infarto), arritmias ventriculares, compressão extrínseca (tamponamento cardíaco; Cap. 11), ou obstrução ao fluxo de saída (p. ex., embolia pulmonar).
- *Choque hipovolêmico:* resulta de um débito cardíaco baixo devido à perda do volume sanguíneo, tal como ocorre nas hemorragias graves ou na perda de líquido decorrente de queimaduras graves.
- *Choque associado à inflamação sistêmica:* pode ser acionado por diferentes tipos de agressão, especialmente infecções microbianas, queimaduras, trauma e pancreatite. A característica patogênica comum é a liberação de mediadores inflamatórios das células da imunidade inata e adquirida que produzem vasodilatação arterial, perda de líquido intravascular e represamento de sangue venoso. Essas anormalidades cardiovasculares resultam em hipoperfusão tecidual, hipoxia celular e desarranjos metabólicos que levam à disfunção dos órgãos e, se graves e persistentes, à falência de órgãos e morte. Deve-se notar que as diferentes causas desse choque (de origem microbiana ou não) associado à inflamação produzem um conjunto semelhante de achados clínicos, que compreendem a chamada *síndrome de resposta inflamatória sistêmica*. A patogenia do choque causado pela infecção microbiana (*choque séptico*) é discutida mais detalhadamente a seguir.

Com menor frequência, pode ocorrer choque em situações como um acidente anestésico, lesões da medula espinal (*choque neurogênico*), ou uma reação de hipersensibilidade mediada por IgE (*choque anafilático*, Cap. 6). Em todas essas formas de choque, a vasodilatação aguda leva à hipotensão e à hipoperfusão tecidual.

Patogenia do Choque Séptico

Com uma taxa de mortalidade que excede 20%, o choque séptico lidera as causas de mortalidade nos centros de tratamento intensivo e responde por mais de 200.000 óbitos anualmente nos Estados Unidos da América. Ironicamente, essa incidência está crescendo devido às melhorias no suporte de vida para pacientes em estado crítico, como também pela quantidade crescente de pacientes imunocomprometidos (em consequência de quimioterapia, imunossupressão, idade avançada ou infecção pelo HIV) e, ainda, pelo aumento da prevalência de microrganismos com multirresistência aos medicamentos no ambiente hospitalar. O choque séptico é, mais frequentemente, desencadeado por infecções por bactérias Gram-positivas, seguidas pelas bactérias Gram-negativas e fungos. Portanto, o antigo sinônimo “choque endotóxico” não é mais apropriado.

A capacidade que vários microrganismos têm de causar o choque séptico é consistente com a ideia de que vários constituintes microbianos podem desencadear o processo. Conforme você se lembra do Capítulo 3, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliais e componentes solúveis do sistema imune inato (p. ex., complemento) reconhecem e são ativados por várias substâncias derivadas de microrganismos. Uma vez ativados, essas células e fatores iniciam várias respostas inflamatórias que interagem de modo complexo, ainda não completamente compreendido, para produzir choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos (Fig. 4-20).

FIGURA 4-20 Principais vias patogênicas no choque séptico. Produtos microbianos (PAMPs, padrão molecular associado a patógenos) ativam as células endoteliais e elementos humorais e celulares do sistema imune inato, iniciando a cadeia de eventos que culmina com a falência de múltiplos órgãos na fase final. Detalhes adicionais são dados no texto. CID, Coagulação intravascular disseminada; HMGB1, proteína do grupo de alta mobilidade B1; NO, óxido nítrico; PAF, fator de ativação plaquetária; PAI-1, inibidor do ativador do plasminogênio 1; TF, fator tecidual; TFPI, inibidor da via do fator tecidual.

Os fatores que, possivelmente, desempenham os papéis principais na fisiopatologia do choque séptico são os seguintes:

- *Respostas inflamatória e anti-inflamatória*. Na sepse, vários componentes da parede celular microbiana se acoplam aos receptores nas células do sistema imune inato, desencadeando respostas pró-inflamatórias. Provavelmente, iniciadores de inflamações na sepse ativam vias de sinalização através dos *receptores Toll-like* (TLRs, Cap. 3), que, como você se lembra, reconhecem inúmeras substâncias derivadas de micróbios que contêm o chamado "padrão molecular associado a patógenos" (PAMPs), além dos receptores acoplados à proteína G que detectam os peptídeos bacterianos e as proteínas do domínio de oligomerização de nucleotídeos 1 e 2 (NOD 1, NOD 2). Uma vez ativadas, as células imunes inatas produzem TNF, IL-1, IFN-γ, IL-12, e IL-18, além de outros mediadores inflamatórios, tais como a proteína B1 do grupo de alta mobilidade (HMGB1). Espécies reativas de oxigênio e mediadores lipídicos como prostaglandina e o fator de ativação plaquetário (PAF) também são produzidos. Essas moléculas efetoras induzem células endoteliais (e outros tipos de células) a aumentarem a expressão de moléculas de adesão e a estimularem a produção adicional de citocinas e quimiocinas. A *cascata do complemento* também é ativada pelos componentes microbianos, diretamente e através da atividade proteolítica da plasmina (Cap. 3), resultando na produção de anafilotoxinas (C3a, C5a), fragmentos quimiotáticos (C5a) e opsoninas (C3b), todos os quais contribuem para o estado pró-inflamatório. Além disso, os componentes microbianos podem ativar a coagulação diretamente através do fator XII ou indiretamente através da alteração das funções do endotélio (discutido adiante). A ativação disseminada da trombina que ocorre pode aumentar a inflamação, posteriormente, pela ativação dos PARs nas células inflamatórias.

O estado hiperinflamatório iniciado pela sepse também ativa mecanismos imunossupressores contrarregulatórios, que envolvem tanto células da imunidade inata como da adquirida. Como resultado, os

pacientes sépticos podem oscilar entre estados hiperinflamatórios e imunossupressores durante a sua evolução clínica. Os mecanismos propostos para a supressão imune incluem o desvio da produção de citocinas pró-inflamatórias (T_H1) para anti-inflamatórias (T_H2) (Cap. 6), a produção de mediadores anti-inflamatórios (p. ex., receptores TNF solúveis, antagonistas do receptor de IL-1, e IL-10), apoptose de linfócitos, os efeitos imunossupressores das células apoptóticas e a indução de anergia celular.

- *Ativação e lesão endoteliais*. O estado pró-inflamatório e a ativação das células endoteliais associadas à sepse provocam aumento de permeabilidade vascular e edema tecidual, que têm consequências deletérias tanto no aporte de nutrientes como na remoção de escórias. Um efeito das citocinas inflamatórias é o afrouxamento das junções oclusivas das células endoteliais, causando a saída de líquido dos vasos, o que resulta no acúmulo de edema rico em proteína por todo o corpo. Essa alteração dificulta a perfusão do tecido e pode ser exacerbada pelo tratamento do paciente com a utilização de fluidos intravenosos. A ativação do endotélio também aumenta a produção de óxido nítrico (NO) e de outros mediadores inflamatórios vasoativos (p. ex., C3a, C5a e PAF), que podem contribuir para o relaxamento dos músculos lisos vasculares e hipotensão sistêmica.
- *Indução de um estado pró-coagulante*. Os desarranjos na coagulação são suficientes para produzir a terrível complicação da coagulação intravascular disseminada em até metade dos pacientes sépticos. A sepse altera a expressão de vários fatores que favorecem a coagulação. As citocinas pró-inflamatórias aumentam a produção do fator tecidual por monócitos e, possivelmente, também por células endoteliais, e diminui a produção de fatores anticoagulantes endoteliais, como o inibidor da via do fator tecidual, a trombomodulina e a proteína C (veja a Fig. 4-6 e Fig. 4-8). Elas também diminuem a fibrinólise aumentando a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (veja a Fig. 4-6*B* e Fig. 4-8). A saída de líquido intravascular e o edema tecidual diminuem o fluxo sanguíneo nos pequenos vasos, produzindo estase e diminuindo a eliminação dos fatores de coagulação ativados. Agindo em conjunto, esses efeitos levam à ativação sistêmica da trombina e ao depósito de trombos ricos em fibrina nos pequenos vasos, geralmente por todo o corpo, consequentemente comprometendo a perfusão tecidual. Na coagulação intravascular disseminada plenamente desenvolvida, o consumo dos fatores da coagulação e das plaquetas é tão grande que ocorre a deficiência destes, levando a hemorragias concomitantes (Cap. 14).
- *Anormalidades metabólicas*. Os pacientes sépticos apresentam resistência à insulina e hiperglicemia. Citocinas, tais como o TNF e a IL-1, hormônios induzidos por estresse (como o glucagon, o hormônio do crescimento e glicocorticoides) e as catecolaminas conduzem à gliconeogênese. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias suprimem a liberação de insulina, enquanto, simultaneamente, promovem a resistência à insulina no fígado e em outros tecidos, provavelmente pela deficiente expressão na membrana de GLUT-4, um transportador de glicose. A hiperglicemia diminui a função do neutrófilo (dessa forma, suprimindo sua atividade bactericida) e causa um aumento na expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais. Embora a sepse esteja associada inicialmente a um surto agudo na produção de glicocorticoides, essa fase pode ser seguida pela insuficiência suprarrenal e por um *deficit* funcional de glicocorticoides. Isto pode decorrer da redução da capacidade de síntese de uma glândula suprarrenal intacta ou por necrose adrenal extensa devido à coagulação intravascular disseminada (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*, Cap. 25). Finalmente, a hipoxia celular e a diminuição da fosforilação oxidativa levam ao aumento da produção de lactato e acidose lática.
- *Disfunção orgânica*. A hipotensão sistêmica, o edema intersticial e a trombose de pequenos vasos diminuem o fornecimento de oxigênio e nutrientes para os tecidos, que deixam de utilizar adequadamente os nutrientes que são fornecidos, devido à hipoxia celular. Os altos níveis de citocinas e mediadores secundários diminuem a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco, e o aumento da permeabilidade vascular e a lesão endotelial podem levar à *síndrome da angústia respiratória aguda (*Cap. 15). Em última análise, esses fatores podem conspirar para causar a falência de múltiplos órgãos, principalmente os rins, fígado, pulmões e coração, culminando com a morte.

A gravidade e o resultado do choque séptico são provavelmente dependentes da extensão e da virulência da infecção, do estado imunológico do hospedeiro, da presença de outras comorbidades e dos padrões e níveis de produção dos mediadores. A multiplicidade de fatores e a complexidade de suas interações, que fundamentam a sepse, explicam porque a maioria das tentativas de intervenção terapêutica com antagonistas de mediadores específicos falhou na eficácia e pode ter provocado efeitos deletérios em alguns casos. O modelo de cuidados permanece sendo antibióticos para tratar a infecção subjacente e os fluidos intravenosos, fármacos vasopressores e oxigênio suplementar para manter a pressão sanguínea e limitar a hipoxia tecidual. É suficiente dizer que,

mesmo nos melhores centros clínicos, o choque séptico permanece sendo um obstinado desafio clínico.

Vale a pena mencionar aqui que um grupo adicional de proteínas bacterianas secretadas, denominadas *superantígenos*, também pode causar uma síndrome semelhante ao choque séptico (p. ex., *síndrome do choque tóxico*). Os superantígenos são ativadores de linfócitos T policlonais que promovem a liberação de altos níveis de citocinas, resultando em uma variedade de manifestações clínicas, que vão desde uma erupção cutânea difusa (*rash*) até a vasodilatação, hipotensão, choque e morte.

Estágios do Choque

O choque é um distúrbio progressivo que, se não corrigido, leva à morte. O exato mecanismo (ou mecanismos) de morte pela sepse é ainda incerto; exceto por um aumento da apoptose de linfócitos e enterócitos, ocorre pouca morte de células e os pacientes raramente apresentam uma hipotensão refratária, sugerindo que a falência dos órgãos, secundária ao edema e à hipoxia tecidual concomitante, tem um papel central. No caso dos choques hipovolêmico e cardiogênico, contudo, os mecanismos da morte são razoavelmente bem compreendidos. A menos que a agressão seja grave e rapidamente fatal (p. ex., hemorragia maciça por rotura de um aneurisma da aorta), o choque nas diversas situações tende a evoluir (se bem que um tanto artificial) através de três fases genéricas:

- Uma *fase não progressiva* inicial durante a qual os mecanismos compensatórios reflexos são ativados e a perfusão de órgãos vitais é mantida.
- Uma *fase progressiva,* caracterizada por hipoperfusão tecidual e início do agravamento do desequilíbrio circulatório e metabólico, incluindo a acidose lática.
- Uma *fase irreversível* que se estabelece após o organismo ter sofrido lesão celular e tecidual tão intensas que, mesmo se os defeitos hemodinâmicos fossem corrigidos, a sobrevivência não seria possível.

No início da fase não progressiva do choque, diversos mecanismos neuro-humorais contribuem para manter o débito cardíaco e a pressão sanguínea. Estes incluem os reflexos barorreceptores, a liberação de catecolaminas, a ativação do eixo renina-angiotensina, a liberação de ADH e a estimulação simpática generalizada. O efeito final é a taquicardia, a vasoconstrição periférica e a conservação de líquido pelos rins. A vasoconstrição cutânea, por exemplo, é responsável pelo resfriamento e palidez característicos da pele no choque bem desenvolvido (embora o choque séptico possa, inicialmente, causar uma vasodilatação cutânea e, assim, exibir uma pele quente e corada). Os vasos coronarianos e cerebrais são menos sensíveis à resposta simpática e, assim, mantêm o calibre, o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio relativamente normais.

Se as causas subjacentes não forem corrigidas, o choque passa imperceptivelmente para a fase progressiva, durante a qual há hipoxia tecidual generalizada. Nesse cenário de persistência do *deficit* de oxigênio, a respiração aeróbica celular é substituída pela glicólise anaeróbica com produção excessiva de ácido lático. A acidose lática resultante diminui o pH tecidual e enfraquece a resposta vasomotora; as arteríolas se dilatam e o sangue começa a acumular-se na microcirculação. O acúmulo periférico não apenas piora o débito cardíaco, mas também coloca as células endoteliais sob risco de desenvolver lesão anóxica com subsequente coagulação intravascular disseminada. Com a hipoxia tecidual generalizada, os órgãos vitais são afetados e entram em falência.

Nos casos graves, o processo entra, por fim, em um estágio irreversível. A lesão celular generalizada é refletida pela liberação de enzimas lisossômicas, agravando ainda mais o estado do choque. Se o intestino isquêmico permitir que a flora intestinal penetre na circulação, o choque séptico bacteriano pode se sobrepor. Nesse momento, o paciente pode desenvolver anúria como resultado de uma necrose tubular aguda e insuficiência renal (Cap. 20), e, apesar de medidas heroicas, uma espiral clínica descendente quase inevitavelmente culmina com a morte.

Morfologia

As alterações celulares e teciduais induzidas pelo choque cardiogênico ou hipovolêmico são essencialmente aquelas da lesão hipóxica (Cap. 2); as alterações podem manifestar-se em qualquer tecido, embora sejam particularmente evidentes no cérebro, coração, pulmões, rins, glândulas suprarrenais e trato gastrointestinal. As alterações **suprarrenais** no choque são aquelas observadas em todas as formas de estresse; essencialmente há

depleção de lipídios nas células corticais. Isto não reflete exaustão suprarrenal, mas, sim, conversão das células vacuoladas relativamente inativas para células metabolicamente ativas que utilizam os seus lipídios armazenados para a síntese de esteroides. Os **rins** tipicamente exibem necrose tubular aguda (Cap. 20). Os **pulmões** são raramente afetados no choque hipovolêmico puro, pois eles são relativamente resistentes à lesão hipóxica. No entanto, quando o choque é causado por sepse ou trauma, pode desenvolver-se **lesão alveolar difusa** (Cap. 15), sendo aí chamado pulmão de choque. No choque séptico, o surgimento de coagulação intravascular disseminada leva à deposição generalizada de microtrombos ricos em fibrina, principalmente no cérebro, coração, pulmões, rins, glândulas suprarrenais e no trato gastrointestinal. O consumo de plaquetas e de fatores da coagulação, frequentemente, provoca o aparecimento de hemorragias petequiais nas superfícies serosas e na pele.

Com exceção da morte de neurônios e de miócitos pela isquemia, praticamente todos os demais tecidos podem voltar à normalidade caso o paciente sobreviva. Infelizmente, a maioria dos pacientes com alterações irreversíveis devidas ao choque grave morre antes que os tecidos possam se recuperar.

Consequências Clínicas

As manifestações clínicas do choque dependem da causa desencadeante. Nos choques hipovolêmico e cardiogênico, o paciente apresenta-se com hipotensão, um pulso fraco e rápido, taquipneia e pele cianótica, fria e pegajosa. No choque séptico, a pele pode estar inicialmente corada e quente devido à vasodilatação periférica. A ameaça à vida, no início, deriva da catástrofe de base que precipitou o choque (p. ex., infarto do miocárdio, hemorragia grave ou sepse). No entanto, o choque rapidamente produz disfunções cardíacas, cerebrais e pulmonares, e, eventualmente, distúrbios eletrolíticos e acidose metabólica que exacerbam o estado calamitoso do paciente, posteriormente. Os indivíduos que sobrevivem às complicações iniciais podem entrar em uma segunda fase dominada pela insuficiência renal e marcada por uma redução progressiva do débito urinário, assim como por desequilíbrio hidroeletrolítico grave. A coagulopatia frequentemente complica o choque, particularmente quando a causa é sepse ou trauma, e pode ter consequências graves ou até mesmo fatais, especialmente nos pacientes com coagulação intravascular disseminada.

O prognóstico varia de acordo com a origem do choque e sua duração. Assim, mais de 90% dos pacientes jovens e, no geral, saudáveis, com choque hipovolêmico, sobrevivem com tratamento adequado; por outro lado, o choque séptico ou o choque cardiogênico associado a infarto do miocárdio extenso apresentam taxas de mortalidade substancialmente maiores, mesmo recebendo um atendimento de excelência.

Conceitos-chave

Choque

- Choque é definido como um estado de hipoperfusão tecidual sistêmica devido à redução do débito cardíaco e/ou à redução do volume sanguíneo circulante eficaz.
- Os tipos de choque mais importantes são: o cardiogênico (p. ex., infarto do miocárdio), o hipovolêmico (p. ex., perda sanguínea), e choques associados com respostas inflamatórias sistêmicas (p. ex., em infecções graves); as lesões cerebrais ou medulares agudas e as reações de hipersensibilidade graves também podem causar choques neurogênico e anafilático, respectivamente.
- O choque de qualquer tipo pode levar a lesão tecidual hipóxica, se não for tratado.
- O choque séptico é causado pela resposta do hospedeiro às infecções bacterianas, virais ou fúngicas, e é uma condição inflamatória sistêmica caracterizada pela ativação da célula endotelial, edema tecidual, coagulação intravascular disseminada e desarranjos metabólicos que geralmente levam à falência dos órgãos e morte.

Leituras sugeridas

Dinâmica dos Fluidos

Chen, H., Schrier, R. Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med*. 2006; 119:S11.

[Antigo, mas ainda útil na avaliação de insuficiência cardíaca e sobrecarga de líquidos.]

Hemostasia e Sangramento

Crawley, J., Zanardelli, S., Chion, C. K., Lane, D. A. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(Suppl 1):95. *[Análise sobre as vias impactadas pela ativação da trombina.]*

Crawley, J., Lane, D. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:233. *[Síntese dos papéis fisiológicos do inibidor da via do fator tecidual.]*

De Candia, E. Mechanisms of platelet activation by thrombin: a short history. *Thromb Res*. 2012; 129:250–256. *[Análise com foco na ativação plaquetária por PARs via trombina, mas também abrange outros pontos emergentes de possível interferência.]*

Kwaan, H. C., Samama, M. M. The significance of endothelial heterogeneity in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36:286. *[Análise com foco na influência do endotélio na hemostasia e na trombose.]*

Mackman, N., Tilley, R. E., Key, N. S. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27:1687. *[Visão-geral das principais vias na coagulação.]*

Renne, T., Schmaier, A. H., Nickel, K. F., et al. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012; 120:4296–4303. *[Análise que resume os novos insights sobre a ainda incerta função in vivo do fator XII na trombose e na biologia vascular.]*

Rijken, D. C., Lijnen, H. R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:4. *[Análise de vias fibrinolíticas.]*

Trombose e Tromboembolia

Castoldi, E., Rosing, J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:445–453. *[Analisa a etiologia multifatorial da resistência à proteína C ativada (por exemplo, fator V Leiden) e discute suas implicações clínicas.]*

Cushman, M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007; 44:62. *[Visão geral dos fatores de risco e fisiopatologia de TVP.]*

Donati, M. B., Lorenzet, R. Thrombosis and cancer: 40 years of research. *Thromb Res*. 2012; 129:348–352. *[Perspectiva histórica sobre questões relacionadas ao câncer e à trombose que se estende desde a época da síndrome de Trousseau até os dias atuais.]*

Esmon, C. T., Esmon, N. L. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011. *[Revisão sobre as interações do endotélio, o fluxo sanguíneo e a hemostasia/trombose.]*

Goldhaber, S. Z., Bounameaux, H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012; 379:1835–1846. *[Guia para o reconhecimento e tratamento da embolia pulmonar e da TVP.]*

Hannaford, P. C. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2011; 127(Suppl 3):S30–S34. *[Discussão sobre risco para TVP em mulheres que usam várias formas de contracepção hormonal.]*

Holy, E. W., Tanner, F. C. Tissue factor in cardiovascular disease pathophysiology and pharmacological intervention. *Adv Pharmacol*. 2010; 59:259. *[Revisão dos papéis do fator tecidual na hemostase e as possíveis estratégias para prevenir a trombose.]*

Hong, M. S., Amanullah, A. M. Heparin-induced thrombocytopenia: a practical review. *Rev Cardiovasc Med*. 2010; 11:13. *[Revisão do funcionamento e tratamento da TIH.]*

Jennings, L. K. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2009; 102:248. *[Revisão dos papéis desempenhados pelas plaquetas na trombose e na inflamação com foco na intervenção terapêutica.]*

Kelton, J. G., Arnold, D. M., Bates, S. M. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Eng J Med*. 2013; 368:737. *[Discussão sobre trombocitopenia induzida pela heparina e manejo de pacientes acometidos com anticoagulantes não heparinizados.]*

Montagnana, M., Franchi, M., Danese, E., et al. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36:404. *[Revisão do funcionamento da CID nas configurações gestacional e ginecológica.]*

Osinbowale, O., Ali, L., Chi, Y. W. Venous thromboembolism: a clinical review. *Postgrad Med*. 2010; 122:54. *[Revisão básica do nível padrão do estudante de medicina/da instituição médica.]*

Ruiz-Irastorza, G., Crowther, M., Branch, W., et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376:1498. *[Resumo da síndrome antifosfolipídio enfatizando o diagnóstico e o tratamento.]*

Watson, H. G., Baglin, T. P. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2011; 152:31–34. *[Epidemiologia da TVP relacionada com viagens e recomendações clínicas.]*

Willis, R., Harris, E. N., Pierangeli, S. S. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38:305–321. *[Ressalta os possíveis mecanismos que contribuem para o desenvolvimento e para a acão de anticorpos antifosfolipídicos patogênicos.]*

Wu, K. K., Matijevic-Aleksic, N. Molecular aspects of thrombosis and antithrombotic drugs. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005; 42:249. *[Visão aprofundada dos mecanismos de formação de trombos.]*

Zwicker, J., Furie, B. C., Furie, B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 62:126. *[Revisão do funcionamento subjacente ao estado de hipercoagulabilidade de malignidade.]*

Formas Incomuns de Embolia

Akhtar, S. Fat embolism. *Anesthesiol Clin*. 2009; 27:533. *[Visão geral da patogênese e dos aspectos clínicos da síndrome de embolia gordurosa.]*

Benson, M. D. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:946576. *[Discussão sobre a fisiopatologia da embolia de líquido amniótico.]*

Choque Séptico

Brosnahan, A. J., Schlievert, P. M. Gram-positive bacterial superantigen outside-in signaling causes toxic shock syndrome. *FEBS J*. 2011; 278:4649–4667. *[Uma revisão do funcionamento molecular da síndrome do choque tóxico induzido por componentes bacterianos que atuam como superantígenos.]*

Hotchkiss, R., Karl, I. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348:138. *[Artigo antigo que estabelece uma base sólida para a compreensão patogênica da sepse.]*

Lee, W. L., Slutsky, A. S. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med*. 2010; 363:689–691. *[Breve análise do papel da disfunção endotelial na patogênese da sepse.]*

Munford, R. S. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1:467. *[Análise do papel das bactérias gram-negativas no choque séptico.]*

Stearns-Kurosawa, D. J., Osuchowski, M. F., Valentine, C., et al. The pathogenesis of sepsis. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2011; 6:19. *[Atualização das abordagens para a compreensão e o tratamento da sepse.]*

---

[*] *As contribuições do Dr. Richard N. Mitchell para este capítulo ao longo das várias edições são estimadamente reconhecidas.*

[1] *Nota da Revisão Científica:* No Brasil, utilizamos preferencialmente para os edemas nas cavidades serosas (efusões) o termo derrame. Assim, usamos derrame pleural para a efusão no espaço pleural e derrame pericárdico para a efusão no espaço pericárdico. Na cavidade peritoneal, o termo mais usado é ascite, pouco se utiliza derrame ou efusão peritoneal. Esses termos são usados independentemente de se tratar de um exsudato ou de um transudato (ver adiante).

[2] *Nota da Revisão Científica:* No Brasil, utilizamos também os termos hiperemia ativa para o processo localizado de aumento da chegada de sangue (afluxo) a um tecido, órgão ou território corporal, e hiperemia passiva como sinônimo de congestão, que é a diminuição da saída de sangue (efluxo) de um tecido, órgão ou território corporal, esta podendo ser localizada ou sistêmica (comprometendo vários órgãos ou territórios corporais).

[3] *Nota da Revisão Científica:* No Brasil, os termos coágulo (clot) e trombo (thrombus) não são sinônimos, como frequentemente utilizados em textos norte-americanos. Como produto da cascata da coagulação, o coágulo é constituído basicamente de fibrina, podendo ser formado dentro ou fora dos vasos sanguíneos, sem aderência à parede vascular; é mole e elástico, macroscopicamente, e pode se formar tanto no indivíduo vivo quanto no cadáver. Já nos trombos, plaquetas ativadas e agregadas se associam à fibrina da coagulação e a outros elementos do sangue, formando uma massa sólida, firme, aderida necessariamente à parede vascular, sempre no interior dos vasos e somente no indivíduo vivo. O processo fisiológico de parada do sangramento após uma ruptura vascular traumática caracteriza a hemostasia normal. Nesse caso, a massa fibrino-plaquetária formada, que objetiva impedir o sangramento, é denominada tampão fibrino-plaquetário. Quando a hemostasia ocorre num contexto patológico, isto é, a hemostasia é ativada de forma inapropriada, o tampão fibrino-plaquetário recebe a denominação de trombo, e o processo, de trombose. Essas distinções não são simplesmente acadêmicas, pois têm grande importância em necropsias (clínicas ou médico-legais) para determinação de diagnósticos e da causa da morte. Utilizaremos, doravante, o termo que melhor traduz o sentido do texto original.

[4] *Nota da Revisão Científica:* No Brasil, a conceituação das hemorragias difere um pouco da exposta no texto. Habitualmente, utilizamos o termo *púrpura* para as hemorragias cutâneo-mucosas planas, maiores que as petéquias (> 3 mm), decorrentes de doenças da hemostasia ou dos pequenos vasos. O termo é usado também para as doenças nas quais ela ocorre, como púrpura senil, púrpura trombocitopênica autoimume etc. *Equimose* é uma lesão hemorrágica semelhante à púrpura, sem “efeito de massa” (i.e., não comprime os tecidos vizinhos), mas de origem traumática. *Hematoma* é uma hemorragia localizada, com efeito de massa, podendo ou não ser de origem traumática. Enquanto na equimose o sangue extravasado se espalha difusamente na malha dos tecidos, sem compressão importante, no hematoma o sangue preenche uma neocavidade no tecido onde se forma, comprimindo o tecido adjacente. Tal distinção tem grande importância diagnóstica, terapêutica e evolutiva, não apenas na medicina assistencial como na Medicina Legal.

CAPÍTULO 5

Doenças Genéticas

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Genes e Doenças Humanas

No Capítulo 1, discutimos a arquitetura do genoma humano normal. Aqui vamos nos basear nesse conhecimento para discutir as bases genéticas das doenças humanas.

As doenças genéticas são mais comuns do que se imagina. A frequência de tempo de vida das doenças genéticas é estimada em 670 por 1.000. Além disso, as doenças genéticas encontradas na prática médica representam somente a ponta do *iceberg*, ou seja, são aquelas com erros genotípicos menos extremos, que permitem o desenvolvimento embrionário completo e o nascimento do indivíduo. Estima-se que 50% dos abortos espontâneos, durante os primeiros meses de gestação, têm uma anomalia cromossômica detectável; além disso, acresce que há numerosos erros menores detectáveis e muitas outras lesões genéticas que estão somente agora sendo conhecidas, graças aos avanços no sequenciamento do DNA. Cerca de 1% de todos os recém-nascidos possui uma anormalidade macrocromossômica, e uma doença grave com um componente genético significativo desenvolve-se em aproximadamente 5% dos indivíduos com menos de 25 anos de idade. Quantas outras mutações permanecem ocultas?

Antes de discutirmos sobre as aberrações específicas que podem causar doenças genéticas, é importante

resumir a contribuição genética para as doenças humanas. As doenças genéticas humanas podem ser classificadas, de modo amplo, em três categorias:

- *Doenças relacionadas a mutações em um único gene com amplos efeitos*. Essas mutações causam a doença ou predispõem à doença e, com algumas exceções, como as hemoglobinopatias, tipicamente não estão presentes na população normal. Tais mutações e suas doenças associadas têm alta penetrância, significando que a presença da mutação associa-se com a doença em uma grande parte dos indivíduos. Como essas doenças são causadas por mutações em um único gene, elas geralmente obedecem ao padrão mendeliano clássico de herança e são também conhecidas como doenças mendelianas. Algumas exceções importantes a essa regra são discutidas adiante.

  O estudo dos genes individuais e das mutações com amplos efeitos tem sido extremamente instrutivo para a medicina, já que grande parte do conhecimento sobre muitos processos fisiológicos (p. ex., transporte de colesterol, secreção de cloreto) tem sido oriunda da análise das doenças monogênicas. Embora instrutivas, essas doenças são geralmente raras, a menos que elas sejam mantidas em uma população por significativas forças seletivas (p. ex., anemia falciforme em áreas onde a malária é endêmica, Cap. 14).
- *Doenças cromossômicas*. Essas doenças surgem a partir de alterações estruturais ou numéricas nos cromossomos autossomos e sexuais. Como nas doenças monogênicas, são incomuns, mas associadas com alta penetrância.
- *Doenças multigênicas complexas*. Essas doenças são muito mais comuns do que as doenças nas duas categorias previamente mencionadas. As doenças multigênicas complexas são causadas por interações entre múltiplas formas variantes de genes e fatores ambientais. Essas formas variantes de genes são comuns na população e são chamadas de *polimorfismos*. Cada forma variante de um gene confere um pequeno aumento no risco da doença, e a suscetibilidade individual de cada gene não é suficiente ou necessária para produzir a doença. A doença ocorre somente quando muitos desses polimorfismos estão presentes no indivíduo, daí o termo *poligênico* ou *multigênico*. Portanto, ao contrário dos genes mutantes, que são altamente penetrantes e originam as doenças mendelianas, cada polimorfismo tem um pequeno efeito e possui baixa penetrância. Como as interações ambientais são importantes na patogenia dessas doenças, elas também são chamadas de doenças multifatoriais. Estão presentes nessa categoria algumas das doenças mais comuns que afligem os seres humanos, como a aterosclerose, o diabetes melito, a hipertensão e as doenças autoimunes. Mesmo características normais, como altura e peso, são governadas por polimorfismos em vários genes.

A discussão a seguir descreve as mutações que afetam genes individuais, que estão na base das desordens mendelianas, seguidas pelos padrões de transmissão e por exemplos selecionadas de desordens de um único gene.

Mutações

Uma *mutação* é definida como uma alteração permanente no DNA. As mutações que afetam as células germinativas são transmitidas para os descendentes e podem gerar doenças hereditárias. As mutações que surgem em células somáticas não causam doenças hereditárias, mas são importantes para a gênese de cânceres e algumas malformações congênitas.

Princípios gerais relativos aos efeitos das mutações genéticas são descritos a seguir.

- ***Mutações pontuais em sequências codificadoras***. Uma mutação pontual é uma mudança de uma única base que é substituída por uma base diferente. Uma mutação pontual pode alterar o código da trinca de nucleotídeos e causar a substituição de um aminoácido por outro no produto gênico. Como essas mutações alteram a sequência das proteínas codificadas, elas são chamadas de mutações com troca de sentido (*missense*). Se o aminoácido substituído for bioquimicamente semelhante ao original, tipicamente haverá uma pequena mudança na função da proteína, e a mutação é chamada de mutação com troca de sentido "conservadora". Por outro lado, na mutação com troca de sentido (*missense*) "não conservadora", ocorre a substituição de um aminoácido por outro bioquimicamente diferente. Um exemplo excelente desse tipo é a mutação falciforme afetando a cadeia globina β da hemoglobina (Cap. 14). Nesse caso, a trinca de nucleotídeos CTC (ou GAG no mRNA), que codifica o ácido glutâmico, é substituída por CAC (ou GUG no mRNA), que codifica valina. Essa substituição de um único aminoácido altera as propriedades físico-químicas da hemoglobina, originando a anemia falciforme. Além de substituir um aminoácido, uma mutação pontual pode alterar um códon de um aminoácido que sinaliza o término de uma cadeia polipeptídica, conhecido como *códon de terminação (mutação sem sentido)*. Tomando novamente como exemplo o gene da globina β, uma mutação pontual que afeta o

códon para glutamina (CAG) cria um códon de terminação (UAG) se U for substituído por C (Fig. 5-1). Essa alteração leva a um término prematuro da tradução do gene da globina β gerando um pequeno peptídeo que é rapidamente degradado. A deficiência das cadeias de globinas β pode causar uma forma grave de anemia, chamada de β^0-Talassemia (Cap. 14).

Alelo globina β normal

38 — Thr — 39 — Gln — 40 — Arg —

| A C C | C A G | A G G |

| A C C | U A G | A G G |

Alelo globina β^0

— Thr — PARADA

38

FIGURA 5-1 Mutação sem sentido (*nonsense*) levando à terminação prematura da cadeia. Sequência parcial de mRNA da cadeia de globina β de hemoglobina mostrando códons para os aminoácidos 38 a 40. Uma mutação pontual (C → U) no códon 39 muda um códon de glutamina (Gln) para um códon de terminação, e, portanto, a síntese da proteína para no aminoácido 38.

- ***Mutações em sequências não codificadoras***. Efeitos deletérios podem também resultar de mutações que não envolvem os éxons. Lembre-se que a transcrição do DNA é iniciada e regulada por sequências promotoras e acentuadoras (Cap. 1). Mutações pontuais ou deleções envolvendo tais sequências regulatórias podem interferir na ligação de fatores de transcrição e, então, levar a uma acentuada redução ou total falta da transcrição. Tal é o caso de algumas formas de anemias hereditárias chamadas talassemias. Além disso, mutações pontuais dentro dos introns podem levar a recomposições defeituosas de sequências de éxons. Isso, por sua vez, interfere com o processamento normal das transcrições iniciais de mRNA e resulta numa falha para formar mRNA maduro. Dessa forma, a tradução não pode ocorrer e o produto gênico não é sintetizado.
- ***Deleções e inserções***. Pequenas deleções ou inserções que envolvem a sequência de codificação podem ter dois efeitos possíveis sobre a proteína codificada. Se o número de pares de bases envolvido for igual a três ou múltiplo de três, a fase de leitura permanecerá intacta e uma proteína anormal, faltando ou ganhando um ou mais aminoácidos, será sintetizada (Fig. 5-2). Se o número de bases codificantes afetadas não for um múltiplo de três, isso resultará na alteração da fase de leitura da fita de DNA, produzindo o que é referido como uma mutação de alteração de fase de leitura (*frameshift*) (Figs. 5-3 e 5-4). Tipicamente, o resultado é a incorporação de um número variável de aminoácidos incorretos, seguida por truncamento resultante de um códon de terminação prematuro.

— Ile — Ile — Phe — Gly — Val —
DNA Normal ... T ATC ATC TTT GGT GTT ...

ΔF508
DNA CF ... T ATC AT– ––T GGT GTT ...
— Ile — Ile ——— Gly — Val —

FIGURA 5-2 A deleção de três bases no alelo comum da fibrose cística (FC) resulta na síntese de uma proteína que carece do aminoácido 508 (fenilalanina). Porque a deleção é um múltiplo de três, essa não é uma mutação de fase de leitura (*frameshift*). (De Thompson MW, et al: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 135).

Alelo A ABO ... Leu – Val – Val – Thr – Pro ...
... CTC GTG GTG ACC CCT T ...

Alelo O ABO ... CTC GTG GT– ACC CCT T ...
... Leu – Val – Val – Pro – Leu ...
fase de leitura alterada

FIGURA 5-3 Deleção de base única no *locus* de ABO (glicosiltransferase), levando a uma mutação de fase de leitura (*frameshift*) responsável pelo alelo O. (De Thompson MW, et al: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 134.)

Alelo HEXA normal ... – Arg – Ile – Ser – Tyr – Gly – Pro – Asp – ...
... CGT ATA TCC TAT GCC CCT GAC ...

Alelo Tay-Sachs ... CGT ATA TCT ATC CTA TGC CCC TGA C ...
... – Arg – Ile – Ser – Ile – Leu – Cys – Pro – Parada
fase de leitura alterada

FIGURA 5-4 Inserção de quatro bases no gene A da hexosaminidase, levando a uma mutação de fase de leitura (*frameshift*). Essa mutação é a principal causa da doença de Tay-Sachs em judeus Ashkenazi. (De Nussbaum RL, et al: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 212.)

- ***Mutações de repetição trinucleotídica***. Mutações de repetição trinucleotídica pertencem a uma categoria especial de anomalia genética. Essas mutações são caracterizadas pela amplificação de uma sequência de três nucleotídeos. Embora a sequência nucleotídica específica que apresenta amplificação seja diferente em várias doenças, quase todas as sequências afetadas compartilham os nucleotídeos guanina (G) e citosina (C). Por

exemplo, na síndrome do X frágil, protótipo dessa categoria de doenças, há de 250 a 4.000 repetições *em tandem* da sequência CGG em um gene chamado *retardo mental familiar 1 (FMR1)*. Na população normal, o número de repetições é pequeno, em média 29. Essas expansões das sequências trinucleotídicas impedem a expressão normal do gene *FMR1*, dando assim origem ao retardo mental. Outra *característica distinta das mutações de repetição trinucleotídica é que elas são dinâmicas* (i.e., o grau de amplificação aumenta durante a gametogênese). Esses aspectos, que serão discutidos mais detalhadamente adiante, influenciam o padrão de herança e as manifestações fenotípicas das doenças causadas por essa classe de mutação.

Resumindo, as mutações podem interferir na expressão gênica em vários níveis. A transcrição pode ser suprimida por deleções de genes e mutações pontuais que envolvem sequências de promotor. O processamento anormal do mRNA pode resultar de mutações que afetam introns ou junções de recomposição, ou ambos. A tradução é afetada se uma mutação sem sentido criar um códon de terminação (mutação de terminação de cadeia) dentro de um éxon. Finalmente, algumas mutações pontuais patogênicas podem levar à expressão de quantidades normais de proteína disfuncional.

Tendo como fundamentos essas informações, agora poderemos voltar nossa atenção para as três categorias principais de doenças genéticas: (1) doenças relacionadas a genes mutantes com efeito amplo, (2) doenças com herança multifatorial e (3) doenças cromossômicas. Pode-se adicionar a essas três categorias bem conhecidas um grupo heterogêneo de *doenças monogênicas com padrões de herança não clássicos*. Esse grupo inclui doenças resultantes de mutações de repetição trinucleotídica, de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) e aquelas nas quais a transmissão é influenciada pela impressão genômica ou mosaicismo gonadal. As doenças desse grupo são causadas por mutações em genes únicos, e não seguem o padrão de herança mendeliano. Elas serão discutidas mais adiante neste capítulo.

Está além do escopo deste livro rever a genética humana normal. Alguns fundamentos da estrutura do DNA e da regulação das expressões dos genes foram descritos no Capítulo 1. Aqui é importante esclarecer vários termos comumente usados — *hereditário*, *familial* e *congênito*. Doenças hereditárias, por definição, são derivadas dos pais e transmitidas na linhagem germinativa através das gerações, sendo, portanto, familiares. O termo *congênito* significa, simplesmente, "nascido com". Algumas doenças congênitas não são genéticas; por exemplo, a sífilis congênita. Nem todas as doenças genéticas são congênitas; indivíduos com doença de Huntington, por exemplo, começam a manifestar a doença somente após os 20 ou 30 anos de idade.

Doenças Mendelianas

Praticamente todas as doenças mendelianas resultam de mutações em genes únicos, com amplos efeitos. Não é necessário detalhar aqui as leis de Mendel, já que todo estudante de biologia, e possivelmente todas as sementes de ervilha, as aprendem desde uma idade bem jovem. Faremos somente alguns comentários de relevância médica.

Estima-se que cada indivíduo seja portador de cinco a oito genes deletérios, número inicialmente estimado a partir de estudos de populações, que parece ser confirmado pelo sequenciamento genômico de indivíduos normais. A maior parte deles é recessiva e, portanto, não tem efeitos fenotípicos sérios. Cerca de 80% a 85% dessas mutações são familiares. O restante representa mutações novas, adquiridas por um indivíduo afetado.

Algumas mutações autossômicas expressam-se parcialmente em heterozigotos e de modo completo em homozigotos. A anemia falciforme é causada pela substituição da hemoglobina normal (HbA) pela hemoglobina S (HbS). Quando um indivíduo é homozigoto para o gene mutante, todas as moléculas de hemoglobina são do tipo anormal, HbS, e mesmo com a saturação normal do oxigênio, a doença se expressa completamente (i.e., deformidade em forma de foice de todas as hemácias e anemia hemolítica). No heterozigoto somente uma proporção da hemoglobina é HbS (sendo o restante HbA) e, portanto, a deformação em foice das hemácias ocorre somente sob condições infrequentes, tais como uma exposição a concentrações mais baixas de oxigênio. Esta é referida como *traço falciforme*, para diferenciá-la da anemia falciforme plenamente expressa.

Embora os traços mendelianos sejam usualmente descritos como dominantes ou recessivos, em alguns casos ambos os alelos de um gene contribuem para o fenótipo — uma condição chamada *codominância*. Os antígenos de histocompatibilidade e dos grupos sanguíneos são bons exemplos de herança codominante.

Um único gene mutante causando muitos efeitos fenotípicos caracteriza um *pleiotropismo*; ao contrário,

mutações em vários *loci* genéticos podem provocar um mesmo fenótipo (*heterogeneidade genética*). A anemia falciforme é um exemplo de pleiotropismo. Nessa doença hereditária, não ocorre somente a mutação pontual no gene que dá origem à hemoglobina HbS, que predispõe as hemácias à hemólise, mas também as hemácias anormais tendem a obstruir os pequenos vasos sanguíneos, induzindo, por exemplo, a fibrose esplênica, infartos em órgãos e alterações ósseas. Os numerosos diferentes comprometimentos dos órgãos estão todos relacionados ao defeito primário na síntese de hemoglobina. Por outro lado, a surdez infantil profunda, uma entidade clínica aparentemente homogênea, é causada por muitos tipos diferentes de mutações autossômicas recessivas. O reconhecimento da heterogeneidade genética não é importante somente no aconselhamento genético, mas também é relevante para a compreensão da patogenia de algumas doenças comuns, como o diabetes melito.

Padrões de Transmissão de Doenças Monogênicas

As mutações que envolvem apenas um gene seguem tipicamente um dos três padrões de herança: autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X. As regras gerais que regem a transmissão dos distúrbios de um único gene são bem conhecidas; apenas alguns aspectos marcantes são resumidos. Desordens de um único gene com padrões não clássicos de herança serão descritas mais adiante.

Doenças Autossômicas Dominantes

As doenças autossômicas dominantes se manifestam em indivíduos heterozigotos; portanto, pelo menos um dos pais de um caso-índice é geralmente afetado; ambos, homens e mulheres, são afetados e ambos podem transmitir a condição. Quando uma pessoa afetada casa-se com uma não afetada, todo filho tem uma chance em duas de ter a doença. Além dessas regras básicas, as doenças autossômicas dominantes possuem as seguintes características:

- *Em toda doença autossômica dominante, alguma proporção de pacientes não tem pais afetados*. Tais pacientes devem suas doenças às novas mutações que surgem no óvulo ou no espermatozoide do qual se originaram. Os seus irmãos e irmãs não são nem afetados e nem possuem riscos para desenvolver a doença. A proporção de pacientes que desenvolvem a doença como resultado de uma nova mutação está relacionada com o efeito da doença na capacidade reprodutiva. Se uma doença reduz marcantemente a capacidade reprodutiva, a maioria dos casos, espera-se, deve resultar de novas mutações. Várias mutações novas parecem ocorrer em células germinativas de pais relativamente mais velhos.
- *As características clínicas podem ser modificadas por variações na penetrância e na expressividade*. Alguns indivíduos herdam o gene mutante, mas são fenotipicamente normais. Isto é chamado de *penetrância incompleta*. A penetrância é expressa em termos matemáticos. Portanto, 50% de penetrância indica que 50% dos indivíduos que carregam o gene mutante expressam o fenótipo. Em contraste com a penetrância, se um fenótipo é visto em todos os indivíduos portadores do gene mutante, porém com expressão diferente entre indivíduos, o fenômeno é chamado de *expressividade variável*. Por exemplo, as manifestações da neurofibromatose tipo 1 variam de manchas pardas na pele até múltiplos tumores de pele e deformações esqueléticas. Os mecanismos subjacentes à penetrância incompleta e à expressividade variável não estão completamente compreendidos, mas, muito provavelmente, resultam dos efeitos de outros genes ou fatores ambientais que modificam a expressão fenotípica do alelo mutante. Por exemplo, o fenótipo de um paciente com anemia falciforme (resultante da mutação no *locus* da globina β) é influenciado pelo genótipo no *locus* da globina *α*, pois este influencia a quantidade total de hemoglobina produzida (Cap. 14). A influência dos fatores ambientais é exemplificada pela hipercolesterolemia familiar. A expressão da doença na forma de aterosclerose é condicionada pela ingestão de lipídios na dieta.
- Em muitas situações, a idade de início é atrasada; sinais e sintomas podem não aparecer até a idade adulta (como na doença de Huntington).

Os mecanismos bioquímicos das doenças autossômicas dominantes dependem da natureza da mutação e do tipo de proteína afetada. A maioria das mutações causa produção reduzida do produto de um gene ou promove o surgimento de uma proteína disfuncional ou inativa. Se tal mutação dá origem a uma doença dominante ou recessiva depende de se a cópia remanescente do gene é capaz de compensar a perda. Portanto, compreender as razões pelas quais determinadas mutações de perda de função dão origem a doenças de padrões dominantes *versus* recessivos requer uma compreensão da biologia. Muitas doenças autossômicas dominantes

decorrentes de mutações deletérias caem em um dos poucos padrões familiares:
1. *Aqueles envolvidos na regulação de vias metabólicas complexas que estão sujeitas ao feeedback inibitório*. Receptores de membrana tais como o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) são um exemplo; na hipercolesterolemia familiar, discutida mais adiante, uma perda de 50% dos receptores de LDL resulta em uma elevação secundária do colesterol que, por sua vez, predispõe à aterosclerose os heterozigotos afetados.
2. *Proteínas estruturais fundamentais, tais como colágeno e elementos do citoesqueleto da membrana do eritrócito* (p. ex., espectrina). Os mecanismos bioquímicos pelos quais uma redução de 50% na quantidade de tais proteínas resulta em um fenótipo anormal não são totalmente compreendidos. Em alguns casos, especialmente quando o gene codifica uma subunidade de uma proteína multimérica, o produto de um alelo mutante pode interferir na montagem de um multímero funcionalmente normal. Por exemplo, a molécula de colágeno é um trímero no qual as três cadeias de colágeno são organizadas em uma configuração helicoidal. Cada uma das três cadeias de colágeno na hélice deve ser normal para a montagem e a estabilidade da molécula de colágeno. Mesmo com uma única cadeia de colágeno mutante, os trímeros de colágeno normais não podem ser formados e, portanto, há uma deficiência acentuada de colágeno. Nesse exemplo, o alelo mutante é chamado de *negativo dominante,* porque ele prejudica a função de um alelo normal. Esse efeito é ilustrado em algumas formas de osteogênese imperfeita, caracterizada pela deficiência acentuada de colágeno e anomalias esqueléticas graves (Cap. 26).

Menos comum do que mutações de perda de função são mutações de *ganho de função*, que podem assumir duas formas. Algumas mutações resultam num aumento da função normal de uma proteína, por exemplo, atividade enzimática excessiva. Em outros casos, as mutações conferem uma atividade totalmente nova, completamente não relacionada com a função normal da proteína afetada. A transmissão de doenças produzidas por mutações de ganho de função é quase sempre autossômica dominante, como ilustrada pela doença de Huntington (Cap. 28). Nessa doença, a mutação de repetição trinucleotídica afetando o gene Huntington (ver adiante) origina uma proteína anormal, chamada *huntingtina*, que é tóxica para os neurônios e, devido a isso, mesmo os heterozigotos desenvolvem uma deficiência neurológica.

A Tabela 5-1 lista as doenças autossômicas dominantes comuns. Muitas delas são discutidas com mais detalhes em outros capítulos. Algumas poucas doenças não abordadas em outras partes serão discutidas mais adiante neste capítulo para ilustrar princípios importantes.

Tabela 5-1

Desordens Autossômicas Dominantes

Sistema	Desordem
Nervoso	Doença de Huntington Neurofibromatose Distrofia miotônica Esclerose tuberosa
Urinário	Doença renal policística
Gastrointestinal	Polipose familiar do cólon
Hematopoiética	Esferocitose hereditária Doença de von Willebrand
Esquelético	Síndrome de Marfan* Síndrome de Ehlers-Danlos (algumas variantes)* Osteogênese imperfeita Acondroplasia
Metabólica	Hipercolesterolemia familiar* Porfiria intermitente aguda

*Discutidas neste capítulo. Outros distúrbios listados são discutidos em capítulos apropriados no livro.

Doenças Autossômicas Recessivas

Os traços autossômicos recessivos constituem a maior categoria de doenças mendelianas. Elas ocorrem quando ambos os alelos em um dado *locus* de um gene é mutado. Essas desordens são caracterizadas pelas seguintes aspectos: (1) usualmente o traço não afeta os pais dos indivíduos afetados, mas a prole pode ter a doença; (2) os filhos e filhas têm uma chance em quatro de terem o traço (i.e., o risco de recorrência é de 25% para cada nascimento); e (3) se o gene mutante ocorre com baixa frequência na população, há forte probabilidade de

que o indivíduo afetado (probando) seja produto de um casamento consanguíneo. Os seguintes aspectos se aplicam, geralmente, à maioria das doenças autossômicas recessivas, distinguindo-as das doenças autossômicas dominantes:

- A expressão do defeito tende a ser mais uniforme do que nas doenças autossômicas dominantes.
- A penetrância completa é comum.
- A doença se manifesta frequentemente cedo na vida.
- Embora novas mutações associadas às doenças autossômicas recessivas possam ocorrer, elas são raramente detectadas clinicamente. Como o indivíduo com uma nova mutação é um heterozigoto assintomático, várias gerações podem passar, antes que os descendentes dessa pessoa se casem com outros heterozigotos e produzam uma prole afetada.
- Muitos dos genes mutados codificam enzimas. Em heterozigotos, quantidades iguais de enzimas normais e defeituosas são sintetizadas. Geralmente, a "margem de segurança" natural garante que as células com metade do complemento normal da enzima funcionem normalmente.

As doenças autossômicas recessivas incluem quase todos os erros inatos do metabolismo. As várias consequências das deficiências enzimáticas são discutidas mais adiante. As doenças autossômicas recessivas mais comuns estão listadas na Tabela 5-2. A maioria é apresentada em outros capítulos; alguns protótipos são discutidos adiante neste capítulo.

Tabela 5-2

Desordens Autossômicas Recessivas

Sistema	Desordem
Metabólico	Fibrose cística Fenilcetonúria Galactosemia Homocistinúria Doenças de armazenamento lisossômico Deficiência de $\alpha - 1$-antitripsina Doença de Wilson Hemocromatose Doenças de armazenamento de glicogênio*
Hematopoiética	Anemia falciforme Talassemias
Endócrino	Hiperplasia adrenal congênita
Esquelético	Síndrome de Ehlers-Danlos (algumas variantes)* Alcaptonúria*
Nervoso	Atrofias musculares neurogênicas Ataxia de Friedreich Atrofias musculares neurogênicas

*Discutidas neste capítulo. Muitas outras são discutidas em outros lugares do livro.

Doenças Ligadas ao Cromossomo X

Todas as doenças ligadas ao sexo são ligadas ao X e quase todas são recessivas. Vários genes estão localizados na "região masculina-específica do Y"; todos estão relacionados com a espermatogênese. *Os homens com mutações que afetam os genes ligados ao Y são usualmente inférteis, e, portanto, não há herança ligada ao Y*. Conforme será discutido posteriormente, alguns poucos genes adicionais homólogos ao cromossomo X foram mapeados no cromossomo Y, porém apenas algumas doenças raras resultantes de mutações em tais genes foram descritas.

A *herança recessiva ligada ao X* é responsável por um pequeno número de condições clínicas bem definidas. O cromossomo Y, em sua maior parte, não é homólogo ao X, e portanto genes mutantes no X não têm alelos correspondentes no Y. Portanto, diz-se que o homem é *hemizigoto* para os genes mutantes ligados ao X, de modo que ele que manifesta essas doenças. Outros aspectos característicos dessas doenças são os seguintes:

- Um homem afetado não transmite a doença para os seus filhos, mas todas as suas filhas serão carreadoras. Filhos de mulheres heterozigotas têm, naturalmente, uma chance em duas de receberem o gene mutante.
- As mulheres heterozigotas geralmente não expressam a alteração fenotípica completa por causa da presença do

alelo normal. Por causa da inativação aleatória de um dos cromossomos X nas mulheres, estas têm uma proporção variável de células nas quais o cromossomo X mutante está ativo. Portanto, é remotamente possível que o alelo normal seja inativado na maioria das células, permitindo a expressão plena das condições heterozigotas ligadas ao X na mulher. Muito mais comumente, o alelo normal é inativado em apenas algumas das células, e portanto as mulheres heterozigotas expressam parcialmente a doença. Uma condição ilustrativa é a *deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)*. Transmitida no cromossomo X, essa deficiência enzimática, que predispõe pacientes que recebem certos tipos de fármacos à hemólise dos eritrócitos (Cap. 14), é expressa principalmente nos homens. Nas mulheres, uma parte dos eritrócitos pode derivar de precursores com inativação do alelo normal. Tais eritrócitos têm o mesmo risco de sofrer hemólise do que os eritrócitos de homens hemizigotos. Portanto, a mulher não é apenas uma carreadora desse traço, mas também suscetível às reações hemolíticas induzidas por fármacos. Porque a proporção de eritrócitos defeituosos em mulheres heterozigotas depende da inativação aleatória de um dos cromossomos X, a severidade da reação hemolítica é quase sempre menor em mulheres heterozigotas do que em homens hemizigotos. Muitas das doenças ligadas ao X listadas na Tabela 5-3 são descritas em outras partes do texto.

Tabela 5-3

Desordens Recessivas Ligadas ao X

Sistema	Doença
Musculoesquelético	Distrofia muscular de Duchenne
Sangue	Hemofilias A e B Doença granulomatosa crônica Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
Imune	Agamaglobulinemia Síndrome de Wiskott-Aldrich
Metabólico	Diabetes insípido Síndrome de Lesch-Nyhan
Nervoso	Síndrome do X frágil*

*Discutida neste capítulo. Outros são discutidos em capítulos apropriados no livro.

Há somente algumas poucas doenças *dominantes ligadas ao X*. Elas são causadas por alelos dominantes no cromossomo X, associados a doença. Uma mulher heterozigota afetada transmite esse tipo de doença para metade dos seus filhos e metade das suas filhas, e um homem afetado transmite esse tipo de doença para todas as suas filhas e para nenhum dos seus filhos, se a sua mulher não for afetada. O raquitismo resistente à vitamina D é um exemplo desse tipo de herança.

Conceitos-chave

Padrões de Transmissão de Doenças Monogênicas

- **Desordens autossômicas dominantes** são caracterizadas pela expressão no estado heterozigoto; elas afetam homens e mulheres igualmente, e ambos os sexos podem transmitir a desordem.
- Proteínas enzimáticas não são afetadas nas desordens autossômicas dominantes; ao contrário, receptores e proteínas estruturais são envolvidos.
- **Doenças autossômicas recessivas** ocorrem quando ambas as cópias de um gene estão mutadas; proteínas enzimáticas são frequentemente envolvidas. Homens e mulheres são igualmente afetados.
- **Desordens ligadas ao X** são transmitidas pelas fêmeas heterozigotas para os seus filhos, os quais manifestam a doença. As fêmeas carreadoras geralmente são protegidas por causa da inativação ao acaso de um cromossomo X.

Bases Bioquímicas e Moleculares das Doenças Monogênicas (Mendelianas)

As doenças mendelianas são o resultado de alterações envolvendo genes únicos. O defeito genético pode causar a formação de uma proteína anormal ou uma redução na quantidade do produto gênico. Praticamente, qualquer tipo de proteína pode ser afetada nas doenças monogênicas por uma variedade de mecanismos (Tabela 5-4). De certa forma, o padrão de herança da doença está relacionado com o tipo de proteína afetada pela mutação. Para essa discussão, os mecanismos envolvidos nas doenças monogênicas podem ser classificados em quatro categorias: (1) *defeitos enzimáticos e suas consequências*; (2) *defeitos em receptores de membrana e sistemas de transporte*; (3) *alterações na estrutura, função ou quantidade de proteínas não enzimáticas* e (4) *mutações que causam reações incomuns a fármacos*.

Tabela 5-4

Bases Bioquímicas e Moleculares de Algumas Doenças Mendelianas

Tipo/Função da Proteína	Exemplo	Lesão Molecular	Doenças
Enzima	Fenilalanina hidroxilase	Mutação sítio de junção (*splice-site*): quantidade reduzida	Fenilcetonúria
	Hexosaminidase	Mutação sítio de junção (*splice-site*) ou mutação da fase de leitura (*frameshift*) com códon de terminação: quantidade reduzida	Doença de Tay-Sachs
	Adenosina desaminase	Mutações pontuais: proteína anormal com atividade reduzida	Imunodeficiência combinada grave
Inibidor de enzima	α – 1-antitripsina	Mutações de sentido trocado (*missense*): comprometimento da secreção do fígado para o soro	Enfisema e doença hepática
Receptor	Receptor de lipoproteína de baixa densidade	Deleções, mutações pontuais: redução da síntese, transporte para a superfície celular, ou ligação à lipoproteína de baixa densidade	Hipercolesterolemia familiar
	Receptor de vitamina D	Mutações pontuais: falha de sinalização normal	Raquitismo resistente à vitamina D
Transporte			
Oxigênio	Hemoglobina	Deleções: quantidade reduzida	α-Talassemia
		Processamento defectivo de mRNA: quantidade reduzida	β-Talassemia
		Mutações pontuais: estrutura anormal	Anemia falciforme
Canais iônicos	Regulador da condutância da transmembrana na fibrose cística	Deleções e outras mutações: proteínas não funcionais ou mal dobradas	Fibrose cística
Estrutural			
Extracelular	Colágeno	Deleções ou mutações pontuais causam quantidade reduzida de colágeno normal ou quantidades normais de colágeno defeituoso	Ortogênese imperfeita; síndrome de Ehlers-Danlos
	Fibrilina	Mutações de sentido trocado (*missense*)	Síndrome de Marfan
Membrana celular	Distrofina	Deleção com síntese reduzida	Distrofia muscular de Duchenne/Becker
	Espectrina, anquirina ou proteína 4.1	Heterogênea	Esferocitose hereditária
Hemostasia	Fator VIII	Deleções, inserções, mutações sem sentido (*nonsense*), e outros: síntese reduzida ou fator VIII anormal	Hemofilia A
Regulação do crescimento	Proteína Rb	Deleções	Retinoblastoma hereditário
	Neurofibromina	Heterogênea	Neurofibromatose tipo 1

Defeitos Enzimáticos e suas Consequências

Mutações podem resultar na síntese de uma enzima com atividade reduzida ou causar a síntese de uma quantidade reduzida de uma enzima normal. Em ambos os casos, a consequência é um bloqueio metabólico. A Figura 5-5 mostra um exemplo de uma reação enzimática na qual o substrato é convertido por enzimas intracelulares, denotadas como 1, 2, e 3, em um produto final, através de intermediários 1 e 2. Nesse modelo, o produto final exerce controle de resposta sobre a enzima. Também há uma via de menor produzindo pequenas quantidades de M1 e M2. As consequências bioquímicas de um defeito enzimático em tal reação podem levar a

três acontecimentos principais:

FIGURA 5-5 Uma possível via metabólica em que um substrato é convertido no produto final através de uma série de reações enzimáticas. M1, M2, produtos de uma via menor.

- *Acúmulo do substrato*, dependendo do sítio do bloqueio, pode ser acompanhado pelo acúmulo de um ou ambos intermediários. Além disso, o aumento na concentração do intermediário 2 pode estimular a via menor e, assim, levar a um excesso de M1 e M2. Sob essas condições, pode ocorrer lesão no tecido se o precursor, os intermediários, ou os produtos das vias menores alternativas forem tóxicos em altas concentrações. Por exemplo, na galactosemia, a deficiência de galactose-1-fosfato uridiltransferase (Cap. 10) provoca o acúmulo de galactose e consequente lesão no tecido. O acúmulo excessivo de substratos complexos dentro dos lisossomos, como resultado da deficiência de enzimas de degradação, é responsável por um grupo de doenças geralmente chamado de *doenças de armazenamento lisossômico*.
- *Um defeito enzimático pode causar um bloqueio metabólico e uma redução da quantidade do produto final* que podem ser necessários para a função normal. Por exemplo, uma deficiência de melanina pode ser o resultado da falta de tirosinase, a qual é necessária para a biossíntese de melanina a partir de seus precursores, resultando na condição clínica chamada *albinismo*. Se o produto final for um inibidor das enzimas envolvidas nas reações iniciais (na Fig. 5-5 está mostrado que o produto inibe a enzima 1), a deficiência do produto final pode permitir a produção exagerada de intermediários e seus produtos catabólicos, alguns dos quais podem ser danosos em altas concentrações. Um exemplo importante de doença causada por esse tipo de mecanismo é a síndrome de Lesch-Nyhan (Cap. 26).
- *Falha em inativar um substrato danoso ao tecido*, é mais bem exemplificada pela deficiência em α_1-antitripsina. Indivíduos que têm uma deficiência herdada de α_1-antitripsina do soro não são capazes de inativar a elastase de neutrófilos em seus pulmões. A atividade não controlada dessa protease causa a destruição da elastina nas paredes dos alvéolos pulmonares e, consequentemente, enfisema pulmonar (Cap. 15).

Defeitos em Receptores e Sistemas de Transporte

Como discutido no Capítulo 1, substâncias biologicamente ativas têm de ser transportadas ativamente através da membrana citoplasmática. Em alguns casos, o transporte é através de endocitose mediada por receptor. Um defeito genético em um sistema de transporte mediado por receptor é exemplificado pela hipercolesterolemia familiar, na qual a redução na síntese ou na função dos receptores de LDL promove um transporte defectivo do LDL para dentro das células e, secundariamente, síntese excessiva de colesterol por mecanismos intermediários complexos. Na fibrose cística, o sistema de transporte de íons cloreto nas glândulas exócrinas, glândulas

sudoríparas, pulmões e pâncreas é defectivo. Através de mecanismos ainda não compreendidos completamente, o transporte prejudicado de cloreto causa lesões graves nos pulmões e no pâncreas (Cap. 10).

Alterações na Estrutura, Função ou Quantidade de Proteínas não Enzimáticas

Defeitos genéticos que resultam em alterações de proteínas não enzimáticas têm amplos efeitos secundários, como exemplificados na anemia falciforme. As hemoglobinopatias, sendo uma delas a anemia falciforme, todas caracterizadas por defeitos na estrutura da molécula de globina, são as que melhor exemplificam esta categoria. Em contraste com as hemoglobinopatias, as talassemias são causadas por mutações nos genes de globina que afetam a quantidade de cadeias de globina sintetizadas. As talassemias estão associadas com quantidades reduzidas de cadeias de globina α ou globina β estruturalmente normais (Cap. 14). Outros exemplos de desordens genéticas envolvendo proteínas estruturais defectivas, como colágeno, espectrina e distrofina, dão origem à osteogênese imperfeita (Cap. 26), esferocitose hereditária (Cap. 14), e distrofias musculares (Cap. 27), respectivamente.

Reações Adversas a Fármacos Geneticamente Determinadas

Certas deficiências enzimáticas determinadas geneticamente são reveladas somente após a exposição do indivíduo afetado a certos fármacos. Essa área especial da genética, chamada *farmacogenética*, é de considerável importância clínica. O exemplo clássico de lesão induzida por fármacos em indivíduo geneticamente suscetível é associado a uma deficiência da enzima G6PD. Sob condições normais, a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) não resulta em doença, mas após a administração, por exemplo, do agente antimalárico primaquina, ocorre uma anemia hemolítica grave (Cap. 14). Em anos recentes, um aumento no número de polimorfismos de genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores e receptores tem sido identificado. Em alguns casos, esses fatores genéticos têm maior impacto sobre a sensibilidade e as reações adversas aos medicamentos. Espera-se que os avanços em farmacogenética contribuam para o desenvolvimento de terapias adaptadas para cada paciente, sendo um exemplo de "medicina personalizada".

Com essa visão geral das bases bioquímicas das doenças monogênicas, agora abordaremos alguns exemplos selecionados, agrupados de acordo com o defeito subjacente.

Doenças Associadas a Defeitos em Proteínas Estruturais

Várias doenças causadas por mutações em genes que codificam proteínas estruturais estão listadas na Tabela 5-4. Muitas são discutidas em outros capítulos. Somente a síndrome de Marfan e a síndrome de Ehlers-Danlos (SED) serão discutidas aqui, porque elas afetam o tecido conjuntivo e, por isso, envolvem múltiplos órgãos.

Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é uma doença dos tecidos conjuntivos, manifestada principalmente por alterações no esqueleto, nos olhos e no sistema cardiovascular. Sua prevalência é estimada em um em 5.000. Cerca de 70% a 85% dos casos são familiares e transmitidos por herança autossômica dominante. Os casos restantes são esporádicos e surgem a partir de novas mutações.

Patogenia

A síndrome de Marfan resulta de um defeito herdado em uma glicoproteína extracelular chamada *fibrilina-1*. Existem dois mecanismos fundamentais pelos quais a perda de fibrilina leva a manifestações clínicas da síndrome de Marfan: perda do suporte estrutural do tecido conjuntivo rico em microfibrila e excessiva ativação da sinalização de TGF-β. Cada um desses é discutido a seguir.

- A fibrilina é o principal componente de microfibrilas encontradas na matriz extracelular (Cap. 1). Essas fibrilas fornecem um suporte sobre o qual a tropoelastina é depositada para formar fibras elásticas. Embora as microfibrilas sejam amplamente distribuídas no corpo, elas são particularmente abundantes na aorta, ligamentos e nas zônulas ciliares que sustentam o cristalino; esses tecidos são proeminentemente afetados na síndrome de Marfan. A fibrilina ocorre em duas formas homólogas, a fibrilina-1 e a fibrilina-2, codificadas por dois genes separados, *FBN1* e *FBN2*, localizados nos cromossomos 15q21.1 e 5q23.31, respectivamente. As

mutações do *FBN1* causam a síndrome de Marfan; mutações no *FBN2* são menos comuns e causam a *aracnodactilia contratural congênita*, uma doença autossômica dominante caracterizada por anomalias esqueléticas. As análises de mutação têm revelado mais de 600 mutações distintas no gene *FBN1* em indivíduos com síndrome de Marfan. A maioria representa mutações com troca de sentido, que dão origem à fibrilina-1 anormal. Essas podem inibir a polimerização de fibras de fibrilina (efeito negativo dominante). Alternativamente, a redução do teor de fibrilina abaixo de um determinado limiar enfraquece o tecido conjuntivo (haploinsuficiência).

• Enquanto muitas manifestações clínicas da síndrome de Marfan podem ser explicadas pelas alterações nas propriedades mecânicas da matriz extracelular resultante das anormalidades da fibrilina, várias outras, como o crescimento ósseo exagerado e alterações mixoides na valva mitral, não podem ser atribuídas às mudanças na elasticidade do tecido. Estudos recentes indicam que a perda de microfibrilas causa uma ativação anormal e excessiva do fator transformante do crescimento-β (TGF-β), já que as microfibrilas normais sequestram TGF-β e, assim, controlam a biodisponibilidade dessa citocina. A sinalização excessiva do TGF-β tem efeitos deletérios sobre o desenvolvimento da musculatura lisa vascular e também aumenta a atividade das metaloproteases, causando uma perda de matriz extracelular. Essa explicação baseia-se em dois grupos de observações. Primeiro, em um pequeno número de indivíduos com características clínicas de síndrome de Marfan (MFS2), não há mutações no *FBN1*, mas, ao contrário, mutações com ganho de função em genes que codificam os receptores de TGF-β. Segundo, em modelos em camundongos da síndrome de Marfan gerados por mutações no *Fbn1*, a administração de anticorpos contra o TGF-β previne as alterações na aorta e na valva mitral.

Morfologia

As anormalidades esqueléticas são as características mais marcantes da síndrome de Marfan. O paciente com síndrome de Marfan é incomumente alto e com extremidades excepcionalmente longas, com dedos e artelhos longos e delgados. Os ligamentos das articulações nas mãos e nos pés são frouxos, parecendo que o paciente tem dupla articulação; tipicamente, o polegar pode ser hiperestendido em direção ao punho. A cabeça é comumente dolicocefálica (cabeça alongada), com proeminências frontais e nas cristas supraorbitárias. Podem aparecer várias deformações espinais, incluindo cifose, escoliose ou rotação ou deslocamentos das vértebras torácicas ou lombares. O tórax é classicamente deformado, apresentando ou um *pectus excavatum* (esterno com depressão profunda) ou uma deformação em peito-de-pombo.

As **alterações oculares** têm várias formas. A alteração ocular mais característica é a subluxação bilateral ou deslocamento (normalmente para cima ou para baixo) do cristalino, referida como ectopia da lente. Essa anomalia é tão incomum em pessoas que não têm essa doença genética, que a descoberta de ectopia da lente bilateral deve levar à suspeita de síndrome de Marfan.

As **lesões cardiovasculares** são as alterações que mais ameaçam a vida nessa doença. As duas lesões mais comuns são o prolapso da valva mitral e, de muito maior importância, a dilatação da aorta ascendente devido à necrose cística da túnica média. Histologicamente, as alterações na túnica média são praticamente idênticas àquelas encontradas na medionecrose cística não relacionada com a síndrome de Marfan (Cap. 12). A perda da túnica média provoca uma dilatação progressiva do anel da valva aórtica e da raiz da aorta, gerando severa insuficiência aórtica. Além disso, a sinalização excessiva de TGF-β na túnica adventícia também pode contribuir para a dilatação aórtica. O enfraquecimento da túnica média predispõe à rotura da íntima, a qual pode iniciar um hematoma intramural que cliva as camadas da túnica média, produzindo **dissecção aórtica**. Após a clivagem das camadas da aorta por distâncias consideráveis, algumas vezes de volta para a raiz da aorta, ou em direção às artérias ilíacas, a hemorragia frequentemente se propaga através da parede aórtica. Essa calamidade é causa de morte em 30% a 45% desses indivíduos.

Aspectos Clínicos

Embora a ocorrência de lesões na valva mitral seja mais frequente, tais lesões são clinicamente menos importantes do que as lesões aórticas. A perda do suporte de tecido conjuntivo nas válvulas da valva mitral faz com que elas fiquem macias e alargadas, surgindo uma valva flácida (Cap. 12). As lesões valvulares, juntamente com o aumento do comprimento das cordoalhas tendíneas, provocam, frequentemente, regurgitação mitral. Alterações

semelhantes podem afetar as valvas tricúspide e, raramente, a aórtica. O ecocardiograma aumenta bastante o poder de detecção de anomalias cardiovasculares e, portanto, esse exame é extremamente valioso no diagnóstico da síndrome de Marfan. A grande maioria das mortes é causada por ruptura das dissecções aórticas, seguida, em importância, pela insuficiência cardíaca.

Embora essas lesões tipifiquem a síndrome de Marfan, deve-se enfatizar que há grande variação na expressão clínica dessa doença genética. Os pacientes com olhos proeminentes ou alterações cardiovasculares podem ter poucas anomalias esqueléticas, enquanto outros pacientes com alterações marcantes na constituição corpórea podem não apresentar alterações oculares. Embora variabilidade na expressão clínica possa ser vista dentro de uma mesma família, a variabilidade entre famílias é muito mais comum e ampla. Por causa de tais variações, o diagnóstico clínico da síndrome de Marfan baseia-se atualmente nos chamados "critérios revistos de Ghent". Eles levam em conta a história familiar, os sinais clínicos cardinais na ausência de história familiar, e a presença ou ausência de mutação da fibrilina. Em geral, um maior envolvimento de dois dos quatro sistemas de órgãos (esquelético, cardiovascular, ocular e cutâneo) e um menor envolvimento de um outro órgão são necessários para o diagnóstico.

A expressão variável do defeito de Marfan é mais bem explicada com base nas muitas mutações diferentes que afetam o *locus* de fibrilina, que somam mais de 600. Essa heterogeneidade genética também apresenta desafios formidáveis para o diagnóstico da síndrome de Marfan. As tecnologias de sequenciamento de alto rendimento em evolução discutidas mais adiante neste capítulo podem superar esse problema no futuro.

A base principal do tratamento médico é a administração de β − bloqueadores que provavelmente atuam reduzindo a frequência cardíaca e a tensão na parede da aorta. Em modelos animais, a inibição da ação do TGF-β pela utilização de anticorpos específicos tem se mostrado útil. Como o uso prolongado de tais anticorpos em humanos não é viável, outras estratégias para bloquear a sinalização de TGF-β estão sendo testadas. O bloqueio dos receptores tipo 2 da angiotensina realiza esse efeito em seres humanos, e vários estudos preliminares são muito promissores.

Síndromes de Ehlers-Danlos (SED)

As EDSs compreendem um grupo clínica e geneticamente heterogêneo de doenças resultantes de alguns defeitos na síntese ou na estrutura do colágeno fibrilar. Outras doenças decorrentes de mutações que afetam a síntese de colágeno fibrilar são a osteogênese imperfeita (Cap. 26), a síndrome de Alport (Cap. 20) e a epidermólise bolhosa (Cap. 25).

A biossíntese do colágeno é um processo complexo (Cap. 1) que pode ser perturbado por erros genéticos que podem afetar qualquer um dos numerosos genes que codificam colágenos estruturais ou enzimas necessárias para as modificações pós-transcricionais do colágeno. Portanto, o tipo de herança da EDS engloba todos os três padrões mendelianos. Com base nas características clínicas e moleculares, seis variantes da EDS foram reconhecidas. Elas estão listadas na Tabela 5-5. Está além do propósito deste livro discutir cada variante individualmente; em vez disso, as características clínicas comuns à maioria das variantes são resumidas e as manifestações clínicas são correlacionadas com os defeitos moleculares subjacentes na síntese ou estrutura do colágeno.

Tabela 5-5

Classificação das Síndromes de Ehlers-Danlos

Tipo de SED*	Achados Clínicos	Herança	Defeitos Genéticos
Clássico (I/II)	Hipermobilidade cutânea e articular, cicatrizes atróficas, facilidade de ocorrência de contusões	Autossômica dominante	*COL5A1, COL5A2*
Hipermobilidade (III)	Hipermobilidade articular, dor, luxações	Autossômica dominante	Desconhecido
Vascular (IV)	Pele fina, ruptura arterial ou uterina, hematomas, pequenas hiperextensibilidade de pequenas juntas	Autossômica dominante	*COL3A1*
Cifoescoliose (VI)	Hipotonia, frouxidão articular, escoliose congênita, fragilidade ocular	Autossômica recessiva	Lisil-hidroxilase
Artrocalasia (VIIa, b)	Hipermobilidade articular severa, alterações cutâneas (leves), escoliose, hematomas	Autossômica dominante	*COL1A1, COL1A2*
Dermatosparaxia (VIIc)	Severa fragilidade da pele, *cutis laxa*, hematomas	Autossômica recessiva	Pró-colágeno *N*-peptidase

*Os tipos de SED foram previamente classificados por algarismos romanos. Os parênteses mostram equivalentes numéricos anteriores.

Como esperado, os tecidos ricos em colágeno, como a pele, os ligamentos e as articulações, são frequentemente acometidos na maioria das variantes da EDS. Porque as fibras colágenas anormais carecem da força de tensão adequada, *a pele é hiperextensível e as articulações são hipermóveis*. Essas características permitem a ocorrência de contorções grotescas, como dobrar o polegar para trás tocando o antebraço e dobrar o joelho para frente criando quase um ângulo reto. Acredita-se que a maioria dos contorcionistas possua uma das EDSs. A predisposição à luxação das articulações, porém, é um dos preços a pagar por essa habilidade. *A pele é extraordinariamente extensível, extremamente frágil e vulnerável ao trauma*. Pequenas lesões produzem rupturas na pele que são dificilmente corrigidas por cirurgia ou qualquer outro tipo de intervenção por causa da falta da força de tensão normal. *O defeito básico no tecido conjuntivo pode levar a complicações internas graves*. Estas incluem rupturas do cólon e das grandes artérias (EDS vascular), fragilidade ocular com ruptura de córnea e descolamento da retina (EDS cifoescoliótica) e hérnia diafragmática (EDS clássica).

As bases bioquímicas e moleculares dessas anormalidades são conhecidas em várias formas de EDS. Elas são descritas brevemente, porque oferecem alguns vislumbres sobre a desconcertante heterogeneidade clínica das EDSs. Talvez o tipo de EDS mais bem caracterizado seja o *tipo cifoescoliose, a forma autossômica recessiva mais comum de EDS*. Ela é o resultado de mutações no gene que codifica a lisil hidroxilase, uma enzima necessária para a hidroxilação dos resíduos de lisina durante a síntese de colágeno. Os pacientes afetados têm níveis marcantemente reduzidos dessa enzima. Como a hidroxilisina é essencial para a ligação cruzada das fibras de colágeno, uma deficiência de lisil hidroxilase resulta na síntese de um colágeno estruturalmente instável.

O *tipo vascular de EDS resulta de anormalidades do colágeno tipo III*. Essa forma é geneticamente heterogênea, porque três tipos distintos de mutações que afetam o gene *COL3A1*, gene que codifica o colágeno tipo III, podem originar essa variante. Algumas mutações afetam a velocidade da síntese das cadeias pró-α1 (III), outras afetam a secreção do pró-colágeno tipo III, e ainda outras mutações levam à síntese de colágeno tipo III estruturalmente anormal. Alguns alelos mutantes comportam-se como dominantes negativos (veja a discussão na seção "Doenças Autossômicas Dominantes") e, portanto, produzem severos efeitos fenotípicos. Esses estudos moleculares fornecem uma base racional para o padrão de transmissão e os aspectos clínicos que são característicos dessa variante. Primeiro, porque o tipo vascular da EDS origina-se de mutações que envolvem uma proteína estrutural (em vez de uma enzima), é de se esperar um padrão autossômico dominante de herança. Segundo, pelo fato de os vasos sanguíneos e os intestinos serem ricos em colágeno tipo III, uma anormalidade desse colágeno é consistente com defeitos estruturais severos (p. ex., vulnerabilidade à ruptura espontânea) nesses órgãos.

Em duas formas de EDS — tipo artrocalasia e tipo dermatosparaxia — o defeito fundamental está na conversão do pró-colágeno tipo 1 em colágeno. Essa etapa na síntese do colágeno envolve a clivagem dos peptídios não colágenos nas porções N-terminal e C-terminal da molécula de pró-colágeno. Isso é conseguido pelas peptidases específicas N-terminal e C-terminal. O defeito na conversão do pró-colágeno em colágeno na

artrocalasia foi relacionado com mutações que afetam um dos dois tipos genes do colágeno tipo I, COL1A e COL2A. Como resultado, formam-se cadeias pró-α 1 (I) ou pró-α 2 (II) estruturalmente anormais resistentes à clivagem. Em pacientes com um único alelo mutante, somente 50% das cadeias de colágeno tipo I são anormais, mas como essas cadeias interferem na formação das hélices do colágeno normal, os heterozigotos manifestam a doença. Por outro lado, a relacionada com a dermatosparaxia é causada por mutações nos genes que codificam as pró-colágeno-N-peptidases, essenciais para a clivagem dos colágenos. Porque neste caso a doença é causada por uma deficiência enzimática, ela segue uma forma de herança autossômica recessiva.

Finalmente, no *tipo clássico de EDS*, a análise molecular sugere que outros genes, além daqueles que codificam o colágeno, podem também estar envolvidos. Em 30% a 50% desses casos, mutações nos genes de colágeno tipo V (*COL5A1* e *COL5A2*) foram detectadas. Surpreendentemente, nos casos remanescentes, não foram encontradas outras anomalias de genes do colágeno apesar das características clínicas típicas de EDS. Suspeita-se que, em alguns casos, os defeitos genéticos que afetam a biossíntese de outras moléculas da matriz extracelular que influenciam a síntese do colágeno possam estar indiretamente envolvidos. Um exemplo é uma condição EDS-símile causada por mutações na tenascina-X, uma grande proteína multimérica, que afeta a formação e a síntese de fibrilas dos colágenos tipo VI e tipo I.

Resumindo, a característica comum às EDS é alguma anormalidade no colágeno. Essas doenças, porém, são extremamente heterogêneas. Ao nível molecular, foram detectadas várias mutações envolvendo genes estruturais que codificam os colágenos e mutações envolvendo enzimas responsáveis pelas modificações pós-transcricionais do mRNA. Tal heterogeneidade molecular resulta na expressão de EDS como desordens clinicamente variáveis, com vários padrões de herança.

Conceitos-chave

Síndrome de Marfan

- A síndrome de Marfan é causada por uma mutação no gene *FBN1* que codifica a fibrilina, a qual é necessária para a integridade estrutural dos tecidos conjuntivos e para regulação da sinalização de TGF-β.
- Os principais tecidos afetados são o esqueleto, os olhos e o sistema cardiovascular.
- Os aspectos clínicos podem incluir estatura alta, dedos longos, subluxação bilateral do cristalino, prolapso da valva mitral, aneurisma da aorta e dissecção aórtica.
- Os ensaios clínicos com fármacos que inibem a sinalização de TGF-β, tais como bloqueadores dos receptores da angiotensina, estão em curso, uma vez que eles têm mostrado melhoras nas funções cardíaca e aórtica em camundongos.

Síndrome de Ehlers-Danlos

- Há seis variantes de síndromes de Ehlers-Danlos, todas caracterizadas por defeitos na síntese ou na montagem do colágeno. Cada uma das variantes é causada por uma mutação diferente, envolvendo um dos vários genes do colágeno ou genes que codificam outras proteínas da MEC, como a tenascina-X.
- Os aspectos clínicos podem incluir pele frágil, hiperextensível, vulnerável ao trauma, articulações hipermóveis, e rupturas envolvendo o cólon, a córnea, ou grandes artérias. A cicatrização de feridas é deficiente.

Doenças Associadas a Defeitos em Proteínas Receptoras

Hipercolesterolemia Familiar

A hipercolesterolemia familiar é uma “doença do receptor” devido a uma mutação no gene que codifica o receptor de LDL, o qual está envolvido no transporte e no metabolismo do colesterol. Como uma consequência das anormalidades no receptor há a perda do controle por *feedback* e níveis elevados de colesterol, que induzem a aterosclerose prematura, levando a um risco grandemente aumentado de infarto do miocárdio.

A hipercolesterolemia familiar é uma das doenças mendelianas que ocorrem com maior frequência. Os heterozigotos com um gene mutante, representando cerca de um em 500 indivíduos, possuem, desde o

nascimento, elevações de duas a três vezes nos níveis plasmáticos de colesterol, resultando em xantomas tendinosos e aterosclerose prematura na vida adulta (Cap. 11). Os homozigotos, por possuírem os dois genes mutantes, são afetados de forma muito mais grave e podem ter um aumento de cinco a seis vezes nas concentrações plasmáticas de colesterol. Xantomas na pele e aterosclerose coronária, cerebral e vascular periférica podem desenvolver-se em idade prematura. Pode ocorrer infarto do miocárdio antes dos 20 anos de idade. Estudos em larga escala mostraram que a hipercolesterolemia familiar está presente em 3% a 6% dos sobreviventes de infarto do miocárdio.

Processo Normal do Metabolismo e do Transporte de Colesterol

Aproximadamente 7% do colesterol corpóreo circula no plasma, predominantemente na forma de LDL. Como esperado, a quantidade de colesterol no plasma é influenciada por sua síntese e seu catabolismo, e o fígado exerce um papel crucial nesses dois processos (Fig. 5-6). A primeira etapa nessa sequência complexa é a secreção das lipoproteínas de densidade muita baixa (VLDL) pelo fígado na circulação sanguínea. As partículas de VLDL são ricas em triglicerídeos, porém contêm menores quantidades de ésteres colesterílicos. Quando uma partícula de VLDL alcança os capilares do tecido adiposo ou do músculo, ela é clivada pela lipoproteína lipase, um processo que extrai a maior parte de triglicerídeos. A molécula resultante, chamada de *lipoproteína de densidade intermediária (IDL)*, é reduzida no conteúdo de triglicerídeos e enriquecida em ésteres colesterílicos, retendo duas das três apoproteínas (B-100 e E) presentes na partícula VLDL original (Fig. 5-6). Após a liberação do endotélio capilar, as partículas de IDL têm um de dois destinos. Aproximadamente 50% das partículas de IDL recém-formadas são rapidamente capturadas pelo fígado através de transporte mediado por receptor. O receptor responsável pela ligação da IDL à membrana do hepatócito reconhece ambas apoproteínas, B-100 e E. Entretanto, ele é chamado de *receptor LDL*, porque também está envolvido na eliminação hepática da LDL (como descrito adiante). Nos hepatócitos, a IDL é reciclada para gerar VLDL. As partículas de IDL que não são capturadas pelo fígado são submetidas a um processamento metabólico adicional, que remove a maior parte dos triglicerídeos e da apoproteína E remanescentes, gerando partículas de LDL ricas em colesterol. A *IDL é a fonte principal e imediata de LDL plasmática*. Parece haver dois mecanismos para a remoção do LDL do plasma — um, mediado pelo receptor de LDL e o outro, por um receptor de LDL oxidado (receptor de limpeza), descrito mais tarde.

FIGURA 5-6 Metabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e o papel do fígado na sua síntese e depuração. A lipólise da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pela lipoproteína lipase nos capilares libera triglicerídeos, que são então armazenados nas células adiposas e utilizados como uma fonte de energia nos músculos esqueléticos. Veja o texto para a explicação das abreviaturas utilizadas.

Embora muitos tipos celulares, incluindo fibroblastos, linfócitos, células musculares lisas, hepatócitos e células adrenocorticais, possuam receptores de LDL de alta afinidade, aproximadamente 70% da LDL plasmática é eliminada pelo fígado através de um processo de transporte muito sofisticado (Fig. 5-7). A primeira etapa envolve a ligação da LDL aos receptores na superfície celular, os quais ficam agrupados em regiões especializadas da membrana plasmática, chamadas de *fossetas revestidas* (Cap. 1). Após essa ligação, as fossetas revestidas contendo LDL ligada ao receptor são internalizadas por invaginação formando vesículas revestidas, que migram dentro da célula e se fundem aos lisossomos. Nestes, a LDL se dissocia do receptor, o qual é reciclado para a superfície. Nos lisossomos, a molécula de LDL é degradada enzimaticamente; a porção de apoproteína é hidrolisada em aminoácidos, enquanto os ésteres colesterílicos são quebrados, liberando moléculas de colesterol livre. Esse colesterol livre, por sua vez, atravessa a membrana do lisossomo e entra no citoplasma, onde é utilizado para a síntese de membrana e como regulador da homeostase do colesterol. A saída de colesterol do lisossomo requer a ação de duas proteínas, chamadas NPC1 e NPC2 (veja “Doença de Niemann-Pick Tipo C”). Três processos separados são afetados pela liberação intracelular do colesterol, como se segue:

FIGURA 5-7 A via receptora de LDL e a regulação do metabolismo do colesterol.

- O colesterol *suprime* a síntese de colesterol dentro da célula através da inibição da atividade da enzima 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) redutase, a qual é uma enzima limitante da velocidade na via de síntese.
- O colesterol *ativa* a enzima acil-coenzima A:colesterol aciltransferase, favorecendo a esterificação e o armazenamento do excesso de colesterol.
- O colesterol *suprime* a síntese de receptores de LDL, protegendo, portanto, as células do acúmulo excessivo de colesterol.

Como mencionado, a hipercolesterolemia familiar é resultante de mutações no gene que codifica o receptor de LDL. Os heterozigotos com hipercolesterolemia familiar possuem somente 50% do número normal de receptores de LDL de alta afinidade, pois eles possuem somente um gene normal. Em consequência desse defeito de transporte, o catabolismo da LDL pelas vias dependentes de receptor fica prejudicado e os níveis plasmáticos de LDL aumentam aproximadamente duas vezes. Os homozigotos praticamente não têm receptores de LDL normais em suas células e possuem níveis muito mais altos de LDL circulante. Além do problema na eliminação da LDL, ambos, homozigotos e heterozigotos, têm sínteses aumentadas de LDL. O mecanismo de síntese aumentada que contribui para a hipercolesterolemia também é resultante da falta de receptores de LDL (Fig. 5-6). A IDL, precursora intermediária da LDL plasmática, também usa receptores de LDL hepáticos (receptores de apoproteínas B-100 e E) para o seu transporte para dentro do fígado. Na hipercolesterolemia familiar, o transporte defeituoso de IDL para dentro dos hepatócitos secundariamente redireciona uma maior proporção de IDL plasmática para o estoque de precursores de LDL plasmática.

O transporte de LDL através do receptor de eliminação parece ocorrer, pelo menos parcialmente, dentro de células do sistema fagocítico mononuclear. Os monócitos e macrófagos possuem receptores para LDL quimicamente alterada (p. ex., LDL acetilada ou oxidada). Normalmente, a quantidade de LDL transportada por essa via do receptor de eliminação é menor do que a mediada pelos mecanismos dependentes do receptor de LDL. No caso da hipercolesterolemia, porém, há um aumento marcante no tráfego do LDL-colesterol mediado

pelo receptor de eliminação para dentro das células do sistema fagocítico mononuclear e, possivelmente, nas paredes vasculares (Cap. 11). Esse aumento é responsável pelo aparecimento de xantomas e contribui para a patogenia da aterosclerose prematura.

A genética molecular da hipercolesterolemia familiar é extremamente complexa. Mais de 900 mutações envolvendo o gene do receptor de LDL, incluindo inserções, deleções e mutações sem sentido e com sentido trocado, foram identificadas. Essas mutações podem ser classificadas em cinco grupos (Fig. 5-8). As *mutações classe I* são relativamente incomuns e causam uma completa insuficiência na síntese da proteína receptora (alelo nulo). As *mutações classe II*, bastante comuns, codificam proteínas receptoras que se acumulam no retículo endoplasmático, porque seus defeitos de dobramento tornam impossível os seus transportes para o complexo de Golgi. As *mutações classe III* afetam o domínio de ligação à LDL do receptor; as proteínas codificadas alcançam a superfície celular, mas falham ao se ligarem à LDL ou o fazem muito fracamente. As *mutações classe IV* codificam proteínas que são eficientemente sintetizadas e transportadas para a superfície celular. Elas se ligam normalmente à LDL, porém falham em localizar-se nas fossetas revestidas; consequentemente, a LDL ligada não é internalizada. As *mutações classe V* codificam proteínas que são expressas na superfície celular, ligam-se à LDL e podem ser internalizadas; porém, falham na ocorrência da dissociação do receptor dependente do pH e da LDL ligada. Tais receptores ficam retidos nos endossomas, onde são degradados, resultando na não reciclagem para a superfície celular.

Classe da mutação	Síntese	Transporte	Ligação	Agrupamento	Reciclagem
I	X				
II	→	X			
III	→	→	X		
IV	→	→	→	X	
V	→	→	→	→	X

FIGURA 5-8 Classificação das mutações do receptor de LDL, com base na função anormal da proteína mutante. Essas mutações interrompem a síntese do receptor no retículo endoplasmático, o transporte para o complexo de Golgi, a ligação dos ligantes da apoproteína, o agrupamento nas fossetas revestidas e a reciclagem nos endossomas. Cada classe é heterogênea ao nível do DNA. (Modificada com permissão de Hobbs HH, et al.: The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24:133-170, 1990. © 1990 by Annual Reviews.)

A descoberta do papel crítico dos receptores de LDL na homeostase do colesterol tem levado ao desenvolvimento racional de fármacos que diminuem o colesterol plasmático através do aumento do número de receptores de LDL. Uma estratégia baseia-se na habilidade de certos medicamentos (estatinas) em suprimir a síntese intracelular de colesterol através da inibição da enzima HMG CoA redutase. Isso, por outro lado, permite uma maior síntese de receptores de LDL (Fig. 5-8). As estatinas têm sido amplamente utilizadas com sucesso na prevenção secundária de cardiopatia isquêmica. Elas exemplificam o desenvolvimento racional de medicamentos baseando-se na compreensão da fisiopatologia.

Conceitos-chave

Hipercolesterolemia Familiar

- A hipercolesterolemia familiar é uma desordem autossômica dominante causada por mutações no gene que codifica o receptor de LDL.
- Os pacientes desenvolvem hipercolesterolemia como consequência de um transporte deficiente de LDL para

dentro das células.

- Em heterozigotos, o colesterol elevado no soro aumenta grandemente o risco de aterosclerose e a resultante doença da artéria coronária; os homozigotos têm um aumento ainda maior nos níveis séricos de colesterol e maior frequência de cardiopatia isquêmica. O colesterol também se deposita ao longo das bainhas dos tendões para produzir xantomas.

Doenças Associadas a Defeitos Enzimáticos

Doenças de Armazenamento Lisossômico

Os lisossomos são componentes-chave do "trato digestivo intracelular". Eles contêm uma bateria de enzimas hidrolíticas, as quais possuem duas propriedades especiais. Primeiramente, essas enzimas funcionam no meio ácido dos lisossomos. Em segundo lugar, essas enzimas constituem uma categoria especial de proteínas de secreção que são destinadas não para os fluidos extracelulares, mas para as organelas intracelulares. Essa última característica requer um processamento especial dentro do complexo de Golgi, que merece uma breve discussão.

Semelhantes a todas as outras proteínas de secreção, as enzimas lisossômicas (ou *hidrolases ácidas*, como elas são chamadas algumas vezes) são sintetizadas no retículo endoplasmático e são transportadas para o complexo de Golgi. Dentro do complexo de Golgi, elas sofrem uma variedade de modificações pós-traducionais, incluindo a ligação de grupos de manose-6-fosfato terminais com algumas das cadeias laterais de oligossacarídeos. Os resíduos de manose fosforilada servem como uma "etiqueta de endereçamento" que é reconhecida por receptores específicos encontrados na superfície interna da membrana do complexo de Golgi. As enzimas lisossômicas se ligam a esses receptores e são, portanto, separadas das outras proteínas no complexo de Golgi. Subsequentemente, pequenas vesículas de transporte contendo as enzimas ligadas ao receptor são separadas do Golgi e se fundem aos lisossomos. Portanto, as enzimas são direcionadas para seus sítios intracelulares, e as vesículas contendo somente os receptores retornam para o Golgi (Fig. 5-9). Como indicado adiante, os erros geneticamente determinados nesse notável mecanismo de separação podem gerar uma forma de doença de armazenamento lisossômico.

FIGURA 5-9 Síntese e transporte intracelular de enzimas lisossômicas.

As enzimas lisossômicas catalisam a quebra de uma variedade de macromoléculas complexas. Essas grandes moléculas podem derivar da renovação metabólica de organelas intracelulares (autofagia) ou podem ser adquiridas do meio extracelular por fagocitose (heterofagia). Uma deficiência hereditária de uma enzima lisossômica funcional dá origem a duas consequências patológicas (Fig. 5-10):

Substrato complexo

Degradação lisossômica normal

Deficiência da enzima lisossômica

A

B

C

Pequenos produtos finais difusíveis

ARMAZENAMENTO PRIMÁRIO

Produtos não metabolizados armazenados

Fusão defectiva de autofagossomo com lisossomo

Degradação defectiva de organelas intracelulares

Acúmulo de proteínas tóxicas

ARMAZENAMENTO SECUNDÁRIO

Acúmulo de mitocôndrias aberrantes

Indução de dano celular

MORTE CELULAR

Geração de radicais livres

FIGURA 5-10 Patogênese das doenças de armazenamento lisossômico. No exemplo mostrado, um substrato complexo é normalmente degradado por uma série de enzimas lisossômicas (A, B e C) em produtos finais solúveis. Se houver uma deficiência ou mau funcionamento de uma das enzimas (p. ex., B), o catabolismo é incompleto e intermediários insolúveis se acumulam nos lisossomos. Além desse armazenamento primário, efeitos tóxicos e armazenamento secundário resultam de autofagia defeituosa.

- O catabolismo do substrato da enzima em falta permanece incompleto, levando à acumulação do metabólito insolúvel parcialmente degradado nos lisossomos. Isso é chamado de "acumulação primária". Abarrotados com macromoléculas incompletamente digeridas, os lisossomos se tornam grandes e numerosos o suficiente para interferir com as funções celulares normais.
- Como a função lisossômica também é essencial para a autofagia, a autofagia deficiente dá origem à "acumulação secundária" de substratos autofágicos, tais como proteínas poliubiquitinadas e mitocôndrias

velhas e espoliadas A ausência desse mecanismo de controle de qualidade provoca acúmulo de mitocôndrias disfuncionais, com baixa capacidade de tamponamento do cálcio e potenciais de membrana alterados. Isso pode provocar a geração de radicais livres e a apoptose. Embora ainda faltem detalhes, é evidente que os defeitos na autofagia são comuns em doenças de armazenamento lisossômico e que desempenham um papel importante nos danos nos tecidos.

Há três estratégias gerais para o tratamento de doenças de armazenamento lisossômico. A mais óbvia é a terapia de reposição enzimática, em uso atualmente para várias dessas doenças. Outra abordagem, a "terapia de redução do substrato", baseia-se na premissa de que se o substrato a ser degradado pela enzima lisossômica puder ser reduzido, a atividade da enzima residual pode ser suficiente para catabolizá-lo e impedir o seu acúmulo. Uma estratégia mais recente baseia-se na compreensão da base molecular da deficiência enzimática. Em muitas doenças, como, por exemplo, a doença de Gaucher, a atividade enzimática é baixa porque as proteínas mutantes são instáveis e se dobram erroneamente, sendo degradadas no retículo endoplasmático. Nessas doenças, um inibidor competitivo exógeno pode, paradoxalmente, se ligar à enzima mutante e agir como um "molde de dobramento" que faz com que o dobramento da enzima ocorra corretamente, evitando a sua degradação. Essa *terapia com chaperona molecular* está sob investigação ativa.

Várias condições distintas e separáveis estão entre as doenças de armazenamento lisossômico (Tabela 5-6). Em geral, a distribuição do material armazenado e, portanto, os órgãos afetados são determinados por dois fatores inter-relacionados: (1) o tecido no qual se encontra a maior parte do material a ser degradado e (2) o local onde a maior parte da degradação normalmente ocorre. Por exemplo, o cérebro é rico em gangliosídeos e, portanto a hidrólise defeituosa dos gangliosídeos, como a que ocorre nas gangliosidoses G_{M1} e G_{M2}, resulta primariamente na acumulação dentro dos neurônios, e, consequentemente, em sintomas neurológicos. Os defeitos na degradação dos mucopolissacarídeos afetam praticamente todos os órgãos, porque essas moléculas são amplamente distribuídas no corpo. Como as células do sistema fagocítico mononuclear são especialmente ricas em lisossomos e estão envolvidas na degradação de vários substratos, os órgãos ricos em células fagocíticas, como o baço e o fígado, aumentam frequentemente de tamanho em várias formas de doenças de armazenamento lisossômico. As várias formas de doenças de armazenamento lisossômico, cujo número está sempre em expansão, podem ser divididas em categorias racionais, que se baseiam na natureza bioquímica do metabólito acumulado, criando-se assim, subgrupos, como, as *glicogenoses*, *esfingolipidoses (lipidoses)*, *mucopolissacaridoses (MPS)* e as *mucolipidoses* (Tabela 5-6). A seguir, as doenças mais comuns são consideradas aqui.

Tabela 5-6

Doenças de Armazenamento Lisossômico

Doença	Deficiência de Enzima	Principais Metabólitos Acumulados
Glicogenose	Tipo 2 — Doença de Pompe α-1,4-Glicosidase (glicosidase lisossômica)	Glicogênio
Esfingolipidoses		
Gangliosidose GM1 Tipo1 — infantil, generalizada Tipo 2 — juvenil	Gangliosídeos GM1 β-galactosidase	Gangliosídeo GM1, oligossacarídeos contendo galactose
Gangliosidose GM12 Doença de Tay-Sachs Doença de Sandhoff Gangliosidose G_{M2} variante AB	Hexosaminidase, subunidade α Hexosaminidase, subunidade β Proteína ativadora de gangliosídeo	Gangliosídeo G_{M2} Gangliosídeo G_{M2}, globosídeo Gangliosídeo G_{M2}
Sulfatidoses		
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatase A	Sulfatídeo
Deficiência de múltiplas sulfatases	Arilsulfatase A, B, C; sulfatase esteroide; sulfatase iduronato; heparan *N*-sulfatase	Sulfatídeo, sulfato de esteroide, heparan-sulfato, dermatan-sulfato
Doença de Krabbe	Galactosilceramidase	Galactocerebrosídeo
Doença de Fabry	α-Galactosidase A	Ceramida tri-hexosídeo
Doença de Gaucher	Glicocerebrosidase	Glicocerebrosídeo
Doença de Niemann-Pick: tipos A e B	Esfingomielinase	Esfingomielina
Mucopolissacaridoses (MPSs)		
MPS I H (Hurler)	α-L-Iduronidase	Dermatan-sulfato, Heparan-sulfato
MPS II (Hunter)	L-Iduronossulfato sulfatase	Dermatansulfato Heparansulfato
Mucolipidoses (MLs)		
Doença de célula I (ML II) e polidistrofia pseudo-Hurler	Deficiência em fosforilar enzimas essenciais para a formação do marcador de reconhecimento de manose-6-fosfato; hidrolases ácidas sem o marcador de reconhecimento não podem ser direcionadas para os lisossomos, mas são secretadas extracelularmente	Mucopolissacarídeo, glicolipídio
Outras doenças de carboidratos complexos		
Fucosidose	α-Fucosidase	Esfingolípidios e fragmentos de glicoproteínas contendo fucose
Manosidose	α-Manosidase	Oligossacarídeos contendo manose
Aspartilglicosaminuria	Aspartilglicosamina amida hidrolase	Aspartil-2-desóxi-2-acetamido-glicosilamina
Outras doenças de armazenamento lisossômico		
Doença de Wolman	Lipase ácida	Ésteres de colesterol, triglicerídeos
Deficiência de fosfato ácido	Fosfatase ácida lisossômica	Ésteres de fosfato

Doença de Tay-Sachs (Gangliosidose G_{M2}: Deficiência da Subunidade α da Hexosaminidase)

As gangliosidoses G_{M2} são um grupo de três doenças de armazenamento lisossômico causadas pela incapacidade de catabolizar os gangliosídeos G_{M2}. A degradação dos gangliosídeos G_{M2} requer três polipeptídios codificados por três genes distintos. Os efeitos fenotípicos das mutações que afetam esses genes são semelhantes, porque elas resultam do acúmulo dos gangliosídeos G_{M2}. O defeito enzimático subjacente, porém, é diferente para cada uma. A doença de Tay-Sachs, a forma mais comum de gangliosidose G_{M2}, resulta de

mutações no *locus* da subunidade α no cromossomo 15, que causa uma severa deficiência de hexosaminidase A. Essa doença é especialmente prevalente entre os judeus, particularmente entre os originários da Europa oriental (Ashkenazi), nos quais uma taxa de carreador de um em 30 tem sido reportada.

Morfologia

A hexosaminidase A está ausente praticamente em todos os tecidos; assim, o gangliosídeo G_{M2} acumula-se em muitos tecidos (p. ex., coração, fígado, baço), porém o **envolvimento dos neurônios nos sistemas nervosos autônomo e central e da retina domina o quadro clínico**. Ao exame histológico, os neurônios são balonizados, com vacúolos citoplasmáticos, cada um representando um lisossomo marcantemente distendido, cheio de gangliosídeos (Fig. 5-11*A*). As colorações para lipídios, como o oil red O e o Sudan black B, são positivas. Através do microscópio eletrônico, vários tipos de **inclusões citoplasmáticas** podem ser visualizadas, sendo as mais proeminentes as em forma de espiral dentro dos lisossomos, que lembram as várias camadas de pele de cebola (Fig. 5-11*B*). Com o tempo há uma destruição progressiva dos neurônios, proliferação da micróglia e acúmulo de lipídios complexos em fagócitos dentro da substância cerebral. Um processo semelhante ocorre no cerebelo e em todos os neurônios dos gânglios da base, do tronco cerebral, da medula espinal, nos gânglios das raízes dorsais e do sistema nervoso autônomo. As células ganglionares da retina ficam de modo semelhante tumefeitas pelo acúmulo de gangliosídeos G_{M2}, particularmente nas margens da mácula. **Manchas vermelho-cereja aparecem na mácula,** as quais representam uma acentuação da cor normal da coroide macular em contraste com a palidez produzida pela tumefação das células ganglionares no restante da retina (Cap. 29). Esse achado é característico da doença de Tay-Sachs e de outras doenças de armazenamento que afetam neurônios.

FIGURA 5-11 Células ganglionares na doença de Tay-Sachs. **A,** Ao microscópio óptico, um grande neurônio tem vacuolização lipídica óbvia. **B,** Uma parte de um neurônio, ao microscópio eletrônico, mostra lisossomos proeminentes com configurações verticiladas. Uma parte do núcleo é mostrada acima. (**A,** Cortesia do Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX. **B,** Micrografia eletrônica cortesia do Dr. Joe Rutledge, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Aspectos Clínicos

As crianças afetadas parecem normais ao nascimento, mas começam a manifestar os sinais e sintomas por volta dos 6 meses de idade. As funções motora e mental são implacavelmente deterioradas, começando com incoordenação motora, embotamento mental levando à flacidez muscular, cegueira, e demência crescente. Algumas vezes durante o curso inicial da doença, as características, mas não patognomônicas, manchas vermelho-cereja aparecem na mácula do olho em quase todos os pacientes. Após o curso de 1 ou 2 anos um estado completamente vegetativo é atingido, seguido de morte nas idades de 2 a 3 anos. Foram descritas mais de

100 mutações no gene que codifica a subunidade α; a maioria afeta o dobramento da proteína. Essas proteínas com dobramento defeituoso desencadeiam uma resposta às "proteínas não dobradas," (Cap. 1) que leva à apoptose. Esses achados aventaram a possibilidade da utilização de terapias com chaperonas para a doença de Tay-Sachs.

O diagnóstico pré-natal e a detecção de carreadores são possíveis através de ensaios enzimáticos e análise baseada no DNA. Os aspectos clínicos das duas outras formas de gangliosidose G_{M2}, a doença de Sandhoff, resultante de um defeito na subunidade β, e a deficiência do ativador de G_{M2}, são semelhantes àqueles da doença de Tay-Sachs.

Doença de Niemann-Pick Tipos A e B

Os tipos A e B da doença de Niemann-Pick são dois distúrbios relacionados que são caracterizados pelo acúmulo lisossômico de esfingomielina devido a uma deficiência hereditária de esfingomielinase. O tipo A é uma forma infantil grave, com comprometimento neurológico extenso, marcantes acúmulos viscerais de esfingomielina, espoliação progressiva e morte precoce nos primeiros 3 anos de vida. Em contraste, os pacientes com a doença tipo B têm organomegalia, mas, geralmente, sem comprometimento do sistema nervoso central. Eles usualmente sobrevivem até a fase adulta. Como na doença de Tay-Sachs, as doenças de Niemann-Pick tipos A e B são comuns em judeus Ashkenazi. O gene que codifica a esfingomielinase ácida localiza-se no cromossomo 11p15.4, e é um dos genes de impressão genômica, preferencialmente expresso a partir do cromossomo materno, como resultado do silenciamento epigenético do gene paterno (discutido adiante). Embora essa doença seja tipicamente uma herança autossômica recessiva, os heterozigotos que herdam um alelo mutante proveniente da mãe podem desenvolver a doença de Niemann-Pick. Foram encontradas mais de 100 mutações no gene que codifica a esfingomielinase ácida e parece haver uma correlação entre o tipo de mutação, a gravidade da deficiência enzimática e o fenótipo.

Morfologia

Na variante tipo A infantil clássica, uma mutação com troca de sentido causa uma deficiência quase completa de esfingomielinase. A esfingomielina é um componente presente em todas as membranas celulares (incluindo as das organelas), e portanto a deficiência enzimática bloqueia a degradação do lipídio, resultando num acúmulo progressivo dentro dos lisossomos, particularmente dentro das células do sistema fagocítico mononuclear. **As células afetadas tornam-se aumentadas, algumas vezes com até 90 μm de diâmetro, devido à distensão dos lisossomos com esfingomielina e colesterol**. Inúmeros pequenos vacúolos, com tamanhos relativamente uniformes, surgem, dando ao citoplasma um aspecto espumoso (Fig. 5-12). Em cortes congelados de tecido fresco, os vacúolos coram-se para lipídios. A microscopia eletrônica confirma que os vacúolos são lisossomos secundários aumentados que, frequentemente, contêm corpos citoplasmáticos membranosos, parecendo figuras lameladas concêntricas de mielina, chamados algumas vezes de "corpos-zebra".

FIGURA 5-12 Doença de Niemann-Pick no fígado. Os hepatócitos e células de Kupffer têm uma aparência espumosa, vacuolada devido à deposição de lipídios. (Cortesia do Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

As células espumosas fagocíticas repletas de lipídios são amplamente distribuídas no baço, fígado, linfonodos, medula óssea, amídalas, trato gastrointestinal e pulmões. **O envolvimento do baço geralmente produz um aumento maciço,** algumas vezes de até 10 vezes o seu peso normal, porém a hepatomegalia usualmente não é tão marcante. Os linfonodos são em geral moderada a marcantemente aumentados em todo o corpo. O envolvimento do cérebro e dos olhos merece atenção especial. No cérebro, os giros diminuem de tamanho e os sulcos ficam mais largos. O envolvimento neuronal é difuso, afetando todas as partes do sistema nervoso. **A vacuolização e a balonização dos neurônios** constituem a alteração histológica dominante, a qual, com o tempo, leva à morte celular e à perda de substância cerebral. **Mancha vermelho-cereja retiniana**, semelhante à observada na doença de Tay-Sachs, está presente em cerca de um terço a metade dos indivíduos afetados.

As manifestações clínicas na doença tipo A podem estar presentes ao nascimento e quase invariavelmente tornam-se evidentes por volta dos 6 meses de idade. Tipicamente, as crianças possuem um abdome protuberante por causa da hepatoesplenomegalia. Quando as manifestações aparecem, elas são acompanhadas por falência progressiva do crescimento, vômito, febre e linfadenopatia generalizada, assim como deterioração progressiva da função psicomotora. A morte ocorre, geralmente, no primeiro ou no segundo ano de vida.

O diagnóstico é estabelecido por ensaios bioquímicos que medem a atividade da esfingomielinase em fragmentos de fígado ou medula óssea obtidos por biópsia. Os indivíduos afetados com os tipos A e B, assim como os carreadores, podem ser detectados através de análise de DNA.

Doença de Niemann-Pick Tipo C

Embora a doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) tenha sido previamente relacionada com os tipos A e B, essa doença é diferente em níveis bioquímico e genético e é mais comum que os tipos A e B combinados. Mutações em dois genes relacionados, *NPC1* e *NPC2*, causam a doença tipo C, sendo o gene *NPC1* responsável por 95% dos casos. Diferentemente da maioria das outras doenças de armazenamento lisossômico, a NPC deve-se a um defeito primário no transporte lipídico não enzimático. O NPC1 é ligado à membrana, enquanto o NPC2 é solúvel. Ambos estão envolvidos no transporte do colesterol livre dos lisossomos para o citoplasma. O NPC é clinicamente heterogêneo. Pode apresentar-se como hidropisia fetal e natimortos, como hepatite neonatal, ou,

mais comumente, como uma forma crônica caracterizada por dano neurológico progressivo. Este último apresenta-se na infância e é caracterizado por ataxia, paralisia supranuclear do olhar vertical (paralisia supranuclear progressiva), distonia, disartria e regressão psicomotora.

Doença de Gaucher

A doença de Gaucher refere-se a um conjunto de distúrbios autossômicos recessivos resultantes de mutações no gene que codifica a glicocerebrosidase. É o distúrbio de armazenamento lisossômico mais comum. O gene afetado codifica a glicocerebrosidase, uma enzima que normalmente cliva o resíduo de glicose da ceramida. O resultado desse defeito enzimático é o acúmulo de glicocerebrosídeo principalmente em fagócitos, mas, em alguns subtipos, também se acumula no sistema nervoso central. Os glicocerebrosídeos são continuamente formados a partir do catabolismo dos glicolipídios derivados principalmente das membranas celulares de leucócitos e eritrócitos senescentes. Fica claro agora que as alterações patológicas na doença de Gaucher são causadas não somente pelo acúmulo de material em si, mas também pela ativação de macrófagos e a consequente secreção de citocinas, como a IL-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF).

Três subtipos clínicos da doença de Gaucher têm sido distinguidos.

- O mais comum, contando com 99% dos casos, é chamado tipo I, ou forma não neuronopática crônica. Nesse tipo, o armazenamento de glicocerebrosídeos limita-se aos fagócitos mononucleados em todo o corpo, sem o envolvimento do cérebro. Os envolvimentos do baço e do esqueleto dominam esse padrão da doença. É encontrado principalmente em judeus europeus. Os indivíduos com essa doença têm níveis reduzidos, porém detectáveis, de atividade da glicocerebrosidase. A longevidade é encurtada, mas não de forma marcante.
- Tipo II, ou doença de Gaucher neuronopática aguda, é o padrão cerebral infantil agudo. Essa forma não tem predileção por judeus. Nesses pacientes, não há praticamente atividade de glicocerebrosidase detectável nos tecidos. Hepatomegalia é também vista nessa forma de doença de Gaucher, porém o quadro clínico é dominado pelo envolvimento progressivo do sistema nervoso central, levando à morte em idade prematura.
- Um terceiro padrão, o tipo III, é intermediário entre os tipos I e II. Esses pacientes têm o envolvimento sistêmico característico do tipo I, porém apresentam um acometimento progressivo do sistema nervoso central, que geralmente começa na adolescência ou no início da fase adulta.

Morfologia

Glicocerebrosídeos acumulam-se em quantidades maciças no interior de células fagocíticas em todo o corpo, em todas as formas de doença de Gaucher. **As células fagocíticas distendidas, conhecidas como células de Gaucher, são encontradas no baço, fígado, medula óssea, linfonodos, tonsilas palatinas, timo e placas de Peyer**. Células semelhantes podem ser encontradas nos septos alveolares e nos espaços aéreos no pulmão. Em contraste com outras doenças de armazenamento de lipídios, as células de Gaucher raramente aparecem vacuoladas, mas, em vez disso, possuem um tipo fibrilar de citoplasma que se assemelha a um lenço de papel amarrotado (Fig. 5-13). As células de Gaucher geralmente são grandes, algumas vezes com até 100 μm de diâmetro, e têm um ou mais núcleos escuros posicionados excentricamente. A coloração com ácido periódico de Schiff é em geral intensamente positiva. Com a microscopia eletrônica verifica-se que **o citoplasma fibrilar apresenta lisossomos alongados e distendidos** contendo o lipídio armazenado em pilhas de bicamadas.

FIGURA 5-13 Doença de Gaucher envolvendo a medula óssea. As células de Gaucher (**A,** coloração de Wright; **B,** Hematoxilina e eosina) são os macrófagos grandes que caracteristicamente têm o citoplasma com aparência de papel de seda amassado devido à acumulação de glicocerebrosídeo. (Cortesia do Dr. John Anastasi, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

Na doença de tipo I, **o baço é aumentado, algumas vezes com até 10 kg**. A linfadenopatia é de leve a moderada e é encontrada em todo o corpo. O acúmulo de células de Gaucher na medula óssea ocorre em 70% a 100% dos casos de doença de Gaucher tipo I. Ela produz áreas de **erosão óssea** que, às vezes, são pequenas, mas, em outros casos, suficientemente grandes para dar origem a fraturas patológicas. Destruição óssea ocorre por causa da secreção de citocinas por macrófagos ativados. Em pacientes com envolvimento cerebral, observam-se células de Gaucher nos espaços de Virchow-Robin e as arteríolas são envoltas por células adventícias

tumefeitas. Não há armazenamento de lipídios nos neurônios, ainda que os neurônios pareçam atrofiados e sejam progressivamente destruídos. Suspeita-se que os lipídios acumulados nas células fagocíticas localizadas em torno dos vasos sanguíneos secretem citocinas que lesam os neurônios próximos.

Aspectos Clínicos

O curso clínico da doença de Gaucher depende do subtipo clínico. No tipo I, os sinais e sintomas aparecem primeiramente na vida adulta e relacionam-se com esplenomegalia ou envolvimento ósseo. Ocorre mais comumente pancitopenia ou trombocitopenia secundária ao hiperesplenismo. Fraturas patológicas e dor óssea ocorrem se o espaço da medula aumentar excessivamente. Embora a doença seja progressiva no adulto, ela é compatível com uma vida longa. Nos tipos II e III, disfunção do sistema nervoso central, convulsões e deterioração mental progressiva dominam, embora órgãos como o fígado, o baço e os linfonodos também sejam afetados. O diagnóstico de homozigotos pode ser realizado por meio da medição da atividade da glicocerebrosidase em leucócitos de sangue periférico ou em extratos de fibroblastos de pele em cultura. Em princípio, os heterozigotos podem ser identificados pela detecção das mutações. Porém, como mais de 150 mutações no gene que codifica a glicocerebrosidase podem causar a doença de Gaucher, não é possível a realização de somente um teste genético. No entanto, com os rápidos avanços em sequenciamento de nova geração (ver adiante), é provável que um teste de diagnóstico molecular abrangente para carreadores seja desenvolvido em breve.

A terapia de reposição com enzimas recombinantes é a principal forma de tratamento da doença de Gaucher; é eficaz e os indivíduos com o tipo I podem ter uma expectativa de vida normal com essa forma de tratamento. Porém, essa terapia é extremamente cara. Como o defeito fundamental reside nas células fagocíticas mononucleares que se originam de células-tronco da medula óssea, transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas pode ser curativo. Outro trabalho é direcionado para a correção do defeito da enzima pela transferência do gene normal da glicocerebrosidase nas células-tronco hematopoiéticas dos pacientes. A terapia de redução do substrato com inibidores da glicosilceramida sintetase também está sendo avaliada.

Mucopolissacaridoses (MPS)

As MPSs são um grupo de síndromes intimamente relacionadas, resultantes de deficiências geneticamente determinadas de enzimas envolvidas na degradação de mucopolissacarídeos (glicosaminoglicanos). Quimicamente, os mucopolissacarídeos são carboidratos complexos de cadeia longa que são ligados a proteínas, formando os proteoglicanos. Eles são abundantes na substância fundamental do tecido conjuntivo. Os glicosaminoglicanos que se acumulam nas MPSs são o dermatan-sulfato, o heparan-sulfato, o queratan-sulfato e o condroitino-sulfato. As enzimas envolvidas na degradação dessas moléculas clivam os açúcares terminais das cadeias polissacarídicas dispostas ao longo do polipeptídio ou do cerne proteico. Na ausência das enzimas, essas cadeias acumulam-se dentro dos lisossomos em vários tecidos e órgãos do corpo.

Foram descritas várias formas clínicas das MPSs, classificadas numericamente de MPS I a MPS VII, cada uma resultante da deficiência de uma enzima específica. Todas as MPSs, exceto uma, são herdadas como traços autossômicos recessivos; a exceção, *síndrome de Hunter*, é um traço recessivo ligado ao X. Dentro de um dado grupo (p. ex., MPS I, caracterizada pela deficiência de α-1-iduronidase), existem subgrupos resultantes de diferentes alelos mutantes no mesmo *locus* genético. Portanto, a severidade da deficiência enzimática e o quadro clínico, até dentro de um mesmo subgrupo, são frequentemente diferentes.

Em geral, as MPSs são distúrbios progressivos caracterizados por *aspectos faciais grosseiros*, *turvação da córnea*, *rigidez das articulações* e *retardo mental*. Excreção urinária de mucopolissacarídeos acumulados está frequentemente aumentada.

Morfologia

Os **mucopolissacarídeos acumulados são geralmente encontrados em células fagocíticas mononucleares, células endoteliais, células musculares lisas da íntima e fibroblastos, em todo o corpo**. Os locais comuns envolvidos são, portanto, o baço, o fígado, a medula óssea, os linfonodos, os vasos sanguíneos e o coração.

Microscopicamente, as células afetadas são distendidas e possuem citoplasma evidente e claro, dando-lhes aspecto de célula balão. Sob o microscópio eletrônico, o citoplasma claro mostra-se com numerosos pequenos vacúolos. Estes são lisossomos tumefeitos contendo um material finamente granular positivo ao ácido periódico de Schiff, que pode ser identificado bioquimicamente como mucopolissacarídeo. Alterações lisossômicas semelhantes são encontradas em neurônios daquelas síndromes caracterizadas pelo envolvimento do sistema nervoso central. Além disso, porém, alguns dos lisossomos nos neurônios são substituídos por corpos-zebras lamelados, semelhantes àqueles observados na doença de Niemann-Pick. **Hepatoesplenomegalia, deformações esqueléticas, lesões valvulares, e depósitos arteriais subendoteliais, particularmente nas artérias coronárias, e lesões no cérebro são aspectos comuns a todas as MPSs**. Em muitas das síndromes de longa duração, as lesões subendoteliais coronárias causam isquemia do miocárdio. Portanto, infarto do miocárdio e descompensação cardíaca são causas importantes de morte.

Aspectos Clínicos

Das sete variantes reconhecidas, somente duas síndromes bem caracterizadas serão aqui descritas brevemente. A *síndrome de Hurler*, também chamada de MPS I-H, resulta de uma deficiência de α-l-iduronidase. É uma das formas mais graves de MPS. As crianças afetadas parecem normais ao nascimento, mas desenvolvem hepatoesplenomegalia por volta dos 6 a 24 meses de idade. O crescimento dessas crianças é retardado, e, como em outras formas de MPS, elas desenvolvem fácies grosseiras e deformações esqueléticas. A morte ocorre por volta dos 6 a 10 anos de idade e é, com frequência, devido a complicações cardiovasculares. A *síndrome de Hunter*, também chamada de MPS II, difere da síndrome de Hurler no modo de herança (ligada ao X), ausência de turvamento da córnea e curso clínico mais leve.

Conceitos-chave

Doenças de Armazenamento Lisossômico

Mutações herdadas que levam a funções enzimáticas lisossômicas defeituosas, dando origem a acumulação e armazenamento de substratos complexos nos lisossomos e defeitos na autofagia, resultando em lesão celular.

- A **doença de Tay-Sachs** é causada por uma incapacidade de metabolizar gangliosídeos G_{M2} devido à falta da subunidade α da hexosaminidase lisossômica. Os gangliosídeos G_{M2} se acumulam no sistema nervoso central e causam retardamento mental severo, cegueira, fraqueza motora, e morte aos 2 ou 3 anos de idade.
- **As doenças de Niemann-Pick tipos A e B** são causadas por uma deficiência de esfingomielinase. Na variante de tipo A, mais grave, o acúmulo de esfingomielina no sistema nervoso resulta em dano neuronal. Os lipídios também são armazenados em fagócitos no fígado, baço, medula óssea e linfonodos, causando os seus aumentos. No tipo B, o dano neuronal não está presente.
- **A doença de Niemann-Pick tipo C** é causada por um defeito no transporte de colesterol e pelo acúmulo resultante de colesterol e gangliosídeos no sistema nervoso. As crianças afetadas apresentam mais comumente ataxia, disartria e regressão psicomotora.
- A **doença de Gaucher** resulta da falta de enzima lisossômica glicocerebrosidase e do acúmulo de glicocerebrosídeos em células fagocíticas mononucleares. Na mais comum, variante do tipo I, os fagócitos afetados se tornam aumentados (células de Gaucher) e acumulam-se no fígado, baço, e na medula óssea, causando hepatoesplenomegalia e erosão do osso. Os tipos II e III caracterizam-se por envolvimento neuronal variável.
- As **mucopolissacaridoses** resultam na acumulação de mucopolissacarídeos em muitos tecidos, incluindo fígado, baço, coração, vasos sanguíneos, cérebro, córnea e articulações. Os pacientes afetados em todas as formas têm características faciais grosseiras. As manifestações da síndrome de Hurler incluem opacificação da córnea, depósitos valvulares e arterial coronário, e morte na infância. A síndrome de Hunter é associada a uma evolução clínica mais branda.

Doenças do Armazenamento do Glicogênio (Glicogenoses)

As doenças de armazenamento de glicogênio são resultantes de uma deficiência hereditária de uma das enzimas envolvidas na síntese ou degradação sequencial do glicogênio. Dependendo da distribuição da enzima específica no estado normal, no tecido ou órgão, o armazenamento do glicogênio nessas doenças pode se limitar a poucos tecidos, pode ser mais amplo, sem afetar todos os tecidos, ou pode ser de distribuição sistêmica.

O significado de uma deficiência enzimática específica é mais bem compreendido a partir da perspectiva do metabolismo normal do glicogênio (Fig. 5-14). O glicogênio é a forma normal de armazenamento da glicose. A síntese de glicogênio começa com a conversão da glicose em glicose-6-fosfato pela ação de uma hexoquinase (glicoquinase). Uma fosfoglicomutase, então, transforma a glicose-6-fosfato em glicose-1-fosfato e essa é convertida em uridina difosfoglicose. É construído, então, um polímero grande altamente ramificado (peso molecular tão alto quanto 100 milhões), contendo 10.000 moléculas de glicose mantidas juntas por ligações α-1,4-glicosídicas. A cadeia de glicogênio e suas ramificações continuam a ser alongadas pela adição de moléculas de glicose mediadas por glicogênio sintetases. Durante a degradação, fosforilases distintas no fígado e nos músculos separam a glicose1-fosfato do glicogênio até que cerca de quatro resíduos de glicose permaneçam em cada ramificação, deixando um oligossacarídeo ramificado, chamado de *dextrina limite*. Esta pode sofrer posterior degradação somente pela enzima que quebra a ramificação. Além dessas vias principais, o glicogênio também é degradado nos lisossomos pela maltase ácida. Se os lisossomos forem deficientes nessa enzima, o glicogênio dentro deles não é acessível para ser degradado pelas enzimas citoplasmáticas, tais como as fosforilases.

*Fígado fosforilase-cinase VIII

Pi

GLICOGÊNIO

Degradação lisossômica

Ativa

** Fosforilase (V, VI)

* Enzima ramificadora (IV)

+

Glicogênio sintetase

Difosfoglicose uridina

* Maltase ácida lisossômica (II)

Dextrina limite (4 resíduos de glicose em configuração ramificada)

Glicose-6-fosfato

PiPi

UTP

* Enzima desramificadora (III)

Fosfoglucomutase

GLICOSE

Glicocinase

Glicose-1-fosfato

*Glicose-6-fosfatase (I)

Glicose + Pi

Fosfoglucoisomerase

Frutose-6-fosfato

* Fosfofrutocinase (VII)

Frutose-1, 6-difosfato

Piruvato

Lactato

FIGURA 5-14 Vias do metabolismo do glicogênio. Os asteriscos marcam as deficiências enzimáticas associadas com doenças de armazenamento de glicogênio. Os números romanos indicam o tipo de doença de armazenamento de glicogênio associado à deficiência da enzima dada. Tipos V e VI resultam das deficiências das fosforilases do músculo e do fígado, respectivamente. (Modificada de Hers H, et al: Glycogen storage diseases: In Scriver CR, et al [eds]: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, p 425.)

Com base nas deficiências enzimáticas específicas e nos quadros clínicos resultantes, as glicogenoses são tradicionalmente divididas em uma dúzia de síndromes designadas por numerais romanos, e a lista continua a crescer. Com base na fisiopatologia, as glicogenoses podem ser divididas em três subgrupos maiores (Tabela 5-7):

Tabela 5-7

Principais Subgrupos de Glicogenoses

Categoria Clinicopatológica	Tipo Específico	Deficiência Enzimática	Alterações Morfológicas	Aspectos Clínicos
Tipo hepático	Hepatorrenal—Doença de von Gierke (tipo I)	Glicose-6-fosfatase	Hepatomegalia —acúmulos intracitoplasmáticos de glicogênio e pequenas quantidades de lipídios; glicogênio intranuclear Renomegalia —Acúmulos intracitoplasmáticos de glicogênio nas células epiteliais tubulares corticais	Em pacientes não tratados: insuficiência do crescimento, atraso no crescimento, hepatomegalia e renomegalia Hipoglicemia devido à insuficiência na mobilização de glicose, frequentemente levando a convulsões Hiperlipidemia e hiperuricemia resultantes do transtorno do metabolismo da glicose; muitos pacientes desenvolvem gota e xantomas cutâneos Tendência de sangramento devido à disfunção plaquetária Com tratamento: a maioria sobrevive e desenvolve complicações tardias (p. ex., adenomas hepáticos)
Tipo miopático	Doença de McArdle (tipo V)	Fosforilase muscular	Somente musculoesquelético—acúmulo de glicogênio predominantemente em localização subsarcolemal	Cãibras dolorosas associadas com o exercício extenuante; mioglobinúria ocorre em 50% dos casos; início na idade adulta (> 20 anos); exercício muscular não eleva o nível de lactato no sangue venoso; creatina-cinase do soro sempre elevada; compatível com longevidade normal
Diversos tipos	Glicogenose generalizada — Doença de Pompe (tipo II)	Glicosidase lisossômica (maltase ácida)	Hepatomegalia leve — balonização dos lisossomos com glicogênio, criando padrão citoplasmático rendilhado Cardiomegalia —glicogênio no sarcoplasma assim como ligado à membrana Músculo esquelético—similar às alterações no coração	Cardiomegalia maciça, hipotonia muscular e insuficiência cardiorrespiratória dentro de 2 anos; uma forma adulta mais branda com apenas envolvimento músculo esquelético, manifestando-se com miopatia crônica; terapia de reposição enzimática disponível

- *Formas hepáticas*: O fígado tem um papel-chave no metabolismo do glicogênio. Ele contém enzimas que sintetizam glicogênio para armazenamento e enzimas que quebram o glicogênio em glicose livre que, então, é liberada no sangue. Uma deficiência herdada de enzimas hepáticas envolvidas na degradação do glicogênio, portanto, não aumenta somente o armazenamento de glicogênio no fígado, mas também diminui as concentrações de glicose sanguínea (hipoglicemia) (Fig. 5-15). A deficiência da enzima glicose-6-fosfatase (doença de von Gierke ou glicogenose tipo I) é um excelente exemplo da forma hepático-hipoglicêmica de doença de armazenamento de glicogênio (Tabela 5-7). Outros exemplos são as deficiências de fosforilase e da enzima de desramificação hepáticas, ambas envolvidas na quebra do glicogênio (Fig. 5-15). Em todas essas doenças, o glicogênio é armazenado em muitos órgãos, mas *o quadro clínico é dominado pelo aumento do fígado e pela hipoglicemia*.

A. NORMAL

Glicogênio
Glicose
Vários tecidos
Glicose sanguínea
Músculo
Glicólise
Glicose
Energia
Glicogênio

B. DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO — TIPO HEPÁTICO

Glicogênio
Glicose
Baixo nível de glicose no sangue

C. DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO — TIPO MIOPÁTICO

Glicólise
Glicose
Baixa produção de energia
Glicogêanio

FIGURA 5-15 **A,** Metabolismo normal do glicogênio no fígado e nos músculos esqueléticos. **B,** Efeitos de uma deficiência hereditária de enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo do glicogênio. **C,** Consequências de uma deficiência genética nas enzimas que metabolizam o glicogênio nos músculos esqueléticos.

- *Formas miopáticas*. Nos músculos esqueléticos, ao contrário de fígado, o glicogênio é usado predominantemente como fonte de energia durante a atividade física. ATP é gerado pela glicólise, a qual leva, finalmente, à formação de lactato (Fig. 5-16). Se as enzimas que alimentam a via glicolítica são deficientes, ocorrerá acúmulo de glicogênio nos músculos, o que se associa com fraqueza muscular devido à produção de energia estar prejudicada. Os exemplos nessa categoria incluem as deficiências de fosforilase muscular (doença de McArdle, ou glicogenose tipo V), de fosfofrutocinase muscular (doença de armazenamento do glicogênio tipo VII), e várias outras. *Tipicamente, indivíduos com as formas miopáticas possuem câimbras musculares após exercícios, e os níveis de lactato no sangue não sobem após o exercício devido a um bloqueio na glicólise.*

FIGURA 5-16 Doença de Pompe (doença de armazenamento de glicogênio tipo II). **A,** Miocárdio normal com citoplasma eosinófilo abundante. **B,** Paciente com doença de Pompe (mesmo aumento) mostrando as fibras miocárdicas cheias de glicogênio vistas como espaços claros. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

• *Doenças de armazenamento de glicogênio associadas com (1) deficiência de α-glicosidase (maltase ácida) e (2) falta da enzima de ramificação* que não se encaixam nas categorias hepáticas ou miopáticas. Essas formas estão associadas ao armazenamento de glicogênio em muitos órgãos e à morte precoce. A maltase ácida é uma enzima lisossômica e, portanto, sua deficiência causa um armazenamento lisossômico de glicogênio (glicogenose tipo II ou *doença de Pompe*) em todos os órgãos, embora a *cardiomegalia seja o aspecto mais proeminente* (Fig. 5-16).

Conceitos-chave

Doenças de Armazenamento de Glicogênio

- A deficiência hereditária de enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio pode resultar em formas de armazenamento normais ou anormais do glicogênio, predominantemente no fígado ou nos músculos, assim como em outros tecidos.
- Na **forma hepática** (doença de von Gierke), as células do fígado armazenam glicogênio por causa da falta da glicose-6-fosfatase hepática. Existem várias **formas miopáticas**, incluindo a doença de McArdle, na qual a falta da fosforilase muscular promove armazenamento nos músculos esqueléticos e câimbras após exercício. Na **doença de Pompe** há falta de maltase ácida lisossômica, todos os órgãos são afetados, mas o envolvimento cardíaco é predominante.

Doenças Associadas a Defeitos em Proteínas que Regulam o Crescimento Celular

O crescimento normal e a diferenciação das células são regulados por duas classes de genes: os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor, cujos produtos promovem ou freiam o crescimento celular (Cap. 7). Está bem estabelecido que as mutações nessas duas classes de genes são importantes na patogenia de tumores. Na grande maioria dos casos, as mutações causadoras de câncer afetam células somáticas e, portanto, não são passadas para a linhagem germinativa. Em aproximadamente 5% de todos os cânceres, porém, mutações transmitidas através da linhagem germinativa contribuem para o desenvolvimento de câncer. A maioria dos cânceres familiares são herdados de forma autossômica dominante, porém poucas desordens recessivas têm também sido descritas. Este assunto é discutido no Capítulo 7. As formas específicas de tumores familiares são descritas em vários capítulos.

Doenças Multigênicas Complexas

Conforme discutido, tais doenças são causadas por interações entre formas variantes de genes e fatores ambientais. Um gene que tem pelo menos dois alelos, cada um dos quais com uma frequência de pelo menos 1% na população, é polimórfico, e cada alelo variante é referido como um polimorfismo. De acordo com a hipótese de doença comum/variante comum, doenças genéticas complexas ocorrem quando muitos polimorfismos, cada um com um efeito modesto e baixa penetrância, são co-herdados. Dois fatos adicionais que surgiram a partir de estudos de doenças complexas comuns, tais como diabetes tipo 1, são:

- Enquanto doenças complexas são resultantes da herança coletiva de muitos polimorfismos, diferentes polimorfismos variam em significância. Por exemplo, dos 20 a 30 genes implicados no diabetes tipo I, seis a sete são mais importantes, e apenas alguns alelos HLA contribuem com mais de 50% do risco (Cap. 24).
- Alguns polimorfismos são comuns a múltiplas doenças do mesmo tipo, enquanto outros são específicos de uma doença. Esse fato é ilustrado nas doenças inflamatórias imunomediadas (Cap. 6).

Várias características fenotípicas normais são governadas por herança multifatorial, tais como a cor do cabelo, a cor dos olhos, a cor da pele, a altura e a inteligência. Essas características mostram uma variação contínua nos grupos populacionais, produzindo a curva-padrão de distribuição em forma de sino. As influências ambientais, porém, modificam significativamente a expressão fenotípica de traços complexos. Por exemplo, o diabetes melito tipo 2 possui muitas das características de uma doença multifatorial. É bem reconhecido que indivíduos manifestam essa doença pela primeira vez após ganho de peso. Portanto, a obesidade, assim como outras influências ambientais, desmascara a o traço genético diabético. As influências nutricionais podem, até mesmo, fazer com que gêmeos monozigóticos tenham alturas diferentes. Uma criança culturalmente desprovida não pode desenvolver completamente a sua capacidade intelectual.

A atribuição a uma doença do seu modo de herança deve ser realizada com cuidado. Esta depende de muitos fatores, porém primeiramente dos agrupamentos familiares e da exclusão dos modos de transmissão mendeliano e cromossômico. Uma variação nos níveis de gravidade de uma doença sugere que essa doença é uma desordem multigênica complexa, mas, como mostrado anteriormente, a expressividade variável e a penetrância reduzida de genes únicos mutados também podem ser responsáveis por esse fenômeno. Por causa desses problemas, algumas vezes é difícil diferenciar uma doença mendeliana de uma doença multifatorial.

Doenças Cromossômicas

Cariótipo Normal

Como você se lembrará, as células somáticas humanas contêm 46 cromossomos; estes compreendem 22 pares homólogos de autossomos e dois cromossomos sexuais, XX na mulher e XY no homem. O estudo dos cromossomos — a *cariotipagem* — é a ferramenta básica da citogenética. O procedimento usual para examinar os cromossomos é parar as células em divisão na metáfase com inibidores do fuso mitótico (p. ex., *N*-diacetil-*N*-metilcolchicina [Colcemid]) e depois corar os cromossomos. Em uma dispersão metafásica, os cromossomos individuais tomam a forma de duas cromátides conectadas pelo centrômero. Obtém-se um cariótipo ordenando-se cada par de autossomos, de acordo com o tamanho, seguidos pelos cromossomos sexuais.

Foram desenvolvidos vários métodos de coloração que permitem a identificação dos cromossomos individuais com base no padrão confiável de bandas alternadamente claras e escuras. A coloração mais comumente usada envolve o corante de Giemsa e é, por isso, chamada de *bandeamento G*. Um cariótipo normal masculino com bandeamento G está ilustrado na Figura 5-17. Com bandeamento G padrão, aproximadamente 400 a 800 bandas por conjunto haploide podem ser detectadas. A resolução obtida pelo bandeamento pode ser muito melhorada pela obtenção de células em prófase. Os cromossomos individuais mostram-se bem alongados, e tantas quanto 1.500 bandas por cariótipo podem ser reconhecidas. A utilização dessas técnicas de bandeamento permite a identificação correta de cada cromossomo e delineia grosseiramente pontos de quebra e outras macroalterações a serem descritas adiante.

FIGURA 5-17 Cariótipo com bandas G de um homem normal (46, XY). Também é mostrado o padrão de bandas do cromossomo X com a nomenclatura dos braços, regiões, bandas e sub-bandas. (Cortesia do Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

Terminologia Citogenética Comumente Usada

Cariótipos são geralmente descritos utilizando-se um sistema abreviado de notações, na seguinte ordem: o número total de cromossomos é dado primeiro, seguido pelo complemento de cromossomos sexuais, e, finalmente, pela descrição das anomalias em ordem numérica ascendente. Por exemplo, um homem com trissomia do 21 é designado *47, XY, + 21*. Notações que denotam alterações estruturais dos cromossomos e suas alterações correspondentes são descritas mais tarde.

O braço curto de um cromossomo é designado *p* (de *petit*, "pequeno" em francês) e o braço longo é referido como *q* (a próxima letra do alfabeto). Em um cariótipo por bandeamento, cada braço do cromossomo é dividido em duas ou mais regiões limitadas por bandas proeminentes. As regiões são numeradas (p. ex., 1, 2, 3) a partir do centrômero. Cada região é, a seguir, dividida em bandas e sub-bandas, que também são ordenadas numericamente (Fig. 5-17). Portanto, a notação *Xp21*.2 refere-se um segmento cromossômico localizado no braço curto do cromossomo X, na região 2, banda 1 e sub-banda 2.

Anomalias Estruturais dos Cromossomos

As aberrações subjacentes às doenças citogenéticas podem caracterizar-se por um número anormal de cromossomos ou por alterações na estrutura de um ou mais cromossomos. O complemento cromossômico normal de um homem é 46,XY e o de uma mulher é 46,XX. Qualquer múltiplo exato de um número haploide de cromossomos (23) é chamado de *euploide.* Se ocorre um erro na meiose ou na mitose e uma célula adquire um complemento cromossômico que não é um múltiplo exato de 23, isso é chamado de *aneuploidia*. As causas comuns para a ocorrência de aneuploidia são a *não disjunção* e o *retardo da anáfase*. Quando ocorre a não disjunção durante a gametogênese, os gametas formados ou têm um cromossomo extra (n + 1) ou têm um cromossomo a menos (n – 1). A fertilização desses gametas por gametas normais resulta em dois tipos de zigotos — trissômico (2n + 1) ou monossômico (2n – 1). No retardo da anáfase, um cromossomo homólogo na meiose ou uma cromátide na mitose ficam para trás e são deixados fora do núcleo celular. O resultado é uma célula normal e uma célula com monossomia. Como será visto adiante, monossomia ou trissomia envolvendo cromossomos sexuais, ou mesmo aberrações mais bizarras, são compatíveis com a vida e são geralmente associadas com graus

variáveis de anomalias fenotípicas. **Monossomia envolvendo um autossomo usualmente causa a perda de muita informação genética, não permitindo o nascimento vivo ou mesmo a embriogênese, porém muitas trissomias autossômicas permitem a sobrevida**. Excetuando-se a trissomia do 21, quase todas as trissomias resultam em crianças gravemente afetadas que morrem invariavelmente nos primeiros anos de vida.

Ocasionalmente, *erros mitóticos no início do desenvolvimento geram duas ou mais populações de células com diferentes complementos cromossômicos, no mesmo indivíduo*, uma condição chamada de *mosaicismo*. O mosaicismo pode ser o resultado de erros mitóticos durante a clivagem do ovo fertilizado ou em células somáticas. O mosaicismo que afeta os cromossomos sexuais é relativamente comum. Na divisão do ovo fertilizado, um erro pode fazer com que uma das células-filhas receba três cromossomos sexuais, enquanto a outra recebe apenas um, gerando, por exemplo, um mosaico 45,X/47,XXX. Todas as células descendentes derivadas de cada um desses precursores têm, assim, um complemento 47,XXX ou um complemento 45,X. Tal paciente é uma variante do mosaico da síndrome de Turner, com a extensão da expressão fenotípica dependente do número e da distribuição das células 45,X.

O mosaicismo autossômico parece ser muito menos comum do que aquele envolvendo os cromossomos sexuais. Um erro em uma divisão mitótica no início do desenvolvimento que afete os autossomos geralmente gera um mosaico inviável devido à monossomia autossômica. Raramente, a população de célula inviável é perdida durante a embriogênese, gerando um mosaico viável (p. ex., 46,XY/47,XY, + 21). Tal paciente é um mosaico da trissomia do 21, com expressão variável da síndrome de Down, dependendo da proporção de células contendo a trissomia.

Uma segunda categoria de aberrações cromossômicas está associada a alterações na estrutura dos cromossomos. Para que possam ser visualizadas por técnicas de bandeamento rotineiras, uma grande região de DNA (aproximadamente de 2 a 4 milhões de pares de bases) contendo muitos genes deve estar envolvida. A resolução é muito maior com a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), a qual pode detectar alterações tão pequenas como quilobases. As alterações estruturais nos cromossomos geralmente resultam de quebras no cromossomo seguidas por perda ou rearranjo do material. Na próxima seção as formas mais comuns de alterações na estrutura do cromossomo e as notações utilizadas para descrevê-las são revistas.

Deleção é a perda de uma porção de um cromossomo (Fig. 5-18). A maioria das deleções é intersticial, pois deleções terminais raramente podem ocorrer. As deleções intersticiais ocorrem quando há duas quebras em um mesmo braço cromossômico, seguidas pela perda do material cromossômico entre os pontos de quebra e fusão das extremidades quebradas. As regiões e as bandas nas quais ocorreram as quebras podem ser especificadas. Por exemplo, *46,XY,del(16)(p11.2p13.1)* descreve pontos de quebra no braço curto do cromossomo 16 em 16p11.2 e 16p13.1 com perda de material entre as quebras. As deleções terminais resultam de uma única quebra em um braço cromossômico, produzindo um fragmento sem centrômero, o qual é, então, perdido na próxima divisão celular, e um cromossomo com a deleção. A extremidade do cromossomo é protegida pela aquisição de sequências teloméricas.

FIGURA 5-18 Tipos de rearranjos cromossômicos.

Um *cromossomo em anel* é uma forma especial de deleção. Ele é produzido quando ocorre uma quebra em ambas as extremidades de um cromossomo, com a fusão das extremidades danificadas (Fig. 5-18). Se material genético significativo é perdido, anormalidades fenotípicas ocorrem. Essa alteração pode ser descrita como *46,XY,r(14)*. Cromossomos em anel não se comportam normalmente na meiose ou na mitose e geralmente resultam em consequências sérias.

As *inversões* são rearranjos que envolvem duas quebras em um mesmo cromossomo com reincorporação do segmento interveniente invertido (Fig. 5-18). Uma inversão envolvendo somente um braço do cromossomo é conhecida como *paracêntrica*. Se as quebras são em lados opostos do centrômero, é chamada de *pericêntrica*. As inversões são, com frequência, plenamente compatíveis com o desenvolvimento normal.

A formação de um *isocromossomo* ocorre quando um braço do cromossomo é perdido e o braço remanescente é duplicado, gerando um cromossomo formado somente por dois braços curtos ou dois braços longos (Fig. 5-18). Um isocromossomo tem informação genética morfologicamente idêntica em ambos os braços. O isocromossomo mais comum presente em nativivos envolve o braço longo do X e é designado *i(X)(q10)*. O isocromossomo Xq está associado com monossomia para os genes no braço curto do X e com trissomia para os genes do braço longo do X.

Em uma *translocação*, um segmento de um cromossomo é transferido para outro (Fig. 5-18). Em uma forma, chamada *translocação recíproca balanceada*, há uma quebra em cada um dos dois cromossomos, com troca de material entre eles. Uma translocação recíproca balanceada entre o braço longo do cromossomo 2 e o braço curto do cromossomo 5 seria descrita como *46,XX,t(2;5)(q31;p14)*. Esse indivíduo tem 46 cromossomos com morfologia alterada de um dos cromossomos 2 e um dos cromossomos 5. Como não houve perda de material genético, o indivíduo provavelmente será fenotipicamente normal. Um portador de translocação balanceada, porém, tem risco elevado em produzir gametas anormais. Por exemplo, no caso citado anteriormente, um gameta contendo um cromossomo 2 normal e um cromossomo 5 translocado pode ser formado. Tal gameta seria não balanceado porque não conteria o complemento normal de material genético. A subsequente fertilização por um gameta normal causaria a formação de um zigoto anormal (não balanceado), resultando em aborto espontâneo ou no nascimento de uma criança malformada. O outro padrão importante de translocação é chamado de *translocação robertsoniana* (ou fusão cêntrica), uma translocação entre dois cromossomos acrocêntricos. Tipicamente, as quebras ocorrem próximas aos centrômeros de cada um dos cromossomos. A transferência dos segmentos resulta,

então, em um cromossomo muito grande e outro extremamente pequeno. Geralmente, o pequeno é perdido (Fig. 5-18); porém, como ele carrega somente genes altamente redundantes (p. ex., genes de RNA ribossômico), essa perda é compatível com um fenótipo normal. A translocação robertsoniana entre dois cromossomos é encontrada em um de 1.000 indivíduos aparentemente normais. A importância dessa forma de translocação também reside na produção de uma progênie anormal, como discutido adiante com a síndrome de Down.

Muito mais aberrações cromossômicas numéricas e estruturais são descritas em textos especializados, e mais e mais cariótipos anormais estão sendo identificados em doenças. Como apontado anteriormente, as doenças cromossômicas detectadas clinicamente representam somente a "ponta do *iceberg*." Estima-se que aproximadamente 7,5% de todas as concepções tenham uma anormalidade cromossômica, muitas das quais não são compatíveis com a sobrevivência ou com o nascimento vivo. Mesmo em crianças nativivas, a frequência é de aproximadamente 0,5% a 1,0%. Está além do escopo deste livro discutir a maioria das doenças cromossômicas reconhecidas clinicamente. Portanto, focamos nossa atenção naquelas poucas doenças que são mais comuns.

Doenças Citogenéticas Envolvendo Autossomos

Trissomia do 21 (Síndrome de Down)

A síndrome de Down é a mais comum das doenças cromossômicas e é a causa principal de retardo mental. Nos Estados Unidos, a incidência em recém-nascidos é de cerca de um em 700. Aproximadamente 95% dos indivíduos afetados têm trissomia do 21, assim sua contagem de cromossomos é de 47. FISH com sondas específicas do cromossomo 21 revela a cópia extra deste, em tais casos (Fig. 5-19). Muitos outros têm números normais de cromossomos, mas o material do cromossomo extra está presente como uma translocação. Como mencionado, a causa mais comum de trissomia e, portanto, da síndrome de Down é a não disjunção meiótica. Os pais dessas crianças têm um cariótipo normal e são normais em todos os aspectos.

FIGURA 5-19 Análise da hibridização *in situ* por fluorescência de um núcleo em interfase utilizando sondas *locus*-específicas para o cromossomo 13 (em verde) e o cromossomo 21 (em vermelho), revelando três sinais vermelhos consistentes com trissomia do 21. (Cortesia do Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

A idade materna tem uma forte influência sobre a incidência de trissomia do 21. Ocorre em um de 1.550 nascidos vivos, em mulheres com menos de 20 anos de idade, em contraste com um em 25 nativivos para mães com mais de 45 anos de idade. A correlação com a idade materna sugere que, na maioria dos casos, a não disjunção meiótica do cromossomo 21 ocorre no óvulo. De fato, estudos nos quais polimorfismos de DNA foram utilizados para rastrear a origem parental do cromossomo 21 revelaram que em 95% dos casos com trissomia do 21 o cromossomo extra é de origem materna. Embora muitas hipóteses tenham sido desenvolvidas, a razão pela qual ocorre aumento da suscetibilidade do óvulo à não disjunção permanece desconhecida.

Em cerca de 4% dos casos de síndrome de Down, o material cromossômico extra tem origem em uma translocação robertsoniana do braço longo do cromossomo 21 para outro cromossomo acrocêntrico (p. ex., 22 ou 14). Como o óvulo fertilizado já possui dois autossomos 21 normais, o material translocado fornece a mesma dosagem gênica tripla como na trissomia do 21. Tais casos são frequentemente (mas nem sempre) familiares, e o cromossomo translocado é herdado de um dos pais (geralmente a mãe), que é a carreadora da translocação robertsoniana, por exemplo, uma mãe com o cariótipo 45,XX,der(14;21)(q10;q10). Nas células com translocações robertsonianas, o material genético, normalmente encontrado em dois pares de cromossomos, é distribuído entre apenas três cromossomos. Isso afeta o pareamento cromossômico durante a meiose, e, como resultado, os gametas têm uma alta probabilidade de serem aneuploides.

Aproximadamente 1% dos pacientes com síndrome de Down é mosaico, tendo uma mistura de células com 46 e 47 cromossomos. Esse mosaicismo resulta de uma não disjunção mitótica do cromossomo 21 durante o estágio inicial da embriogênese. Os sintomas, nesses casos, são variáveis e mais leves, dependendo da proporção de células anormais. Claramente, em casos de síndrome de Down por translocação ou mosaicismo, a idade materna não tem importância.

Os aspectos clínicos diagnósticos desta condição — perfil facial plano, fissuras palpebrais oblíquas, e pregas epicânticas (Fig. 5-20) — **são, usualmente, prontamente evidentes, mesmo ao nascimento**. A síndrome de Down é a principal causa de retardo mental grave; aproximadamente 80% dos afetados têm um QI de 25 a 50. Embora intelectualmente em desvantagem, essas crianças tipicamente têm maneira gentil, tímida e frequentemente parecem mais satisfeitas com a vida do que seus irmãos normais. Deve ser apontado que alguns mosaicos com síndrome de Down têm alterações fenotípicas leves e podem mesmo ter uma inteligência normal ou quase normal. Além das anormalidades fenotípicas e do retardo mental já descritos, alguns outros aspectos clínicos valem a pena ser mencionados:

Retardo mental
Pele do pescoço abundante
Pregas epicânticas e perfil facial plano
Prega simiesca
Cardiopatias congênitas
Estenose intestinal
Hérnia umbilical
Predisposição à leucemia
Hipotonia
Espaçamento entre o primeiro e segundo pododáctilos

TRISSOMIA DO 21: SÍNDROME DE DOWN

Incidência: 1 em 700 nascimentos
Cariótipos:
Trissomia tipo 21: 47,XX, +21
Tipo translocação: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +21

Occipital proeminente
Retardo mental
Micrognatia
Implantação baixa das orelhas
Pescoço curto
Dedos sobrepostos
Cardiopatias congênitas
Malformações renais
Abdução limitada do quadril
Pé em mata-borrão

TRISSOMIA DO 18: SÍNDROME DE EDWARDS

Incidência: 1 em 8.000 nascimentos
Cariótipos:
Trissomia tipo 18: 47,XX, +18
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +18

Microftalmia
Polidactilia
Microcefalia e retardo mental
Fissuras labial e palatina
Defeitos cardíacos
Hérnia umbilical
Defeitos renais
Pé em mata-borrão

TRISSOMIA DO 13: SÍNDROME DE PATAU

Incidência: 1 em 15.000 nascimentos
Cariótipos:
Trissomia tipo 13: 47,XX, +13
Tipo translocação: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)
Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +13

FIGURA 5-20 Características clínicas e cariótipos de trissomias autossômicas selecionadas.

- *Aproximadamente 40% dos pacientes têm doença congênita cardíaca*, mais comumente os defeitos do coxim endocárdico, incluindo *ostium primum*, defeitos no septo atrial, malformações das valvas atrioventriculares e defeitos no septo ventricular. Os problemas cardíacos são responsáveis pela maioria das mortes na infância. Várias outras malformações congênitas, incluindo atresias do esôfago e do intestino delgado, também são comuns.
- *As crianças com trissomia do 21 têm um risco aumentado em 10 a 20 vezes no desenvolvimento de leucemia aguda*. Ocorrem ambas as leucemias, a linfoblástica aguda e a mieloide aguda. A última, mais comumente, é a leucemia megacarioblástica aguda.
- Praticamente todos os pacientes com trissomia do cromossomo 21 com mais de 40 anos desenvolvem *alterações neuropatológicas* características da doença de Alzheimer, uma desordem degenerativa do cérebro.

- Os pacientes com síndrome de Down têm *respostas imunes anormais que os predispõem a infecções graves*, particularmente dos pulmões, e autoimunidade da tireoide. Embora várias anormalidades afetando principalmente as funções de células T tenham sido relatadas, a base dos distúrbios imunológicos não é clara.

Apesar de todos esses problemas, a melhoria da assistência médica tem aumentado a longevidade dos indivíduos com trissomia do 21. Atualmente, a idade média de morte é 47 anos (acima de 25 anos em 1983).

Embora o cariótipo e os aspectos clínicos da trissomia do 21 sejam conhecidos há décadas, pouco se sabe sobre a base molecular da síndrome de Down. Com base no estudo de seres humanos com trissomia parcial do cromossomo 21 e em modelos de camundongos com trissomia, a região crítica do cromossomo 21 humano que está envolvida na patogenia foi identificada. Com base nesses estudos, vários conjuntos de genes, cada um dos quais com previsão para participar na mesma via biológica, têm sido implicados. Por exemplo, 16 genes estão envolvidos na via mitocondrial de energia; vários provavelmente têm influência no desenvolvimento do sistema nervoso central e um grupo está envolvido no metabolismo de folato. Não se sabe como cada grupo desses genes está relacionado com a síndrome de Down. A hipótese de dosagem gênica afirma que as características fenotípicas da trissomia do 21 estão relacionadas com a superexpressão dos genes. Na realidade somente cerca de 37% dos genes nos cromossomos 21 são superexpressos em 150%, enquanto outros têm graus variáveis de alterações na expressão. A complexidade maior na definição dos genes específicos envolvidos na patogenia da síndrome de Down está relacionada com a presença de vários genes de miRNA no cromossomo 21, que podem desligar a tradução de genes que são mapeados em outras partes do genoma. Assim, apesar da disponibilidade do mapa genético do cromossomo 21, o progresso na compreensão da base molecular da síndrome de Down continua lento.

Muito progresso está sendo feito no diagnóstico molecular da síndrome de Down no pré-natal. Aproximadamente 5% a 10% do DNA livre celular total no sangue materno é derivado do feto e pode ser identificado por meio de marcadores genéticos polimórficos. Usando-se sequenciamento de nova geração, a dosagem de genes ligados ao cromossomo 21 no DNA fetal pode ser determinada com grande precisão. Isso está emergindo como um método poderoso não invasivo para diagnóstico pré-natal da trissomia do 21, bem como de outras trissomias.

Outras Trissomias

Uma variedade de outras trissomias envolvendo os cromossomos 8, 9, 13, 18 e 22 foi descrita. Apenas a trissomia do 18 (síndrome de Edwards) e a trissomia do 13 (síndrome de Patau) são comuns o suficiente para merecerem uma breve menção aqui. Como observado na Figura 5-20, elas compartilham vários cariótipos e características clínicas com a trissomia do 21. Assim, a maioria dos casos resulta da não disjunção meiótica e, portanto, carrega uma cópia extra completa do cromossomo 13 ou 18. Como na síndrome de Down, uma associação com o aumento da idade materna também é observada. Em contraste com a trissomia do 21, entretanto, as malformações são muito mais graves e de ampla variedade. Como resultado, raramente as crianças sobrevivem além do primeiro ano de vida. A maioria sucumbe num prazo de algumas semanas a meses.

Síndrome da Deleção do Cromossomo 22q11.2

A síndrome de deleção do cromossomo 22q11.2 abrange um espectro de doenças que resultam de uma pequena deleção da banda q11.2 no braço longo do cromossomo 22. A síndrome é bastante comum, ocorrendo em até um em 4.000 nascimentos, mas é frequentemente não diagnosticada por causa das características clínicas variáveis. Estas incluem *defeitos cardíacos congênitos, anomalias do palato, dismorfismo facial, atraso no desenvolvimento, graus variáveis de imunodeficiência de células T e hipocalcemia*. Anteriormente, essas características clínicas foram consideradas como representantes de duas desordens diferentes — a *síndrome de DiGeorge* e a *síndrome velocardiofacial*.

Os pacientes com síndrome de DiGeorge têm hipoplasia do timo com consequente imunodeficiência de células T (Cap. 6), hipoplasia da paratireoide resultando em hipocalcemia, várias malformações cardíacas que afetam o fluxo de saída e anomalias faciais leves. As características clínicas da síndrome velocardiofacial são dismorfismo facial (nariz proeminente, retrognatia), fenda palatina, anomalias cardiovasculares e deficiência de aprendizagem. Com menor frequência, esses pacientes também possuem imunodeficiência.

Até recentemente, as características clínicas comuns dessas duas condições (p. ex., malformações cardíacas,

dismorfologia facial) não eram percebidas; somente após a descoberta de que essas duas síndromes aparentemente não relacionadas têm anormalidades citogenéticas similares é que essas características clínicas comuns foram focalizadas. Estudos recentes indicam que, além das numerosas malformações estruturais, os indivíduos com a síndrome da deleção do 22q11.2 têm, particularmente, alto risco de doenças psicóticas, como *esquizofrenia e distúrbios bipolares. De fato, estima-se que a esquizofrenia desenvolva-se em aproximadamente 25% dos adultos com essa síndrome,* Por outro lado, deleções da região podem ser encontradas em 2% a 3% dos indivíduos com esquizofrenia de início na infância. Acresce que o transtorno com *deficit* de atenção com hiperatividade é observado em 30% a 35% das crianças afetadas.

O diagnóstico dessa condição pode ser suspeitado com base na clínica, porém é estabelecido somente pela detecção da deleção pelo método de FISH (Fig. 5-21). Por esse teste, aproximadamente 90% dos que foram previamente diagnosticados como tendo a síndrome de DiGeorge e 80% daqueles com a síndrome velocardiofacial têm a deleção do 22q11.2. Trinta por cento dos indivíduos com defeitos cardíacos conotruncais, mas sem outras características da síndrome, também revelam deleções da mesma região cromossômica.

FIGURA 5-21 Hibridização *in situ* por fluorescência de ambos cromossomos — em metáfase e de célula em interfase — de um paciente com síndrome de DiGeorge demonstrando a deleção de uma sonda que mapeia o cromossomo 22q11.2. A sonda de 22q11.2 está em vermelho, e a sonda de controle, localizada em 22q, está em verde. A extensão da metáfase mostra um cromossomo 22 tanto com um sinal verde (sonda de controle) quanto com um sinal vermelho (da sonda 22q11.2). O outro cromossomo 22 mostra apenas a hibridização com a sonda controle (em verde), mas nenhum sinal vermelho 22q11.2, uma vez que existe uma deleção neste cromossomo. A célula em interfase também mostra um padrão de hibridização consistente com uma deleção do cromossomo 22q11.2. (Cortesia do Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

A base molecular dessa síndrome não é completamente conhecida. A região deletada é grande (aproximadamente 1,5 megabase) e inclui muitos genes. A heterogeneidade clínica, com imunodeficiência predominante em alguns casos (síndrome de DiGeorge) e predominante dismorfologia e malformações cardíacas em outros casos, provavelmente reflete o tamanho e posição variáveis do segmento deletado dessa região genética. Aproximadamente 30 genes candidatos foram mapeados na região deletada. Entre esses, o *TBX1*, um fator de transcrição T-box é mais intimamente associado com as características fenotípicas da síndrome. Esse gene é

expresso no mesênquima da faringe e na bolsa endodérmica a partir dos quais as estruturas da face, do timo e da paratireoides são derivadas. Os alvos do *TBX1* incluem o *PAX9*, um gene que controla o desenvolvimento do palato, paratireoides e do timo. Claramente há outros genes, que contribuem para as doenças comportamentais e psiquiátricas, que ainda não foram identificados.

Conceitos-chave

Doenças Citogenéticas Envolvendo Autossomos

- A **síndrome de Down** está associada a uma cópia extra de genes no cromossomo 21, mais comumente devido à trissomia do 21 e menos frequentemente por causa da translocação de material cromossômico extra do cromossomo 21 para outros cromossomos ou pelo mosaicismo.
  - Pacientes com síndrome de Down têm grave retardamento mental, perfil facial plano, pregas epicânticas, malformações cardíacas, maior risco de leucemia e infecções e desenvolvimento prematuro da doença de Alzheimer.
  - A deleção de genes no *locus* cromossômico 22q11.2 dá origem a malformações que afetam a face, o coração, o timo e as paratireoides. Os distúrbios resultantes são reconhecidas como:
  - **Síndrome de DiGeorge** (hipoplasia do timo com imunidade de células T diminuída e hipoplasia da paratireoide com hipocalcemia) e
  - **Síndrome velocardiofacial** (doença cardíaca congênita envolvendo vias de saída, dismorfismo facial e atraso no desenvolvimento).

Doenças Citogenéticas Envolvendo Cromossomos Sexuais

Doenças genéticas associadas com as mudanças que envolvem os cromossomos sexuais são muito mais comuns do que as relacionadas com aberrações autossômicas. Além disso, os desequilíbrios (excesso ou perda) de cromossomos sexuais são mais bem tolerados do que os desequilíbrios semelhantes de autossomos. Em grande parte, esse fato se relaciona com dois fatores que são peculiares aos cromossomos sexuais: (1) a lyonização ou inativação de todos os cromossomos X, exceto um, e (2) a pequena quantidade de material genético presente no cromossomo Y. Esses aspectos são discutidos brevemente em relação aos distúrbios cromossômicos sexuais.

Em 1961, Lyon delineou a ideia da inativação do X, agora conhecida como hipótese de Lyon. Essa hipótese afirma que *(1) somente um dos cromossomos X é geneticamente ativo, (2) o outro X de origem materna ou paterna sofre heteropicnose e se mantém inativo, (3) a inativação do X materno ou paterno ocorre aleatoriamente entre todas as células do blastocisto no dia 5,5 ou próximo, durante a vida embrionária, e (4) a inativação do mesmo cromossomo X persiste em todas as células derivadas de cada célula precursora*. Portanto, as mulheres normais, em grande preponderância, são, na realidade, mosaicos, e têm duas populações de células, uma com o X materno inativo e outra com o X paterno inativo. Aqui está a explicação da causa de as mulheres terem a mesma dosagem de genes ativos ligados ao X que os homens. O X inativo pode ser visto no núcleo na interfase como uma pequena massa corada escura, em contato com a membrana nuclear, conhecida como corpúsculo de Barr, ou cromatina X. A base molecular da inativação do X envolve um único gene chamado *XIST*, cujo produto é um RNA longo não codificante (Cap. 1), que é retido no núcleo, onde ele “reveste” o cromossomo X de onde ele é transcrito e inicia um processo de silenciamento do gene por modificação da cromatina e metilação do DNA. O alelo *XIST* é desligado no X ativo.

Embora se pensasse inicialmente que todos os genes no X inativo são “desligados”, estudos mais recentes têm revelado que muitos genes escapam da inativação do X. Estudos moleculares sugerem que 21% dos genes no Xp, e um número menor (3%) no Xq, escapam da inativação do X. Pelo menos alguns dos genes que são expressos de ambos os cromossomos X são importantes para o crescimento e desenvolvimento normais. Essa noção é corroborada pelo fato de que os pacientes com monossomia do cromossomo X (síndrome de Turner: 45,X) têm graves anomalias somáticas e gonadais. Se somente a expressão dos genes de um único cromossomo X fosse suficiente, não se esperaria nenhum efeito deletério nesses casos. Além disso, embora um cromossomo X seja inativado em todas as células durante a embriogênese, ele é seletivamente reativado na ovogênese, antes da primeira divisão meiótica. Portanto, parece que ambos os cromossomos X são necessários para a ovogênese

normal.

Com relação ao cromossomo Y, é bem sabido que ele é necessário e suficiente para o desenvolvimento do homem. **Independentemente do número de cromossomos X, a presença de um único Y determina o sexo masculino.** O gene que dita o desenvolvimento testicular (SRY: gene da região determinante do sexo no cromossomo Y) está localizado na região distal do seu braço curto. Por algum tempo esse foi considerado o único gene de importância no cromossomo Y. Estudos recentes do cromossomo Y, no entanto, têm rendido uma rica colheita de famílias de genes no chamado "Y masculino-específico", ou região MSY, codificando pelo menos 75 genes codificadores de proteínas. Acredita-se que todos esses sejam específicos de testículos e estejam envolvidos na espermatogênese. De acordo com isso, todas as deleções cromossômicas Y estão associadas com azoospermia. As seguintes características são comuns a todos os transtornos dos cromossomos sexuais.

- Em geral, essas doenças causam problemas crônicos e sutis relacionados com o desenvolvimento sexual e a fertilidade.
- As desordens dos cromossomos sexuais são frequentemente difíceis de serem diagnosticadas ao nascimento e muitas são reconhecidas somente na puberdade.
- Em geral, quanto maior o número de cromossomos X, tanto no homem quanto na mulher, maior é a probabilidade de retardo mental.

As duas doenças mais importantes originadas de aberrações nos cromossomos sexuais são discutidas brevemente a seguir.

Síndrome de Klinefelter

A síndrome de Klinefelter é mais bem definida como hipogonadismo masculino, que ocorre quando há dois ou mais cromossomos X e um ou mais cromossomos Y. É uma das formas mais frequentes de doença genética envolvendo os cromossomos sexuais, assim como uma das causas mais comuns de hipogonadismo no sexo masculino. A incidência desta doença é de aproximadamente um em 660 nativivos do sexo masculino.

A síndrome de Klinefelter raramente pode ser diagnosticada antes da puberdade, particularmente porque a anormalidade testicular não se desenvolve antes da puberdade precoce. A maioria dos pacientes tem uma constituição corpórea distinta com aumento no comprimento entre as plantas dos pés e o osso púbico, dando a aparência de um corpo alongado. Também são característicos dessa síndrome: constituição corpórea eunucoide com pernas anormalmente longas; testículos pequenos, atróficos, frequentemente associados com um pênis pequeno; e ausência de características sexuais secundárias masculinas, como voz grave, barba e distribuição masculina de pelos púbicos. Ginecomastia pode estar presente. O QI médio é um pouco menor do que o normal, porém o retardo mental é incomum. Há um aumento de incidência de diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica que leva à resistência à insulina. Curiosamente, o prolapso da valva mitral é visto em cerca de 50% dos adultos com síndrome de Klinefelter. Há também um aumento da incidência de osteoporose e fraturas devido ao desequilíbrio hormonal sexual.

Deve-se evidenciar que os aspectos clínicos dessa síndrome são variáveis, sendo o hipogonadismo o único achado consistente. As concentrações de gonadotrofina plasmática, particularmente o hormônio foliculoestimulante, são consistentemente elevadas, enquanto os níveis de testosterona são variavelmente reduzidos. Os níveis médios de estradiol no plasma são elevados, por um mecanismo ainda desconhecido. A relação entre estrógeno e testosterona determina o grau de feminização em casos individuais.

A síndrome de Klinefelter é uma importante causa genética de redução da espermatogênese e de infertilidade masculina. Em alguns pacientes os túbulos testiculares (seminíferos) são totalmente atrofiados e substituídos por tecido colagenoso, róseo, hialino. Em outros, túbulos aparentemente normais dispõem-se de permeio com túbulos atróficos. Em alguns pacientes, todos os túbulos são primitivos e parecem embrionários, consistindo em cordões celulares que nunca desenvolvem uma luz ou progridem para a espermatogênese madura. As células de Leydig parecem proeminentes, devido à atrofia e à aglomeração dos túbulos, e à elevação das concentrações de gonadotrofina.

Os pacientes com síndrome de Klinefelter têm risco elevado para câncer de mama (20 vezes mais comum do que nos homens normais), tumores de células germinativas extragonadais e doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico.

O padrão clássico da síndrome de Klinefelter é associado com o cariótipo 47,XXY (90% dos casos). Esse complemento de cromossomos resulta da não disjunção durante as divisões meióticas das células germinativas de

um dos pais. As não disjunções materna e paterna na primeira divisão meiótica são, mais ou menos, igualmente envolvidas. Não há diferença fenotípica entre aqueles que recebem um cromossomo X extra proveniente do pai e aqueles que o recebem vindo da mãe. A idade materna é elevada nos casos associados com erros na ovogênese. Além desse cariótipo clássico, aproximadamente 15% dos pacientes com síndrome de Klinefelter apresentam uma grande variedade de padrões mosaicos, a maioria deles sendo 46,XY/47,XXY. Outros padrões são 47,XXY/48,XXXY e variações desse tema.

Como ocorre nas mulheres normais, somente um dos cromossomos X sofre inativação em pacientes com síndrome de Klinefelter. Por que, então, os pacientes com essa desordem têm hipogonadismo e as características associadas? A explicação para isso está nos genes do cromossomo X que escapam da lyonização e no padrão de inativação do X.

- Um mecanismo patogênico está relacionado com a compensação da dosagem desigual durante a inativação do X. Em alguns casos, cerca de 15% dos genes ligados ao X escapam da inativação. Assim, existe uma dose adicional desses genes em comparação com homens normais, nos quais apenas uma cópia de X é ativada, e parece que a "superexpressão" de um ou mais desses genes leva ao hipogonadismo.
- Um segundo mecanismo envolve o gene que codifica o receptor de androgênio, através do qual a testosterona medeia os seus efeitos. O gene do receptor de androgênio é mapeado no cromossomo X e contém repetições de CAG (trinucleotídeo) altamente polimórficas. A resposta funcional do receptor para qualquer dose particular de androgênio é ditada, em parte, pelo número de repetições de CAG, já que os receptores com repetições de CAG menores são mais sensíveis aos androgênios do que aqueles com longas repetições de CAG. Em pessoas com síndrome de Klinefelter, o cromossomo X, que abriga o alelo do receptor de andrógeno com repetição de CAG menor, é preferencialmente inativado. Nos homens XXY com baixos níveis de testosterona, a expressão dos receptores de androgênio com longas repetições de CAG exacerbam o hipogonadismo, o que aparece explicar certos aspectos do fenótipo, como um pênis de tamanho pequeno.

Síndrome de Turner

A síndrome de Turner resultada da monossomia completa ou parcial do cromossomo X e é caracterizada principalmente por hipogonadismo em mulheres fenotípicas. É a mais comum anormalidade cromossômica sexual em mulheres, afetando cerca de uma em 2.500 mulheres nativivas.

Com métodos citogenéticos de rotina, três tipos de anormalidades cariotípicas são vistas em indivíduos com síndrome de Turner.

- Em *aproximadamente 57% há a falta completa de um cromossomo X, resultando no cariótipo 45,X*. Dos restantes 43%, aproximadamente um terço (aproximadamente 14%) tem anormalidades estruturais no cromossomo X, e dois terços (aproximadamente 29%) são mosaicos.
- *A característica comum das anormalidades estruturais é produzir monossomia parcial do cromossomo X*. Em ordem de frequência, as anormalidades estruturais do cromossomo X são (1) um isocromossomo do braço longo, 46,X,i(X)(q10), resultando na perda do braço curto; (2) deleção de porções de ambos os braços, longo e curto, resultando na formação de um cromossomo em anel, 46,X,r(X); e (3) deleção de porções do braço curto ou longo, 46X,del(Xq) ou 46X,del(Xp).
- *Os pacientes com mosaico têm uma população celular 45,X junto com um ou mais tipos celulares cariotipicamente normais ou anormais*. Exemplos de cariótipos que mulheres com síndrome de Turner com mosaico podem ter são os seguintes: (1) 45,X/46,XX; (2) 45,X/46,XY; (3) 45,X/47,XXX ou (4) 45,X/46,X,i(X)(q10). Estudos sugerem que a prevalência de mosaicismo na síndrome de Turner pode ser muito maior do que os 30% detectados por estudos citogenéticos convencionais. Com o uso de técnicas mais sensíveis, a prevalência da síndrome de Turner com mosaico aumenta para 75%. Pelo fato de 99% dos conceptos com um aparente cariótipo 45,X serem inviáveis, muitas autoridades acreditam que não há, verdadeiramente, pacientes com síndrome de Turner sem mosaico. Enquanto esse assunto permanece controverso, é importante observar a heterogeneidade cariotípica associada com a síndrome de Turner, porque ela é responsável por variações significativas no fenótipo. Em pacientes em que a proporção de células 45,X é alta, as alterações fenotípicas são mais graves do que nos que têm mosaicismo prontamente detectável. Os últimos podem ter uma aparência quase normal e podem apresentar somente amenorreia primária.

Cinco por cento a 10% dos pacientes com síndrome de Turner têm sequências de cromossomo Y como um cromossomo Y completo (p. ex., cariótipo 45,X/46, XY) ou como fragmentos de cromossomos Y translocados em

outros cromossomos. Esses pacientes têm um maior risco no desenvolvimento de um tumor gonadal (gonadoblastoma).

Os pacientes mais gravemente afetados geralmente apresentam, durante a infância, edema nos dorsos da mão e do pé devido à estase linfática e, algumas vezes, *tumefação da nuca*. A última está relacionada com vasos linfáticos marcantemente dilatados, produzindo a condição conhecida como higroma cístico (Cap. 10). À medida que essas crianças se desenvolvem, as tumefações regridem, porém frequentemente deixam um *pescoço alado* bilateral e afrouxamento persistente da pele na região posterior do pescoço. *Doença cardíaca congênita* também é comum, afetando 25% a 50% dos pacientes. Anormalidades cardiovasculares do lado esquerdo, particularmente coarctação pré-ductal da aorta e valva bicúspide aórtica, são as mais frequentemente observadas. *As anormalidades cardiovasculares são a causa mais importante de aumento de mortalidade em crianças* com síndrome de Turner.

As principais características clínicas do adolescente e do adulto são ilustradas na Figura 5-22. Na puberdade *não se desenvolvem as características sexuais secundárias normais*. A genitália permanece infantil, o desenvolvimento das mamas é inadequado, e há pouco pelo pubiano. O estado mental desses pacientes é usualmente normal, porém defeitos sutis no processamento de informações não verbais e visuoespaciais têm sido notados. De importância particular no estabelecimento do diagnóstico no adulto é a baixa estatura (raramente excedendo 150 cm na altura) e amenorreia. *A síndrome de Turner é a causa mais importante de amenorreia primária,* ocorrendo em aproximadamente um terço dos casos. Por razões ainda não esclarecidas, aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem autoanticorpos que reagem com a glândula tireoide, dos quais a metade apresenta hipotireoidismo clinicamente manifesto. Igualmente misteriosa é a presença de intolerância à glicose, obesidade e resistência à insulina em uma minoria de pacientes. A última mencionada é significativa, porque a terapia com hormônio do crescimento, comumente usada nesses pacientes, piora a resistência à insulina.

FIGURA 5-22 Aspectos clínicos e cariótipos da síndrome de Turner.

A patogenia molecular da síndrome de Turner não está completamente compreendida, mas os estudos começaram apresentar alguma luz. Em aproximadamente 75% dos casos, o cromossomo X é de origem materna,

sugerindo, assim, que há uma anormalidade na gametogênese paterna. Como mencionado, ambos os cromossomos X são ativados durante a ovogênese e são essenciais para o desenvolvimento normal dos ovários. Durante o desenvolvimento fetal normal, os ovários contêm tantos quanto 7 milhões de ovócitos. Os ovócitos desaparecem gradualmente, de forma que, na menarca, seus números diminuem para meros 400.000, e quando ocorre a menopausa, menos de 10.000 são os remanescentes. Na síndrome de Turner, os ovários fetais se desenvolvem normalmente no início da embriogênese, mas a ausência do segundo cromossomo X causa uma perda acelerada de ovócitos, a qual é completa por volta dos 2 anos de idade. De certo modo, portanto, "a menopausa ocorre antes da menarca" e os ovários são reduzidos a cordões fibrosos atróficos, sem óvulos e folículos *(estrias ovarianas)*. Pelo fato de os pacientes com síndrome de Turner também terem outras anormalidades (não gonadais), segue que alguns genes para o crescimento e desenvolvimento normais de tecidos somáticos também devem residir no cromossomo X. Entre os genes envolvidos no fenótipo de Turner há o gene caixa homeótica (*homeobox*) de baixa estatura (*SHOX*) no Xp22.33. Esse é um dos vários genes que permanecem ativos em ambos os cromossomos X e têm um homólogo ativo no braço curto do cromossomo Y. Portanto, ambos, homens e mulheres normais, têm duas cópias desse gene. A haploinsuficiência do *SHOX* gera a baixa estatura. De fato, deleções do gene *SHOX* são notadas em 2% a 5% das crianças com baixa estatura, por outro lado normais. Para manter o seu papel como regulador crítico do crescimento, o gene *SHOX* é expresso durante a vida fetal nas placas de crescimento de vários ossos longos, incluindo rádio, ulna, tíbia e fíbula. É também expresso nos dois primeiros arcos faríngeos. Assim como a perda do *SHOX* está sempre associada com baixa estatura, o excesso de cópias desse gene está associado com estatura alta. Embora a haploinsuficiência do *SHOX* possa explicar o *deficit* de crescimento na síndrome de Turner, ela não pode explicar outros aspectos clínicos importantes, como as malformações cardíacas e as anormalidades endócrinas. Claramente vários outros genes localizados no cromossomo X também estão envolvidos.

Hermafroditismo e Pseudo-hermafroditismo

O problema da ambiguidade sexual é extremamente complexo, e apenas observações limitadas são possíveis aqui; para mais detalhes, deve ser feita referência às fontes especializadas. Não será surpresa para os estudantes de medicina que o sexo de um indivíduo possa ser definido em vários níveis. O *sexo genético* é determinado pela presença ou ausência de um cromossomo Y. Não importa quantos cromossomos X estão presentes, um único cromossomo Y determina o desenvolvimento testicular e o gênero genético masculino. As gônadas inicialmente indiferenciadas dos embriões masculinos e femininos têm uma tendência inerente de feminizarem-se, a menos que sejam influenciadas por fatores masculinizantes dependentes do cromossomo Y. O *sexo gonadal* baseia-se nas características histológicas das gônadas. O *sexo ductal* depende da presença de derivados dos ductos müllerianos ou wolffianos. O *sexo fenotípico* ou *genital* baseia-se na aparência da genitália externa. A ambiguidade sexual está presente sempre que houver discordância entre esses vários critérios na determinação do sexo.

O termo *hermafrodita* verdadeiro implica a presença de ambos os tecidos, ovariano e testicular. Em contraste, o pseudo-hermafrodita representa uma discordância entre os sexos fenotípico e gonadal (i.e., uma mulher pseudo-hermafrodita tem ovários e uma genitália externa masculina; um homem pseudo-hermafrodita tem tecido testicular e uma genitália feminina). As bases genéticas dessas condições são bastante variáveis e estão além do escopo de nossa discussão aqui.

Conceitos-chave

Doenças Citogenéticas Envolvendo Cromossomos Sexuais

- Nas fêmeas, um cromossomo X, materno ou paterno, é inativado aleatoriamente durante o desenvolvimento (hipótese de Lyon).
- Na **síndrome de Klinefelter**, há dois ou mais cromossomos X com um cromossomo Y como resultado da não disjunção dos cromossomos sexuais. Os pacientes apresentam atrofia testicular, esterilidade, redução de pelos no corpo, ginecomastia, e hábito corporal eunucoide. É a causa mais comum de esterilidade masculina.
- Na **síndrome de Turner**, há a monossomia parcial ou completa dos genes no braço curto do cromossomo X, a maioria geralmente devido à ausência de um cromossomo X (45,X) e, menos comumente, devido ao

mosaicismo, ou de deleções envolvendo o braço curto do cromossomo X. Baixa estatura, pescoço alado, cúbito valgo, malformações cardiovasculares, amenorreia, falta de caracteres sexuais secundários e ovários fibróticos são típicas características clínicas.

Doenças Monogênicas com Herança não Clássica

Tem se tornado bastante evidente que a transmissão de certas doenças monogênicas não segue os princípios mendelianos clássicos. Esse grupo de doenças pode ser classificado em quatro categorias:

- Doenças causadas por mutações de repetições trinucleotídicas.
- Doenças causadas por mutações em genes mitocondriais.
- Doenças associadas à impressão genômica.
- Doenças associadas ao mosaicismo gonadal.

As características clínicas e moleculares de algumas doenças monogênicas que exemplificam os padrões não clássicos de herança serão descritas a seguir.

Doenças Causadas por Mutações de Repetição Trinucleotídica

A expansão de repetições trinucleotídicas é uma importante causa genética da doença humana, particularmente as desordens neurodegenerativas. A descoberta, em 1991, da expansão de repetições de trinucleotídeos, como causa da síndrome do X frágil, foi um marco na genética humana. Desde então, as origens de cerca de 40 doenças humanas (Tabela 5-8) têm sido atribuídas a repetições nucleotídicas instáveis, e esse número continua a crescer. Alguns princípios gerais que se aplicam a essas doenças são como se segue:

Tabela 5-8

Exemplos de Distúrbios de Repetição Trinucleotídica

					Nº de Repetições	
Doença	**Gene**	***Locus***	**Proteína**	**Repetição**	**Normal**	**Doença**
Expansões Afetando Regiões não Codificantes						
Síndrome do X frágil	*FMRI (FRAXA)*	Xq27.3	Proteína FMR-1 (FMRP)	CGG	6-55	55-200 (pré); >230 (completa)
Ataxia de Friedreich	*FXN*	9q21.1	Frataxina	GAA	7-34	34-80 (pré); >100 (completa)
Distrofia miotônica	*DMPK*	19q13.3	Proteína cinase da distrofia miotônica (DMPK)	CTG	5-37	34-80 (pré); >100 (completa)
Expansões que Afetam Regiões Codificantes						
Atrofia muscular espinobulbar (doença de Kennedy)	*AR*	Xq12	Receptor de androgênio (AR)	CAG	9-36	38-62
Doença de Huntington	*HTT*	4p16.3	Huntingtina	CAG	6-35	36-121
Atrofia dentatorrubral -palidoluysiana (síndrome de Haw River)	*ATNL*	12p13.31	Atrofina-1	CAG	6-35	49-88
Ataxia espinocerebelar tipo 1	*ATXN1*	6p23	Ataxina-1	CAG	6-44	39-82
Ataxia espinocerebelar tipo 2	*ATXN2*	12q24.1	Ataxina-2	CAG	15-31	36-63
Ataxia espinocerebelar tipo 3 (doença de Machado-Joseph)	*ATXN3*	14q21	Ataxina-3	CAG	12-40	55-84
Ataxia espinocerebelar tipo 6	*CACNA2A*	19p13.3	α^{1A}-Subunidade de canal de cálcio dependente de voltagem	CAG	4-18	21-33
Ataxia espinocerebelar tipo 7	*ATXN7*	3p14.1	Ataxina-7	CAG	4-35	37-306

- As mutações causantes estão associadas a expansões de uma porção trinucleotídica que geralmente compartilham os nucleotídeos G e C. Em todos os casos, o DNA é instável e uma expansão das repetições acima de um certo limiar prejudica a função do gene de várias formas, como discutido adiante. Em anos recentes, doenças associadas com tetra-, penta- e hexa-nucleotídeos instáveis também têm sido descobertas,

estabelecendo isso como um mecanismo fundamental das doenças neuromusculares.

- A tendência à expansão depende fortemente do sexo do principal transmissor. Na síndrome do X frágil, as expansões ocorrem durante a ovogênese, enquanto na doença de Huntington elas ocorrem durante a espermatogênese.
- Existem três mecanismos-chave pelos quais as repetições instáveis causam doenças: (1) *perda da função* do gene afetado, tipicamente por silenciamento da transcrição, como na síndrome do X frágil. Em tais casos, as repetições são geralmente na parte não codificante do gene; (2) *um ganho de função tóxica* por alterações da estrutura da proteína, como na doença de Huntington e ataxias espinocerebelares. Em tais casos, as expansões ocorrem nas regiões codificantes dos genes. (3) *O ganho de função tóxica mediada por mRNA* como é visto na síndrome do tremor/ataxia associada ao X frágil. Como na síndrome do X frágil, as partes não codificantes do gene são as afetadas (Fig. 5-23).

FIGURA 5-23 Locais de expansão e a sequência afetada em doenças selecionadas, causadas por mutações de repetição de nucleotídeos. UTR, Região não traduzida.

Os mecanismos patogênicos subjacentes nas desordens causadas por mutações que afetam as regiões codificantes parecem ser distintos daqueles em que as expansões afetam regiões não codificantes. Os primeiros geralmente envolvem repetições de CAG codificando as sequências de poliglutaminas nas proteínas correspondentes. Essas "doenças da poliglutamina" caracterizam-se por neurodegeneração progressiva, que aparece tipicamente na meia-idade. Expansões poliglutamínicas levam ao ganho de função tóxica, em que a proteína anormal pode interferir com a função da proteína normal (uma atividade dominante negativa) ou é adquirida uma nova atividade tóxica fisiopatológica. Os mecanismos exatos pelos quais as proteínas poliglutamínicas expandidas causam a doença não são completamente compreendidos. Na maioria dos casos, as proteínas são mal dobradas e tendem a se agregar; os agregados podem suprimir a transcrição de outros genes, causar disfunção mitocondrial ou desencadear uma resposta de estresse à proteína mal dobrada e apoptose (Cap. 1). *Uma marca morfológica dessas doenças é a acumulação de proteínas mutantes agregadas em grandes inclusões intranucleares*. Embora a formação de agregados seja comum a muitas "doenças poliglutamínicas", a evidência de um papel tóxico direto dos agregados não é universal. De fato, alguns observadores acreditam que a agregação pode ser protetora pelo sequestro da proteína mal dobrada. Outros modelos de patogenicidade implicam efeitos posteriores mediados por fragmentos proteolíticos do fragmento poliglutamínico. Muito mais é necessário ser aprendido antes que estratégias terapêuticas possam ser desenvolvidas.

Síndrome do X Frágil e Tremor/Ataxia do X Frágil

A síndrome do X frágil é o protótipo das doenças nas quais a mutação caracteriza-se por uma longa sequência de repetições de três nucleotídeos. Embora a sequência nucleotídica específica que sofre amplificação seja diferente nas 20 ou mais doenças pertencentes a esse grupo, na maioria dos casos as sequências afetadas compartilham os nucleotídeos guanina (G) e citosina (C). A discussão a seguir considera as características clínicas e o padrão de herança da síndrome do X frágil, seguidos pela lesão molecular causadora. As desordens remanescentes neste grupo são discutidas em outra parte deste texto. Embora sejam doenças distintas, a síndrome do X frágil e o tremor/ataxia do X frágil compartilham características comuns e por isso são

discutidas em conjunto.

A síndrome do X frágil é a segunda causa genética mais comum de retardo mental depois da síndrome de Down. Ela é causada por uma mutação trinucleotídica no *gene* do retardo mental familiar-1 (FMR1). A síndrome do X frágil tem uma frequência de um em 1.550 para os homens afetados e uma em 8.000 para as mulheres afetadas e é caracterizada por uma anormalidade citogenética induzível no cromossomo X, onde o gene *FMR1* é mapeado. A alteração citogenética foi descoberta como uma descontinuidade da coloração ou como uma constrição no braço longo do cromossomo X, quando as células são cultivadas em um meio deficiente em folato. Pelo fato de parecer que o cromossomo está "quebrado" nesse local, este foi nomeado como um *sítio frágil* (Fig. 5-24). Existem mais de 100 "sítios frágeis" no genoma humano com significado desconhecido; muitos estão presentes em indivíduos normais.

FIGURA 5-24 X Frágil visto como descontinuidade da coloração. (Cortesia da Dra. Patricia Howard-Peebles, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Na síndrome do X frágil, os homens afetados são *mentalmente retardados*, com um QI que varia de 20 a 60. Eles expressam um fenótipo físico característico que inclui um *rosto comprido com uma grande mandíbula*, *orelhas grandes evertidas* e *testículos grandes (macro-orquidismo)*. Articulações hiperextensíveis, palato altamente arqueado e prolapso da valva mitral observados em alguns pacientes mimetizam uma doença do tecido conjuntivo. Essas e outras anormalidades físicas descritas nessa condição, entretanto, nem sempre estão presentes e, em alguns casos, elas são bastante sutis. *A característica mais importante é o macro-orquidismo, que é observado em pelo menos 90% dos homens após a puberdade.*

Como com todas as doenças ligadas ao X, a síndrome do X frágil afeta homens. A análise de várias linhagens familiares, entretanto, revela alguns padrões de transmissão não tipicamente relacionados com outras doenças ligadas ao X (Fig. 5-25). Esses incluem:

HOMEM PORTADOR MULHER NORMAL

Cromossomos X — Pré-mutação Normal

Fenótipo — Normal Normal

MULHER PORTADORA MULHER PORTADORA NÃO RELACIONADO

Cromossomos X — Normal Normal/pré-mutação Normal Normal/pré-mutação Normal

Fenótipo — Normal Normal Normal Normal Normal

Cromossomos X — Mutação completa Mutação completa/normal Normal Normal

Fenótipo — Afetado 50% de mulheres afetadas, frequentemente de modo leve Normal Normal

FIGURA 5-25 Linhagem do X frágil. Observe que na primeira geração todos os filhos são normais e todas as mulheres são portadoras. Durante a ovogenêse na mulher portadora, a pré-mutação expande-se em mutação completa; daí, na próxima geração todos os homens que herdam o X com mutação completa são afetados. No entanto, apenas 50% das mulheres que herdam a mutação completa são afetadas, e apenas levemente. (Cortesia da Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

- *Homens portadores*: Aproximadamente 20% dos homens que, pela análise da linhagem familiar e por testes genéticos, são conhecidos como portadores de uma mutação do X frágil, são clínica e citogeneticamente normais. Porque homens portadores transmitem o traço, através de todas as suas filhas fenotipicamente normais, para os seus netos afetados, eles são chamados de *homens transmissores normais*.
- *Mulheres afetadas*: 30% a 50% das mulheres portadoras são afetadas (i.e., têm retardo mental), um número muito mais alto do que em outras doenças recessivas ligadas ao X.
- *Risco de efeitos fenotípicos*: O risco depende da posição do indivíduo na família. Por exemplo, irmãos de homens transmissores têm 9% de risco de terem retardo mental, enquanto os netos dos homens transmissores incorrem num risco de 40%.
- *Antecipação*: Isto refere-se à observação de que as características clínicas da síndrome do X frágil pioram em cada geração sucessiva, como se a mutação se tornasse cada vez mais deletéria ao ser transmitida de um homem para seus netos e bisnetos.

O primeiro avanço na resolução dessas observações desconcertantes veio quando estudos de ligação localizaram a mutação responsável por essa doença no Xq27.3, em uma região citogeneticamente anormal. Nessa região, reside o gene *FMR1*, caracterizado por múltiplas repetições em *tandem* da sequência do nucleotídeo CGG em sua região não traduzida 5′. Na população normal, o número de repetições de CGG é pequeno, variando de seis a 55 (média, 29). A presença de sintomas clínicos e de um sítio frágil citogeneticamente detectável está relacionada com a amplificação das repetições de CGG. Portanto, os homens transmissores normais e as mulheres portadoras da mutação têm 55 a 200 repetições de CGG. As expansões desse tamanho são chamadas de *pré-mutações*. Por outro lado, os indivíduos afetados têm uma expansão extremamente grande de regiões de repetição (200 a 4.000 repetições ou *mutações completas*). Acredita-se que as mutações completas surjam por amplificações adicionais das repetições de CGG observadas nas pré-mutações. Como esse processo ocorre é muito peculiar. Os homens portadores transmitem as repetições para a sua progênie com pequenas mudanças no número de

repetições. Quando a pré-mutação é passada por uma mulher portadora, contudo, há uma alta probabilidade de ocorrer uma dramática amplificação das repetições de CGG, levando ao retardo mental a maioria da prole masculina e 50% da prole feminina. Portanto, *parece que durante o processo da ovogênese, mas não da espermatogênese, as pré-mutações podem ser convertidas em mutações pela amplificação das repetições dos tripletos*. Isto explica o padrão incomum de herança, ou seja, a probabilidade de retardo mental é muito maior nos netos do que nos irmãos de homens transmissores, porque os netos incorrem no risco de herdarem uma pré-mutação de seus avôs que é amplificada para uma "mutação completa" nos óvulos de suas mães. Por comparação, os irmãos de homens transmissores, estando em "posição mais alta" na linhagem familiar, são menos propensos a terem uma mutação completa. Esses detalhes moleculares também fornecem uma explicação satisfatória para a antecipação — um fenômeno observado por geneticistas clínicos, mas não acreditado pelos geneticistas moleculares, até que as mutações de repetições trinucleotídicas foram identificadas. O porquê de somente 50% das mulheres com a mutação completa serem afetadas clinicamente não está claro. Presumivelmente, em mulheres clinicamente afetadas há lyonização desfavorável (i.e., há maior frequência de células nas quais o cromossomo X que possui a mutação completa é ativo).

A base molecular do retardamento mental e de outras alterações somáticas relaciona-se com a perda de função da proteína do retardo mental familiar (FMRP). Como mencionado, o gene *FMR1* contém até 55 repetições de CGG em sua região 5′ não traduzida. Quando as repetições trinucleotídicas no gene *FMR1* excedem aproximadamente 230, o DNA da região 5′ inteira do gene torna-se anormalmente metilado. A metilação também se estende a montante até a região promotora do gene, resultando na supressão transcricional do *FMR1*. Acredita-se que a resultante ausência da FMRP cause as alterações fenotípicas.

A FMRP é uma proteína citoplasmática amplamente expressa, mais abundante no cérebro e no testículo, os dois órgãos mais afetados nessa doença. Suas funções propostas são as seguintes:

- *A FMRP liga seletivamente mRNAs associados com polissomas e regula o seu transporte intracelular para os dendritos*. A FMRP se liga a cerca de 4% do mRNA do cérebro de mamíferos. Diferentemente de outras células, a síntese da proteína nos neurônios ocorre no citoplasma perinuclear e nas espinhas dendríticas. A FMRP recém-feita transloca-se para o núcleo, onde é montada em um complexo contendo transcritos de mRNA específicos. Os complexos de FRMP-mRNA são, então, exportados para o citoplasma, de onde são transportados para os dendritos perto das sinapses neuronais (Fig. 5-26). Como seria esperado, somente os mRNAs que codificam proteínas que regulam a função sináptica estão sujeitos ao movimento de vaivém pela FMRP.

FIGURA 5-26 Um modelo para a ação da proteína do retardo mental familiar (FMRP) nos neurônios. (Adaptada de Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehavior. Trends Biochem Sci 28:152, 2003.)

• *A FRMP é um regulador da tradução*. Nas junções sinápticas a FMRP suprime a síntese proteica dos mRNAs ligados em resposta à sinalização através dos receptores metabotrópicos de glutamato do grupo I (mGlu-R). Na síndrome do X frágil, a redução da FMRP resulta em aumento da tradução dos mRNA ligados nas junções sinápticas. Esse desequilíbrio, por sua vez, causa alterações permanentes na atividade sináptica e, finalmente, retardo mental.

Embora a demonstração de um cariótipo anormal leve à identificação dessa doença, a detecção por PCR das repetições é atualmente o método de escolha para o diagnóstico.

***Tremor/Ataxia do X Frágil*. Embora inicialmente afirmado serem inócuas, as pré-mutações de CGG no gene *FMR1* podem causar uma doença que é fenotipicamente diferente da síndrome do X frágil, através de um mecanismo distinto envolvendo um "ganho de função" tóxico**. Uma década após a descoberta de que as expansões das repetições de CGG causam a *síndrome do X frágil*, ficou claro que aproximadamente 20% das mulheres portadoras da pré-mutação têm insuficiência ovariana prematura (antes dos 40 anos de idade) e mais de 50% dos homens portadores da pré-mutação (homens transmissores) exibem uma síndrome neurodegenerativa progressiva começando na 6ª década de vida. Essa síndrome, chamada de tremor/ataxia associados ao X frágil, caracteriza-se por tremores de intenção e ataxia cerebelar, e pode progredir para o parkinsonismo.

Como pré-mutações causam a doença? Nesses pacientes, o gene *FMR1*, em vez de ser metilado e silenciado, continua a ser transcrito. Os mRNAs do *FMR1* contendo CGG assim formados são "tóxicos." Acumulam-se no núcleo e formam inclusões intranucleares. Nesse processo, o agregado de mRNA recruta as proteínas de ligação ao RNA. Talvez o sequestro dessas proteínas em locais anormais leve aos eventos que são tóxicos para a célula. Nos anos recentes, os RNAs anormais com ganho de função tóxica como um mecanismo de lesão do tecido também foram implicados em certas distrofias musculares miotônicas.

Conceitos-chave

Síndrome do X Frágil

- A amplificação patológica de repetições trinucleotídicas causa mutações de perda defunção (síndrome do X frágil) ou mutações de ganho defunção (doença de Huntington). A maioria de tais mutações produz desordens neurodegenerativas.
- A síndrome do X frágil resulta na perda da função do gene *FMR1* e é caracterizada por retardo mental, macro-orquidismo, e características faciais anormais.
- Na população normal, há cerca de 29 a 55 repetições de CGG no gene *FMR1*. Os genomas de machos e fêmeas portadores contêm pré-mutações com 55 a 200 repetições de CGG, que podem expandir-se para 4.000 repetições (mutações completas) durante a ovogênese. Quando mutações completas são transmitidas aos descendentes, ocorre a síndrome do X frágil.
- O tremor/ataxia associado ao X frágil, devido à expressão de um gene *FMR1* tendo uma pré-mutação, desenvolve-se em alguns machos e fêmeas. A acumulação do mRNA correspondente no núcleo liga e sequestra certas proteínas que são essenciais para as funções neuronais normais.

Mutações em Genes Mitocondriais — Neuropatia Óptica Hereditária de Leber

A grande maioria dos genes está localizada nos cromossomos no núcleo celular e é herdada de uma forma mendeliana clássica. Há vários genes mitocondriais, porém, que são herdados de um modo bem diferente. *Uma característica particular do mtDNA é a herança materna*. Essa peculiaridade existe porque os óvulos contêm numerosas mitocôndrias em seus abundantes citoplasmas, enquanto os espermatozoides contêm poucas, se as tiver. Portanto, o complemento de mtDNA do zigoto é derivado inteiramente do óvulo. Assim, as mães transmitem o mtDNA para toda a descendência delas, homens e mulheres; consequentemente, as filhas, mas não os filhos, continuam transmitindo o DNA para as suas proles (Fig. 5-27). Várias outras características se aplicam à herança mitocondrial. Elas são as seguintes:

FIGURA 5-27 Linhagem da neuropatia óptica hereditária de Leber, uma doença causada pela mutação no DNA mitocondrial. Observe que toda a descendência de um homem afetado (quadrados sombreados) é normal, mas todas as crianças, homens e mulheres, de mulheres afetadas (círculos sombreados) manifestam a doença em grau variável conforme discutido no texto.

- O mtDNA humano contém 37 genes, dos quais 22 são transcritos em um RNA de transferência e dois em RNAs ribossomais. Os 13 genes restantes codificam subunidades das enzimas da cadeia respiratória. Porque o mtDNA codifica enzimas envolvidas na fosforilação oxidativa, as mutações que afetam esses genes exercem seus efeitos deletérios primariamente nos órgãos mais dependentes da fosforilação oxidativa, tais como o sistema nervoso central, músculo esquelético, músculo cardíaco, fígado e rins.

- Cada mitocôndria contém milhares de cópias de mtDNA, e, tipicamente, mutações deletérias no mtDNA afetam algumas, mas não todas as cópias. Portanto, os tecidos e, de fato, indivíduos podem portar ambos, o mtDNA selvagem e o mtDNA mutante, uma situação chamada de *heteroplasmia*. Um número mínimo de mtDNA mutante deve estar presente numa célula ou tecido antes de a disfunção oxidativa dar origem a doença. Isso é o chamado "efeito de limiar." Não é surpresa que o limiar é alcançado mais facilmente nos tecidos metabolicamente ativos listados anteriormente.
- Durante a divisão celular, as mitocôndrias e seu conteúdo de DNA são distribuídos aleatoriamente nas células-filhas. Portanto, quando uma célula contendo mtDNA normal e mutante se divide, a proporção de mtDNA normal e mutante nas células-filhas é extremamente variável. Assim, a expressão das doenças resultantes de mutações no mtDNA é muito variável.

As doenças associadas à herança mitocondrial são raras e, como mencionado, muitas delas afetam o sistema neuromuscular. A *neuropatia óptica hereditária de Leber* é um protótipo desse tipo de doença. Ela é uma doença neurodegenerativa que se manifesta como uma perda bilateral progressiva da visão central. O comprometimento visual é primeiramente observado entre os 15 e 35 anos de idade, e acaba progredindo para a cegueira. Defeitos de condução cardíaca e manifestações neurológicas menores também têm sido observados em algumas famílias.

Impressão Genômica

Todos nós herdamos duas cópias de cada gene autossômico, carreadas nos cromossomos homólogos materno e paterno. No passado, afirmava-se que não havia diferença funcional entre os alelos derivados da mãe ou do pai. Estudos realizados ao longo das 2 últimas décadas forneceram evidências definitivas de que, pelo menos com relação a alguns genes, importantes diferenças funcionais existem entre o alelo paterno e o alelo materno. Essas diferenças resultam de um processo epigenético chamado de *impressão (imprinting)*. Na maioria dos casos, a impressão seletivamente inativa ou o alelo materno ou o alelo paterno. Portanto, a *impressão materna* refere-se ao silenciamento transcricional do alelo materno, enquanto a *impressão paterna* implica que o alelo paterno é inativado.

A impressão ocorre no óvulo ou no espermatozoide, antes da fertilização, e, então, é transmitida de forma estável para todas as células somáticas através da mitose. Como com as outras instâncias da regulação epigenética, a impressão é associada com padrões diferenciais de metilação do DNA nos nucleotídeos de CG. Outros mecanismos incluem a desacetilação e a desmetilação da histona H4 (Cap. 1). Independentemente do mecanismo, acredita-se que essas marcações dos cromossomos paterno e materno ocorram durante a gametogênese e, portanto, parece que a partir do momento da concepção alguns cromossomos se lembram de onde eles vieram. O número exato de genes impressos não é conhecido; as estimativas variam de 200 a 600. Embora genes impressos possam ocorrer de forma isolada, mais comumentente são encontrados em grupos que são regulados por elementos comuns de atuação *cis* chamados de regiões de controle de impressão. A impressão genômica é mais bem ilustrada considerando-se duas doenças genéticas incomuns: a síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Angelman, as quais originalmente acreditava-se não terem relação entre si, até que as lesões genéticas responsáveis por elas foram mapeadas na mesma localização. Elas são descritas a seguir.

Síndrome de Prader-Willi e Síndrome de Angelman

A síndrome de Prader-Willi é caracterizada por retardo mental, baixa estatura, hipotonia, hiperfagia profunda, obesidade, mãos e pés pequenos, e hipogonadismo. Em 65% a 70% dos casos, uma deleção intersticial da banda q12 no braço longo do cromossomo 15, del(15)(q11.2q13), pode ser detectada. Na maioria dos casos, os pontos de quebra são os mesmos, causando deleções de 5-Mb. *É notável que, em todos os casos, a deleção afeta o cromossomo 15 de origem paterna*. Em contraste com a síndrome de Prader-Willi, os pacientes com a síndrome de Angelman fenotipicamente distinta nascem com uma deleção *da mesma região cromossômica derivada de suas mães*. **Os pacientes com síndrome de Angelman são também mentalmente retardados, e, além disso, apresentam uma marcha atáxica, convulsões e riso inapropriado**. Por causa dos seus risos e da ataxia, eles têm sido referidos como "bonecos felizes" A comparação entre essas duas síndromes demonstra claramente os efeitos de *origem dos pais*, na função do gene.

A base molecular dessas duas síndromes reside na impressão genômica (Fig. 5-28). Três mecanismos estão envolvidos:

FIGURA 5-28 Representação diagramática das síndromes de Prader-Willi e Angelman.

- *Deleções*. Sabe-se que um gene ou um conjunto de genes no cromossomo 15q12 materno é impresso (e por isso silenciado), e, portanto, o(s) único(s) alelo(s) funcional(is) é(são) provido(s) pelo cromossomo paterno. Quando esses são perdidos como resultado de uma deleção, a pessoa desenvolve a síndrome de Prader-Willi. Por outro lado, um gene distinto que também é mapeado na mesma região do cromossomo 15 está impresso no cromossomo paterno. Somente o alelo de origem materna desse gene é normalmente ativo. A deleção desse gene materno no cromossomo 15 dá origem à síndrome de Angelman. As deleções são responsáveis por cerca de 70% dos casos.
- *Dissomia uniparental*. Estudos moleculares dos pacientes citogeneticamente normais com a síndrome de Prader-Willi (i.e., indivíduos sem deleção) revelaram que eles possuem duas cópias do cromossomo 15 materno. A herança de ambos os cromossomos de um par proveniente de um dos pais é chamada de *dissomia uniparental*. O efeito líquido é o mesmo (i.e., a pessoa não tem um conjunto de genes funcionais proveniente do [não impresso] cromossomo 15 paterno). A síndrome de Angelman, como deve ser esperado, também pode resultar da dissomia uniparental do cromossomo 15 paterno. Esse é o segundo mecanismo mais comum responsável por 20% a 25% dos casos.
- *Impressão com defeito*. Numa pequena minoria de pacientes (1% a 4%), há um defeito de impressão. Em alguns pacientes com síndrome de Prader-Willi, o cromossomo paterno carreia o impresso materno, e inversamente, na síndrome de Angelman o cromossomo materno carreia o impresso paterno (por isso não há alelos funcionais).

  A base genética dessas duas desordens envolvendo impressão genômica está sendo agora revelada.
- Na síndrome de Angelman, o gene afetado codifica uma ubiquitina ligase que está envolvida na catalização da transferência de ubiquitina ativada para os substratos proteicos-alvo. O gene, denominado *UBE3A*, mapeia-se na região 15q12, é impresso no cromossomo paterno, e é expresso a partir do alelo materno primariamente em regiões específicas do cérebro. A impressão é tecido-específica em que o gene *UBE3A* é expresso de ambos os alelos na maioria dos tecidos.
- Em contraste com a síndrome de Angelman, nenhum gene único tem sido implicado na síndrome de Prader-Willi. Em vez disso, acredita-se que uma série de genes localizados no intervalo 15q11.2-q13 (que são impressos no cromossomo materno e expressos do cromossomo paterno) esteja envolvida. Esses incluem a família

SNORP dos genes que codificam pequenos RNAs nucleolares, os quais estão envolvidos nas modificações dos RNAs ribossomais. Acredita-se que a perda das funções SNORP contribuam para a síndrome de Prader-Willi.

O diagnóstico molecular dessas síndromes baseia-se na avaliação do estado de metilação dos genes marcadores e na FISH. A importância da impressão genômica não se restringe às doenças cromossômicas raras. Foram identificados efeitos de origem dos pais em várias doenças herdadas, tais como na doença de Huntington, na distrofia miotônica, e na tumorigênese.

Conceitos-chave

Impressão Genômica

- A impressão envolve silenciamento transcricional das cópias paternas ou maternas de determinados genes durante a gametogênese. Para esses genes, existe apenas uma cópia funcional no indivíduo. A perda do alelo funcional (não impresso) por deleção dá origem às doenças.
- Na **síndrome de Prader-Willi**, ocorre a deleção da banda q12 no braço longo do cromossomo 15 paterno. Os genes dessa região do cromossomo 15 materno são impressos, assim há perda total de suas funções. Os pacientes têm retardo mental, baixa estatura, hipotonia, hiperfagia, obesidade, mãos e pés pequenos, e hipogonadismo.
- Na **síndrome de Angelman**, há deleção da mesma região do cromossomo materno. Uma vez que os genes na região correspondente do cromossomo 15 paterno são impressos, esses pacientes têm retardo mental, ataxia, convulsões e riso inapropriado.

Mosaicismo Gonadal

Foi mencionado anteriormente que em toda doença autossômica dominante alguns pacientes não têm pais afetados. Em tais pacientes, a doença resulta de uma nova mutação no óvulo ou no espermatozoide de onde eles se originaram; como tal, seus irmãos não são nem afetados e nem têm risco aumentado de desenvolver a doença. Entretanto, isto não é sempre assim. *Em algumas doenças autossômicas dominantes, como, por exemplo, a osteogênese imperfeita, pais fenotipicamente normais têm mais de um filho afetado*. Isto claramente viola as leis da herança mendeliana. Estudos indicam que o mosaicismo gonadal pode ser responsável por tais linhagens incomuns. Tal mosaicismo resulta de uma mutação que ocorre pós-zigoticamente durante o desenvolvimento inicial (embrionário). Se a mutação afeta somente as células destinadas a formarem as gônadas, os gametas carreiam a mutação, mas as células somáticas do indivíduo são completamente normais. Um pai fenotipicamente normal, com mosaicismo gonadal, pode transmitir a mutação causadora da doença para a prole através dos gametas mutados. Porque as células gametas progenitoras carreiam a mutação, há a possibilidade de que mais de uma criança de tal pai possa ser afetada. Obviamente, a probabilidade de tal ocorrência depende da proporção de células germinativas que carregam a mutação.

Diagnóstico Genético Molecular

O campo nascente dos diagnósticos moleculares surgiu na segunda metade do século XX, com a aplicação de abordagens de baixo rendimento como a cariotipagem convencional para o reconhecimento de distúrbios citogenéticos (p. ex., a síndrome de Down) e ensaios baseados em DNA, tais como *Southern blotting* para o diagnóstico da doença de Huntington. Com o tempo, um fluxo constante de avanços tecnológicos levou a capacidades cada vez maiores, incluindo notavelmente o desenvolvimento do sequenciamento de DNA de Sanger, em 1977, e a reação em cadeia da polimerase (PCR), em 1983. Usadas em conjunto, essas duas técnicas permitiram o sequenciamento rotineiro de qualquer segmento conhecido de DNA, ambas rapidamente acelerando as pesquisas e provendo uma via direta para o desenvolvimento de diagnósticos-alvo.

Hoje, com a conclusão do Projeto Genoma Humano e com técnicas mais novas e mais poderosas para a análise genética e genômica, o teste com base no ácido nucleico está começando a assumir um papel central no diagnóstico e no acompanhamento de muitas doenças. As técnicas de diagnóstico molecular encontraram

aplicação em praticamente todas as áreas da medicina, e a adoção das mesmas continua acelerada.

Embora uma discussão exaustiva dos diagnósticos moleculares esteja além do escopo deste livro, muitas das melhores abordagens conhecidas são destacadas nas seções seguintes. É importante salientar que, independentemente da técnica utilizada, marcadores genéticos humanos podem ser constitucionais (i.e., presentes em cada célula da pessoa afetada, como a mutação no gene *CFTR* em um paciente com fibrose cística) ou somáticos (i.e., restritos aos tipos ou lesões teciduais específicos, como nas mutações no gene *KRAS* em uma variedade de cânceres humanos). Nas infecções suspeitas, o objetivo é detectar e quantificar os ácidos nucleicos, que são específicos do agente infeccioso, o qual pode estar confinado a células particulares ou a locais do corpo. Essas considerações determinam a natureza da amostra utilizada para o ensaio (p ex., células de sangue periférico, tecido tumoral, esfregaço nasofaríngeo).

Métodos de Diagnóstico e Indicações para Testes

Há um número verdadeiramente vertiginoso de técnicas e indicações para a realização de testes diagnósticos de genética molecular em espécimes de pacientes, para ambas as anormalidades genéticas, hereditárias e adquiridas. A dificuldade na escolha pode muitas vezes ser problemática para os patologistas moleculares que projetam os testes, assim como para os clínicos que precisam escolher o teste ideal para os seus pacientes.

Considerações Laboratoriais

Em relação ao laboratório, os patologistas focam a sensibilidade, especificidade, acurácia e a reprodutibilidade de diferentes métodos, bem como os fatores práticos como custo, trabalho, confiabilidade e o tempo de rotação. Para escolher a técnica de diagnóstico apropriada, é crítico primeiramente compreender o espectro das anomalias genéticas que são responsáveis pela doença na população do paciente em estudo. As anormalidades genéticas causadoras de doenças variam em tamanho desde a substituição uma única de base até ganhos ou perdas de cromossomos inteiros, e podem variar muito em frequência entre os grupos étnicos. O planejamento do teste adequado requer uma análise cuidadosa desses fatores. Por exemplo, o teste padrão para fibrose cística que inclui as 23 mutações pontuais e pequenas deleções (≤ 3 pares de bases) mais comuns no gene *CFTR* tem uma sensibilidade de 94% em judeus Ashkenazi, porém identifica menos de 50% dos pacientes afetados nas populações asiáticas. Nos casos com resultado negativo no teste padrão e alta suspeição clínica, são necessários mais testes, tais como sequenciamento extensivo, que abrange todos os 27 éxons do gene *CFTR*. Porém mesmo os ensaios de sequenciamento podem não detectar grandes (em escala de quilobase) deleções envolvendo um ou mais éxons, o que requer um método de teste diferente. Questões como essa surgem muito frequentemente nos testes genéticos, e a comunicação direta entre os médicos de cuidados primários, especialistas em genética médica e diagnosticadores é com frequência requerida, a fim de selecionar-se a estratégia de teste ideal nos casos difíceis.

Indicações para Análise das Alterações Genéticas Herdadas

Testes para alterações herdadas podem ser requeridos em qualquer idade, dependendo da apresentação clínica, embora, em geral, a maioria dos testes seja realizada durante os períodos pré-natal ou pós-natal/infância. As desordens mendelianas associadas a genes específicos são milhares, e o diagnóstico definitivo para a maioria delas é possível por sequenciamento direto. Algumas doenças, a maioria com herança recessiva, estão associadas com um número limitado de mutações recorrentes. Muitas outras, especialmente aquelas com herança dominante, são causadas por mutações espalhadas por todo o gene responsável e representam um desafio diagnóstico considerável.

O teste pré-natal deveria ser oferecido a todos os fetos com risco de anormalidade citogenética. As indicações possíveis incluem:

- Idade materna avançada.
- Um pai portador de um rearranjo cromossômico balanceado (porque esse aumenta muito a frequência de segregação cromossômica anormal durante a meiose e o risco de aneuploidia no óvulo fecundado).
- Anomalias fetais observadas na ultrassonografia.
- Triagem de rotina de sangue materno, indicando um risco aumentado de síndrome de Down ou outra trissomia.

O teste pré-natal também pode ser considerado para as crianças em situação de risco conhecido para muitas

outras doenças genéticas (p. ex., fibrose cística, atrofia muscular espinal) usando-se análise orientada com base nas mutações familiares ou na história familiar. No presente isso é usualmente feito em células obtidas por amniocentese, vilosidades coriônicas obtidas por biópsia ou em sangue de cordão umbilical. Contudo, quase 10% do DNA livre no sangue de uma mãe grávida é de origem fetal, e as novas tecnologias estão abrindo as portas para uma era de diagnóstico pré-natal não invasivo, que utilize essa fonte de DNA.

Além de testes de pré-natais, os pais que estiverem em risco de ter uma criança com uma doença genética podem optar por ter os testes genéticos realizados em embriões criados *in vitro* antes da implantação no útero, eliminando a chance de transmissão geracional de uma doença familiar.

Após o nascimento, o teste é idealmente feito assim que surgir a possibilidade de doença genética constitucional. Ele é mais comumente realizado em DNA de sangue periférico e é orientado com base na suspeita clínica. Em recém-nascidos ou crianças, as indicações podem ser as seguintes:

- Múltiplas anomalias congênitas.
- Suspeita de síndrome metabólica.
- Retardo mental e/ou atraso no desenvolvimento inexplicáveis.
- Suspeita de aneuploidia (p. ex., características da síndrome de Down) ou outra anormalidade cromossômica sindrômica (p. ex., deleções, inversões).
- Suspeita de doença monogênica, se anteriormente descrita ou desconhecida.

Em pacientes mais velhos, os testes se tornam logicamente mais focados nas doenças genéticas, que se manifestam nos estágios tardios da vida. Novamente, as possibilidades são vastas, mas as indicações mais comuns incluem:

- Síndromes hereditárias de câncer (relacionadas com história familiar ou com uma apresentação incomum de câncer).
- Doença monogênica atipicamente leve (p. ex., fibrose cística atenuada).
- Doenças neurodegenerativas (p. ex., doença de Alzheimer familiar, doença de Huntington).

Indicações para Análise das Alterações Genéticas Adquiridas

Nesta época de terapias molecularmente orientadas, está se tornando cada vez mais importante identificar sequências de ácido nucleico ou aberrações que são específicas de doenças adquiridas (p. ex., câncer e doenças infecciosas). As abordagens técnicas são as mesmas utilizadas nas doenças mendelianas da linhagem germinativa, e as indicações comuns são:

- Diagnóstico e tratamento do câncer (Cap. 7).
  - Detecção das mutações tumor-específicas adquiridas e das alterações citogenéticas características de tumores específicos (p. ex., fusão dos genes *BCR-ABL* na leucemia mieloide crônica ou CML).
  - Determinação da clonalidade como um indicador de uma condição neoplásica.
  - Identificação das alterações genéticas específicas que podem direcionar as escolhas terapêuticas (p. ex., amplificação de HER2 [nome oficial: *ERBB2*] no câncer de mama, ou mutações no EGFR [nome oficial: *ERBB1*] no câncer de pulmão).
  - Determinação da eficácia do tratamento (p. ex., detecção do gene *BCR-ABL* na doença residual mínima por PCR na CML).
  - Detecção de mutações secundárias de resistência a fármacos em malignidades tratadas com terapêuticas geneticamente adaptadas.
- Diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas (Cap. 8).
  - Detecção de material genético específico do microrganismo para diagnóstico definitivo (p. ex., HIV, micobactéria, papilomavírus humano, herpesvírus no sistema nervoso central).
  - Identificação de alterações genéticas específicas nos genomas de micróbios associados com resistência a fármacos.
  - Determinação da eficácia do tratamento (p. ex., avaliação das cargas virais nas infecções por HIV, vírus Epstein-Barr e vírus da hepatite C).

PCR e Detecção das Alterações na Sequência de DNA

A análise da PCR, a qual envolve a síntese de fragmentos de DNA relativamente pequenos a partir de

um molde de DNA, tem sido um esteio do diagnóstico molecular nas últimas décadas. Ao se usar polimerases de DNA apropriadas, estáveis ao calor, e ciclos térmicos, o DNA-alvo (geralmente menos de 1.000 pares de bases) que se posiciona entre sítios designados iniciadores é exponencialmente ampliado a partir de apenas uma cópia do original, simplificando grandemente a análise da sequência secundária. Existem muitas opções para a análise subsequente, cada uma com diferentes pontos fortes e fracos:

- *Sequenciamento de Sanger*. Aqui, o DNA amplificado é misturado com uma polimerase de DNA, um iniciador de DNA, nucleotídeos, e quatro nucleotídeos (A, T, G e C) terminais (terminador didesóxi) marcados com diferentes etiquetas fluorescentes. A reação resultante produz uma série de moléculas de DNA de todos os comprimentos possíveis, de até quilobases ou mais, cada uma marcada com uma etiqueta que corresponde à base na qual a reação foi interrompida devido à incorporação de um dos nucleotídeos terminadores. Depois da separação pelo tamanho por meio da eletroforese capilar, a sequência exata pode ser "lida" e comparada com a sequência normal, para detectar a presença de mutações. Muitas aplicações do sequenciamento de Sanger (e outras abordagens baseadas na PCR) estão começando a dar lugar ao sequenciamento de nova geração (ver adiante), particularmente quando a análise de grandes genes ou genes múltiplos é requerida. Ainda, 36 anos depois de dessa invenção digna de um prêmio Nobel por Frederick Sanger, o sequenciamento de Sanger ainda é considerado o "padrão-ouro" para a determinação da sequência.
- *Pirossequenciamento*: Essa abordagem é vantajosa pela liberação de pirofosfato quando um nucleotídeo é incorporado a uma fita de DNA em crescimento. Como no sequenciamento de Sanger, é realizada com base nos produtos da PCR utilizando-se um único iniciador de sequenciamento, porém, em vez de nucleotídeos terminadores, ela envolve revezar os nucleotídeos individuais (A, C, T ou G), um de cada vez, na reação. Se um ou mais nucleotídeos são incorporados na fita de DNA em crescimento, o pirofosfato é liberado e participa na reação secundária envolvendo a luciferase, que produz luz, a qual é medida por um fotodetector. O pirossequenciamento é mais frequentemente usado quando se testam sequências variantes particulares, e por ser mais sensível do que o sequenciamento de Sanger, permite a detecção de quantidades tão pequenas quanto 5% de alelos mutantes em um fundo de alelos normais. Por essa razão, pode ser usada para analisar o DNA obtido a partir de biópsias de cânceres, em que as células tumorais são frequentemente "contaminadas" com um grande número de células estromais misturadas.
- *Extensão iniciadora de base única*. Essa é uma abordagem útil para a identificação de mutações na posição de um nucleotídeo específico (p. ex., uma mutação oncogênica no códon 600 do gene *BRAF*). Um iniciador de sequenciamento de interrogação é adicionado ao produto da PCR, que se liga apenas a uma base antes do alvo. Nucleotídeos terminadores fluorescentes com cores diferentes também são adicionados (correspondendo às bases normais e variantes), e um alongamento de uma base é executado por uma polimerase. As quantidades relativas entre normal e variante fluorescente são, então, detectadas (Fig. 5-29). Como o pirossequenciamento, essa técnica é muito sensível, detectando quantidades baixas de aproximadamente 1% a 2% de alelos mutados, com a óbvia desvantagem de produzir apenas um par de bases da sequência de informação.

FIGURA 5-29 Análise de extensão de base única de um produto de PCR, usando um iniciador (*primer*) para interrogar uma posição de uma base única. Os nucleotídeos complementares para as bases mutantes e as bases de tipo selvagem na posição questionada são marcados com diferentes fluoróforos, cuja incorporação resulta em sinais de fluorescência de intensidade variável com base na razão de mutação do DNA de tipo selvagem presente.

- *Análise de comprimento de fragmento de restrição*. Esta simples abordagem tem a vantagem da digestão do DNA com endonucleases conhecidas como enzimas de restrição, que reconhecem e cortam sequências específicas de DNA. Se a mutação específica é conhecida por afetar um sítio de restrição, então o produto da PCR amplificado pode ser digerido, e os produtos da PCR normal e mutante produzirão fragmentos de tamanhos diferentes. Esses podem ser identificados como bandas diferentes após eletroforese. Não é necessário mencionar que esse método é consideravelmente menos completo do que o sequenciamento direto, mas permanece útil para o diagnóstico molecular quando a mutação causal sempre ocorre em uma posição nucleotídica constante.
- *Análise de comprimento de amplicon*. As mutações que afetam o comprimento do DNA (p. ex., deleções ou expansões) podem ser facilmente detectadas por PCR. Como discutido, muitas doenças, como a síndrome do X frágil, estão associadas com alterações nas repetições trinucleotídicas. A Figura 5-30 revela como a análise por PCR pode ser utilizada para detectar essa mutação. Dois iniciadores que flanqueiam a região contendo as repetições trinucleotídicas na extremidade 5′ do gene *FMR1* são usadas para amplificar as sequências interpoladas. Porque há grandes diferenças no número de repetições, os tamanhos dos produtos da PCR obtidos dos DNAs dos indivíduos normais e daqueles com uma pré-mutação são muito diferentes e podem ser facilmente distinguidos por eletroforese em gel. Uma advertência importante é que essa técnica irá falhar se uma expansão de repetição trinucleotídica for tão grande que ultrapasse a capacidade de amplificação por PCR convencional, uma situação que é comumente vista em algumas desordens de repetição trinucleotídica. Nesse caso, a análise do DNA genômico por *Southern blot* deve ser feita (veja "*Southern Blotting*").

Região de repetição CGG

Sequência codificadora do gene *FMR1*

Normal

Pré-mutação

Mutação completa

Sítios de reconhecimento de EcoR I

Sonda

Iniciadores (*primers*) de PCR

Normal Pré-mutação Mutação completa

Normal Pré-mutação Mutação completa

Southern blot

PCR

FIGURA 5-30 Aplicação diagnóstica da PCR e a análise por *Southern blot* na síndrome do X frágil. Com a PCR as diferenças no tamanho das repetições de CGG entre o normal e a pré-mutação dão origem a produtos de diferentes tamanhos e mobilidade. Com uma mutação completa, a região entre os iniciadores (*primers*) é muito grande para ser amplificada pela PCR convencional. Na análise de *Southern blot*, o DNA é cortado por enzimas que ladeiam a região de repetição CGG, e então interage com uma sonda de DNA complementar, que se liga à parte afetada do gene. Uma única banda pequena é vista em homens normais, uma banda de peso molecular maior em homens com pré-mutação, e uma banda muito grande (geralmente difusa) nos com a mutação completa.

- *PCR em tempo real*. Uma variedade de tecnologias baseadas em PCR que utiliza fluoróforos como indicadores pode detectar e quantificar a presença de uma sequência particular de ácido nucléico “em tempo real” (i.e., durante a fase exponencial da amplificação do DNA, em vez de pós-PCR). É mais frequentemente utilizada para monitorar no sangue ou nos tecidos a frequência de células cancerosas portadoras de lesões genéticas características (p. ex., o nível de sequências de genes de fusão *BCR-ABL* com LMC), ou a carga infecciosa de certos vírus (p. ex., HIV, EBV). Também pode ser utilizada para detectar mutações pontuais somáticas em oncogenes, tais como KRAS e BRAF, uma abordagem que tem a vantagem de evitar a necessidade de uma análise pós-PCR.

Análise Molecular das Alterações Genômicas

Um número significativo de lesões genéticas envolve grandes deleções, duplicações ou rearranjos mais complexos que não são facilmente analisados usando-se os métodos padrões de PCR. Essas alterações em escala genômica podem ser estudadas utilizando-se várias técnicas de hibridização.

Hibridização in situ por Fluorescência (FISH)

A técnica de FISH utiliza sondas de DNA que reconhecem sequências específicas de regiões particulares

cromossômicas. Como parte do Projeto Genoma Humano, foram criadas grandes bibliotecas de cromossomos bacterianos artificiais que englobam todo o genoma humano. As inserções de DNA humano nesses clones são da ordem de 100.000 a 200.000 pares de bases. Esses clones de DNA são marcados com corantes fluorescentes e aplicados em extensões de cromossomos em metáfase ou núcleos na interfase que são pré-tratados, de modo a "desnaturar" o DNA genômico. A sonda hibridiza-se com a sua sequência genômica homóloga e marca, então, uma região cromossômica específica que pode ser visualizada por meio de um microscópio de fluorescência. A habilidade da FISH em dispensar a necessidade de células em divisão é muito valiosa, quando é necessário um diagnóstico rápido (p. ex., quando se decide tratar um paciente com leucemia mieloide crônica com ácido retinoico, o qual é somente eficaz em um subtipo particular com uma translocação cromossômica envolvendo o gene do receptor de ácido retinoico [Cap. 13]). A FISH pode ser realizada em amostras de pré-natal, células sanguíneas periféricas, preparados de impressão de biópsias de câncer, e mesmo cortes de tecido fixado arquivado. A FISH é usada para detectar anormalidades numéricas dos cromossomos (aneuploidia) (Fig. 5-19); microdeleções sutis (Fig. 5-20) ou translocações complexas que não são demonstráveis por cariotipagem de rotina; e amplificação do gene (p. ex., *HER2* no câncer de mama ou amplificação de *NMYC* em neuroblastomas). A pintura cromossômica é uma extensão da técnica de FISH, em que se preparam sondas que abrangem todo o genoma. O número de cromossomos que podem ser detectados simultaneamente por pintura cromossômica limita-se pela disponibilidade de corantes fluorescentes, que emitem diferentes comprimentos de onda da luz visível. Essa limitação foi sobrepujada pela introdução da cariotipagem espectral (também chamada de FISH multicolorida). A utilização de diferentes misturas de cinco fluorocromos em sondas que são específicas para cada cromossomo permite a visualização do genoma humano inteiro. A cariotipagem espectral é tão poderosa que ela também poderia ser chamada de "cariotipagem espetacular".

Amplificação de Sonda Multiplex Dependente de Ligadura (MLPA)

A MLPA mistura a hibridação de DNA, a ligação de DNA e a amplificação por PCR para detectar deleções e duplicações de quaisquer tamanhos, incluindo as anomalias que são muito grandes para serem detectadas pela PCR e muito pequenas para serem identificadas pela FISH. Resumidamente, cada reação de MPLA utiliza um par de sondas que pode hibridizar lado a lado a uma fita de DNA- alvo. Uma vez ligadas, as sondas são unidas de forma covalente por meio de uma reação de ligase. Além da sequência-alvo, as sondas também contêm sequências adicionais nas suas extremidades, que podem ser usadas como sequências iniciadoras em uma PCR. As sondas ligadas criam, então, um molde que pode ser amplificado pela PCR. A quantificação do DNA amplificado produz informação altamente acurada, considerando-se a quantidade original do material genético de partida no local específico da sonda (p. ex., uma sonda no sítio de uma deleção heterozigótica produzirá apenas um sinal de 50%). Porque isto envolve a amplificação pela PCR, a MPLA pode ser realizada em quantidades muito pequenas de DNA genômico, e porque cada conjunto de sonda pode ser concebido com sequências de iniciadores idênticos, muitos conjuntos de sonda podem ser aplicados e amplificados em um tubo de ensaio. Voltando ao exemplo da fibrose cística apresentado anteriormente, um conjunto de sonda MPLA, abrangendo as coordenadas genômicas correspondentes a cada um dos 27 éxons do gene *CFTR*, pode facilmente detectar deleções que afetam um ou mais éxons que poderiam escapar da identificação pela PCR e pelo sequenciamento de DNA convencional.

Southern Blotting

Alterações na estrutura de *loci* específicos podem ser detectadas por *Southern blotting*, técnica que envolve a hibridização por sondas de sequências específicas radiomarcadas do DNA genômico que foi previamente digerido com uma enzima de restrição e separado por eletroforese em gel. A sonda normalmente detecta uma banda alinhada de gene em indivíduos normais, e uma banda de tamanho diferente, dependendo da anomalia genética. Com o advento da FISH, da MLPA, e da tecnologia de microarranjo, o *Southern blotting* é raramente usado, porém permanece útil na detecção de determinadas doenças de grande expansão trinucleotídica, incluindo a síndrome do X frágil (Fig. 5-30).

Tecnologia de Arranjo Citogenômico

A técnica da FISH requer o conhecimento prévio de uma ou de algumas regiões cromossômicas suspeitas de

estarem alteradas na amostra testada. Entretanto, **as anormalidades genômicas também podem ser detectadas sem conhecimento prévio, utilizando-se a tecnologia de microarranjo para realizar uma pesquisa genômica global**. As plataformas de primeira geração foram projetadas para a hibridização genômica comparativa (CGH), enquanto as plataformas mais recentes incorporam abordagens de genotipagem, que oferecem múltiplos benefícios.

Hibridização Genômica Comparativa com Base em Microarranjo (CGH em Microarranjo)

Num arranjo de CGH, o teste de DNA e um DNA (normal) de referência são marcados com dois corantes fluorescentes diferentes. As amostras marcadas diferentemente são, então, co-hibridizadas em um arranjo manchado com pontos com sondas de DNA que cobrem o genoma humano em intervalos regularmente espaçados, e usualmente englobam todos os 22 autossomos e os cromossomos sexuais. Em cada local de sonda cromossômica, a ligação do DNA marcado a partir das duas amostras é comparada. Se as duas amostras forem iguais (i.e., a amostra testada é diploide), então todos os pontos no microarranjo fluorescerão em amarelo (resultado da mistura balanceada de corantes verdes e vermelhos). Em contraste, se a amostra de teste mostrar ainda uma deleção ou duplicação focal, as manchas (pontos) com a sonda correspondentes a isto vão mostrar um desvio para vermelho ou verde (dependendo do ganho ou da perda de material), permitindo determinações altamente acuradas do número de cópias variantes em todo o genoma.

Arranjos de Genotipagem de SNP

Novos tipos de arranjos genômicos são baseados num conceito semelhante, mas algumas ou todas as sondas são projetadas para identificarem locais de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) em todo o genoma, o que fornece um número de vantagens. Como discutido no Capítulo 1, os SNPs são o tipo mais comum de polimorfismo do DNA, ocorrendo aproximadamente a cada 1.000 nucleotídeos em todo o genoma (p. ex., em éxons, introns e sequências reguladoras). Os SNPs servem como marcadores físicos dentro do genoma e como marcadores genéticos cuja transmissão pode ser seguida de pai para filho.

Existem várias plataformas de testes usando diferentes metodologias que permitem que os SNPs sejam analisados em todo o genoma em arranjos; detalhes desses métodos estão além do escopo dessa discussão. Como as sondas CGH, esses métodos envolvendo SNPs podem ser usados para fazer chamadas de variações no número de cópias (CNV), mas ao discriminarem entre alelos de SNP em cada local particular, eles também fornecem informações da zigosidade (Fig. 5-31). A geração atual de arranjos de SNP é muito abrangente, com a maior contendo mais de 4 milhões de sondas de SNP. Como resultado, essa tecnologia é a base dos estudos de associação em todo o genoma (GWAS, descritos mais adiante).

FIGURA 5-31 Análise da variação do número de cópias via arranjo citogenômico SNP. O DNA genômico é marcado e hibridizado em um arranjo contendo milhões de pontos de sondas. O número de cópias é determinado pela intensidade global e o genótipo é determinado pela proporção de alelos. O exemplo mostra o braço p do cromossomo 12 em uma leucemia pediátrica. Aqui, as áreas normais (em verde) mostram conteúdo de DNA (diploide) neutro, e o mapa da zigosidade mostra a proporção esperada de genótipos AA, AB e BB, SNP. A área anômala (em vermelho) mostra diminuição da intensidade global, e o mapa da zigosidade mostra a ausência do genótipo misto AB, indicando uma deleção completa heterozigótica. (Modificada de Paulsson K, et al: Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. PNAS 107(50):21719-24, 2010.)

No laboratório clínico, os arranjos de SNP são rotineiramente usados para descobrir anormalidades de número de cópias em pacientes pediátricos, quando o cariótipo é normal, mas ainda há suspeita de uma anomalia cromossômica estrutural. As indicações comuns incluem anomalias congênitas, aspectos dismórficos, atraso no desenvolvimento e autismo. Aqui, os dados sobre SNP também se mostram úteis. Tipicamente, em áreas de número de cópias diploide normal, os resultados de SNP são aproximadamente divididos igualmente entre os chamados homozigotos e heterozigotos. No entanto, em anomalias como a dissomia uniparental (p. ex., em certos casos das síndromes de Prader-Willi/Angelman), apesar do número de cópia diploide, as chamadas de SNP na região afetada são todas homozigóticas. Os dados de SNP também podem ajudar a descobrir outras anomalias, tais como o mosaicismo, o qual produz complexas, porém distintas, distorções de parcelas da zigosidade.

Marcadores Polimórficos e Diagnóstico Molecular

A detecção clínica de mutações específicas de doenças somente é possível se o gene responsável pela doença é conhecido e se a sua sequência tiver sido identificada. Se a natureza exata da aberração genética não é conhecida, ou se o teste para descobrir o defeito primário é tecnicamente desafiador ou inviável, os laboratórios de diagnóstico podem tirar vantagem do fenômeno da *ligação*. Nos seres humanos, é quase certo que dois *loci* de DNA, mesmo separados por 100.000 pares de bases, no mesmo cromossomo, cossegreguem durante a meiose, devido à baixíssima probabilidade de um cruzamento (*crossover*) acontecer entre eles. Assim, quanto mais próximos os dois *loci*, mais certo é presumir que eles vão manter-se juntos nas linhagens familiares. No caso de um desafio ou um alelo patogênico desconhecido, um laboratório de diagnóstico pode simplesmente escolher examinar os *loci* marcadores próximos no contexto da linhagem familiar, como uma abordagem de substituição. **Os dois tipos de polimorfismos genéticos mais úteis para a análise de ligação são os SNPs (descritos anteriormente) e os polimorfismos com comprimento de repetição conhecidos como repetições minissatélites e microssatélites**.

O DNA humano contém sequências curtas repetitivas de DNA originando o que é chamado de polimorfismos de comprimento de repetição. Esses polimorfismos são frequentemente divididos, com base no seu tamanho, em repetições microssatélites e minissatélites. Os microssatélites são geralmente menores do que 1 quilobase e caracterizam-se por uma repetição do tamanho de dois a seis pares de bases. As repetições minissatélites, por comparação, são maiores (1 a 3 quilobases), e o motivo de repetição tem usualmente 15 a 70 pares de bases. É importante relembrar que o número de repetições, tanto nos microssatélites quanto nos minissatélites, é extremamente variável em uma dada população, e portanto esses trechos de DNA podem ser utilizados de forma bastante eficaz para estabelecer a identidade genética em uma análise de ligação. Os microssatélites e os menores minissatélites podem ser prontamente distinguidos usando-se iniciadores de PCR que ladeiam a região de repetição. A Figura 5-32 mostra a aplicação da análise de ligação de microssatélite ao gene *PKD1* (historicamente muito difícil de sequenciar) para o diagnóstico familiar da doença renal policística do adulto. Pode-se observar que o alelo mais longo do microssatélite está ligado na família ao alelo da doença e que pode ser utilizado para rastrear a transmissão.

FIGURA 5-32 Polimorfismos de DNA resultantes de um número variável de repetições de CA. Os três alelos produzem produtos de PCR de tamanhos diferentes, permitindo, assim, identificar as suas origens a partir de cromossomos específicos. No exemplo representado, o alelo C é ligado a uma mutação responsável pela doença renal policística autossômica dominante (PKD). A aplicação deste para detectar a progênie portadora do gene relacionado à doença (símbolos vermelhos) é ilustrada em uma linhagem hipotética. Homens (quadrados); mulheres (círculos).

Os ensaios para a detecção de polimorfismos genéticos também são importantes em muitas outras áreas da medicina, incluindo a determinação do parentesco e da identidade nos transplantes, genética do câncer, teste de paternidade e medicina forense. Como os marcadores de microssatélites estão espalhados em todo o genoma humano e possuem um alto nível de polimorfismo, eles são ideais para a diferenciação entre dois indivíduos e para acompanhar a transmissão do marcador do pai para o filho. Ensaios de PCR com painéis de marcadores de microssatélites têm sido extensivamente validados e são agora rotineiramente utilizados para a determinação da paternidade e na investigação criminal. Como a PCR pode ser realizada mesmo com amostras biológicas altamente degradadas, a tecnologia do DNA é crítica nas identificações forenses. Os mesmos ensaios são regularmente aplicados na detecção e na quantificação do quimerismo do transplante em pacientes com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, procurando-se por quantidades relativas de ambos os marcadores de microssatélites específicos de doadores e receptores no sangue do receptor e nos subconjuntos das células do sangue.

Polimorfismos e Análise Genômica Global

Além da análise clínica, a análise baseada na ligação tem uma longa história como uma ferramenta crítica para a descoberta no laboratório de pesquisa. Muitas doenças mendelianas (incluindo a fibrose cística) foram originalmente consideradas como candidatas à localização cromossomial usando-se as linhagens familiares, testando-se uma variedade de *loci* como candidatos a marcadores na busca do desequilíbrio de ligação, com subsequentes refinamento e testes de novos marcadores próximos. Estudos de ligação são igualmente inestimáveis na identificação de genes responsáveis por vários fenótipos em modelos animais de laboratório.

Entretanto, análises similares de doenças complexas (multifatoriais) foram malsucedidos, desde que nos estudos convencionais de ligação genética falta o poder estatístico para a detecção de variantes com pequenos efeitos e baixa penetrância, os quais acredita-se que contribuam para as doenças complexas.

Para resolver esse problema, os pesquisadores têm utilizado a tecnologia de arranjo de genotipagem de SNP para realizar estudos de ligação em grande escala de doenças complexas (p. ex., diabetes tipo 2, hipertensão), que são denominados de estudos de associação ampla do genoma (GWAS). **No GWAS, as grandes coortes de pacientes com e sem uma doença (em vez de famílias) são examinadas através do genoma inteiro na busca de variantes genéticas ou de polimorfismos que são sobrerrepresentados em pacientes com a doença**. Isso identifica regiões do genoma que contêm uma variante de gene ou genes que conferem suscetibilidade à doença e fornecem um trampolim para a pesquisa mais direcionada para descobrir o verdadeiro fator causal.

Além das doenças poligênicas, os GWASs também levaram à identificação de *loci* genéticos que modulam traços quantitativos comuns em seres humanos, tais como altura, massa corporal, cor de cabelo e de olhos, e a densidade óssea. Tem havido muita discussão sobre o valor dos estudos de GWAS, com críticas frequentemente focando as suas hipóteses subjacentes de que o risco comum da doença poderia ser explicado examinando-se as associações com variantes genéticas comuns. Em apoio a essa crítica, o risco relativo combinado de variantes associadas que foram descobertas fica muito aquém das estimativas de herança genética previstas nos estudos de gêmeos, por exemplo, pode ser que a falta dos fatores de risco demonstre serem variantes genéticas raras, as quais são mais difíceis de estudar e têm ainda de ser identificadas.

Alterações Epigenéticas

Epigenética é definida como o estudo das modificações químicas no DNA ou na cromatina que são herdáveis e não alteram a sequência do DNA em si. Exemplos dessa modificação incluem a metilação do DNA e a metilação e a acetilação das histonas (Cap. 1). Nosso entendimento desses tipos de alterações moleculares está crescendo rapidamente, e está claro que as modificações epigenéticas são críticas para o desenvolvimento humano normal — incluindo a regulação da expressão gênica tecido-específica, a inativação do cromossomo X, a impressão genômica, assim como as perturbações celulares no envelhecimento e no câncer.

A expressão gênica correlaciona-se frequentemente com o nível de metilação do DNA, usualmente em citosinas especificamente localizadas nas regiões promotoras ricas em dinucleotídeos CG, conhecidas como ilhas de CpG. Como previamente discutido na seção sobre impressão genômica, o aumento da metilação desses *loci* está associado à diminuição da expressão gênica e é acompanhado por padrões específicos concomitantes de metilação e acetilação de histonas. Um número crescente de doenças demanda a análise da metilação promotora — por exemplo, no diagnóstico da síndrome do X frágil, na qual a hipermetilação resulta no silenciamento do gene *FMR1*. A análise de metilação também é essencial no diagnóstico das síndromes de Prader-Willi e de Angelman.

Como a técnica de sequenciamento de Sanger sozinha não pode detectar metilação no DNA, foram desenvolvidas outras técnicas para a descoberta dessas modificações químicas. Uma abordagem comum é o tratamento do DNA genômico com bissulfito de sódio, um produto químico que converte citosina não metilada em uracila, que atua como a timina nas reações a jusante. As citosinas metiladas são protegidas de modificação e permanecem inalteradas. Após o tratamento, fica então fácil diferenciar o DNA não metilado (modificado) do DNA metilado (não modificado) com base na análise da sequência.

Análise de RNA

Como o DNA exerce os seus efeitos sobre a célula através de expressão de RNA e o mRNA maduro contém as sequências de codificação de todos os genes expressos, o RNA pode substituir o DNA em uma ampla gama de aplicações diagnósticas. A partir de um ponto de vista prático, porém, prefere-se, usualmente, o diagnóstico baseado em DNA, já que essa molécula é mais estável. Todavia, a análise de RNA é crítica em várias áreas do diagnóstico molecular. A aplicação mais importante é a detecção e a quantificação de vírus de RNA, como o HIV e o vírus da hepatite C. Além disso, a determinação do perfil de expressão do mRNA (descrita para câncer de mama no Cap. 23) está emergindo como uma ferramenta importante para a estratificação molecular dos

tumores. Em algumas situações, células cancerosas que portam translocações cromossômicas particulares são detectadas com maior sensibilidade por meio da análise do mRNA (p. ex., transcrito da fusão *BCR-ABL* na LMC). A razão principal para isso é que a maioria das translocações ocorre de forma dispersa em introns específicos, que podem ser muito grandes, além da capacidade da amplificação por PCR convencional. Como os introns são removidos no processo de junção (*splicing*) durante a formação do mRNA, é possível realizar a análise por PCR se o RNA for primeiramente convertido em cDNA pela transcriptase reversa. A PCR em tempo real realizada no cDNA é o método de escolha para o monitoramento da doença residual em pacientes com LMC e algumas outras malignidades hematológicas (Cap. 13).

Sequenciamento da Próxima Geração

***Sequenciamento da próxima geração* (NGS) é um termo usado para descrever várias tecnologias mais recentes de sequenciamento de DNA que são capazes de produzir grandes quantidades de dados de sequência de maneira massivamente paralela**. Essas tecnologias, desenvolvidas ao longo da última década, já revolucionaram a pesquisa biomédica e estão agora começando a ter um impacto semelhante no diagnóstico molecular. Os fatores que impulsionam a adoção rápida de NGS são ambos, o preço e o desempenho: o NGS nos permite realizar análises, antes impossíveis, com um custo relativo extremamente baixo.

O fator fundamental que coloca o NGS à parte do tradicional sequenciamento de Sanger são suas exigências de entrada da amostra. Enquanto o sequenciamento de Sanger requer um molde de DNA único, simples e homogêneo (geralmente um produto de PCR específico ou um preparado de plasmídeo), o NGS não tem tal exigência: qualquer DNA de praticamente qualquer fonte pode ser usado. Como o sequenciamento de Sanger fornece essencialmente um resultado ”mediano“ para uma amostra de DNA, as amostras com extrema heterogeneidade sequencial entre as moléculas de DNA de entrada produzem resultados não interpretáveis. Os instrumentos de NGS, em contrapartida, são bem adequados às amostras de DNA heterogêneas devido à aplicação desses processos básicos comuns (Figura 5-33.):

A Adicione todos os quatro nucleotídeos, marcados com diferentes corantes

Lave, imagens de quatro cores

Clive o corante e os grupos de terminação, lave

Repita

B C A T G

Em cima: CATCGT

Embaixo: CCCCCC

FIGURA 5-33 Princípio do sequenciamento da próxima geração. Várias abordagens alternativas estão disponíveis atualmente para o sequenciamento da "próxima geração", e uma das plataformas mais comumente utilizadas é ilustrada. **A**, Fragmentos curtos de DNA genômico ("molde") de comprimento entre 100 e 500 pares de bases são imobilizados sobre uma plataforma de fase sólida, tal como uma lâmina de vidro, utilizando-se iniciadores (*primers*) de captura universais, que são complementares aos adaptadores, que foram previamente adicionados às extremidades dos fragmentos do molde. A adição de nucleotídeos complementares fluorescentemente marcados, um por um molde de DNA por ciclo, ocorre de uma forma "maciçamente paralela", em milhões de moldes imobilizados na fase sólida, ao mesmo tempo. Uma câmera de imagem de quatro cores captura a fluorescência que emana de cada local com molde (correspondendo ao nucleotídeo específico incorporado), após o que o corante fluorescente é clivado e lavado, e o ciclo inteiro é repetido. **B,** Programas computacionais poderosos podem decifrar as imagens para gerar sequências complementares ao DNA molde no final de uma "corrida," e essas sequências são então mapeadas de volta para a sequência genômica de referência, a fim de identificar alterações. (Reproduzida com a permissão de Metzker M: Sequencing technologies —the next generation. Nat Rev Genet 11:31-46, 2010, © Nature Publishing Group.)

- *Separação espacial*. No início do procedimento, as moléculas de DNA de entrada individual são fisicamente isoladas umas das outras no espaço. Os detalhes desse processo são dependentes da plataforma.
- *Amplificação local*. Após a separação, as moléculas de DNA individuais são amplificadas *in situ* utilizando-se um número limitado de ciclos de PCR. A amplificação é necessária de forma que o sinal suficiente possa ser gerado para garantir a detecção e a acurácia.
- *Sequenciamento paralelo*. As moléculas de DNA amplificadas são sequenciadas simultaneamente pela adição de polimerases e de outros reagentes, com cada molécula original amplificada e espacialmente separada, dando uma "leitura" que corresponde à sua sequência. As sequências lidas nos instrumentos de NGS são geralmente curtas, aproximadamente com menos de 500 pb.

Bioinformática

Instrumentos de NGS podem gerar uma quantidade impressionante de dados de sequência. Por exemplo, um instrumento mais recente é capaz de analisar mais de 500 milhões de agrupamentos de DNA individuais e produzir 180 bilhões de pares de bases ou mais da sequência em pouco mais de 1 dia. Isso é suficiente para produzir uma sequência de alta qualidade abrangendo todo o genoma humano. A análise a jusante necessária para dar sentido a esses conjuntos de dados enormes é tão complexa, que frequentemente é necessário treinamento especializado em bioinformática para garantir a sua interpretação correta.

As canalizações computacionais de bioinformática podem variar tremendamente com base em determinados aplicativos e tipos de amostras, e uma discussão detalhada está além do escopo deste texto. Contudo, vale a pena

descrever os passos necessários para processar esse tipo de dados num contexto de DNA humano genérico:

- *Alinhamento*. O alinhamento é o processo pelo qual as leituras do sequenciamento de uma amostra (que são individualmente não informativas) são mapeadas no genoma de referência adequado, onde podem ser vistas e interpretadas no contexto.
- *Chamado variante*. Esse processo envolve ir "caminhando" por todo o genoma de referência, avaliando todos os dados da sequência que mapearam cada posição, comparando-a com a sequência de referência. Quanto mais leituras cobrirem uma localização em particular (profundidade de sequenciamento), mais provavelmente uma variante será detectada se estiver presente. Se um *locus* mostra evidência suficiente de uma diferença em relação à sequência de referência, uma chamada de variante será feita.
- *Anotação e interpretação de variante*. As variantes chamadas podem ser anotadas com várias fontes de informação (p. ex., nomes de genes, mudanças de codificação e previsões de efeitos de proteínas, IDs de SNP, informações de bancos de dados de ambas as variantes, benignas e patogênicas, informação clínica) No laboratório clínico, os dados podem então estar prontos para a interpretação e a elaboração dos relatórios.

Aplicações Clínicas do Sequenciamento de DNA do NGS

Como discutido, qualquer amostra de DNA pode ser analisada por NGS. No entanto, o DNA precisa primeiramente estar preparado para o sequenciamento, e a escolha da técnica determina quais dados serão coletados. A fim de permitir a ligação e a amplificação focal no instrumento, o DNA de entrada deve estar na forma de pequenos segmentos (< 500 pb), com sequências de oligonucleotídeos ligadoras incorporadas nas extremidades compatíveis com o instrumento. Para o sequenciamento de todo o genoma, isso frequentemente envolve fragmentação automatizada do DNA genômico, seguida pela ligação de oligonucleotídeos adaptadores. O produto final é denominado *biblioteca*. Existem muitos métodos para a preparação da biblioteca de NGS do DNA genômico, dependendo da questão e do resultado desejado. Atualmente nos laboratórios clínicos, a maioria dos aplicativos de NGS é direcionada para os diagnósticos de doença genética constitucional e de câncer, usando poucas abordagens básicas diferentes:

- *Sequenciamento-alvo*. A maioria dos testes do laboratório clínico de NGS hoje cai nessa categoria. Com o sequenciamento direcionado, apenas um gene ou painel de genes minimiza os custos de sequenciamento, bem como o tempo e as despesas necessárias para a interpretação manual e o relato clínico. A preparação das amostras pode ser realizada por subseleção de clones relevantes a partir de uma biblioteca de genoma inteira, via sondas complementares personalizadas, ou por preparações alternativas de DNA genômico, como a PCR multiplex. Ensaios de um único gene são mais comuns para os testes constitucionais, e muitos laboratórios que previamente faziam análises dispendiosas de todo o gene pelo sequenciamento de Sanger (i.e., sequenciamento *CFTR* abrangente) agora estão mudando esses ensaios para as plataformas de NGS. A análise de grandes painéis de genes (até 100 ou mais) era previamente inviável, mas agora é lugar-comum na abordagem de crianças com doenças genéticas comuns, como a cardiomiopatia e a surdez congênita. Em testes de câncer, painéis de genes estão sendo amplamente adotados para a realização do perfil detalhado do tumor. Cada tumor tem um conjunto único de mutações somáticas, e esses ensaios visam detectar o maior número de mutações tratáveis ou prognósticas possível para oferecer assistência individualizada ao paciente. Painéis atualmente disponíveis variam muito em tamanho, de algumas dezenas de genes até quase mil. Para o câncer, testes orientados permitem sequenciamento de maior profundidade com baixo custo, útil para a detecção de mutações clinicamente relevantes presentes em baixa porcentagem alélica devido à heterogeneidade do tumor ou da amostra.
- *Sequenciamento completo do exoma (SCE)*. O sequenciamento do exoma é realmente apenas um tipo de sequenciamento-alvo. Ele usa centenas de milhares de sondas customizadas para salientar cerca de 1,5% do genoma, constituído por éxons codificantes de proteínas. Num tempo onde o sequenciamento do genoma completo ainda é dispendioso, o SCE permite uma ampla pesquisa de mutações codificantes de proteína (que são responsáveis por quase 80% das doenças mendelianas) a um custo significativamente reduzido. Isso tem levado a algumas histórias maravilhosas de sucesso, permitindo aos médicos oferecer respostas e até mesmo propor terapias para crianças com doenças raras, que têm sofrido com odisseias diagnósticas prolongadas e infrutíferas. O SCE também é utilizado na oncologia para realizar uma análise muito ampla, principalmente no ambiente de pesquisa, mas também em alguns laboratórios clínicos.

- *Sequenciamento completo do genoma (SCG)*. O sequenciamento completo do genoma é o tipo mais abrangente de análise de DNA que pode ser realizado em um indivíduo. No entanto, os custos atuais e desafios informáticos ainda impedem o seu uso rotineiro na prática clínica. As indicações para uso em genética médica estão principalmente limitadas aos casos em que o sequenciamento do exoma falhou em dar uma resposta, mas a suspeita clínica da doença genética permanece elevada. Para as aplicações no câncer, o SCG é o único aplicativo de NGS que pode detectar novos rearranjos estruturais (p. ex., inserções, deleções, translocações) que podem ser clinicamente relevantes. Devido aos custos associados, o SCG é geralmente realizado para diminuir a profundidade do sequenciamento tanto dos painéis-alvo quanto dos exomas, e pode sofrer da falta do poder estatístico para detectar mutações percentuais baixas em amostras de tumores heterogêneos.

A escolha do método é principalmente em função do custo do sequenciamento e da carga de trabalho interpretativo. Interpretar ensaios clínicos de NGS pode ser laborioso, com considerável esforço requerido para pesquisar o potencial da relevância de novas variantes suspeitas. Esses desafios interpretativos devem diminuir ao longo do tempo com as melhorias nos bancos de dados das variantes.

Aplicações Futuras

Porque o NGS pode ser utilizado para detectar anomalias genéticas de essencialmente qualquer escala de tamanho, dos SNPs até rearranjos muito grandes e mesmo aneuploidia, quase todos os testes de diagnóstico genético de hoje poderiam, em princípio, ser suplantados pelo NGS. Isso inclui a análise de RNA, porque a análise baseada em NGS do transcriptoma (RNA-seq) é direta. Como os custos continuam caindo, é razoável esperar que o NGS ocupe um lugar cada vez mais proeminente no laboratório de diagnóstico. Além disso, o NGS é uma promessa para aplicação em novas áreas, incluindo a análise microbioma e a triagem do sangue para os marcadores precoces de doenças, incluindo o câncer. Contínuos avanços tecnológicos podem mesmo aumentar ainda mais a extensão das aplicações. Tecnologias de terceira geração (ou "molécula única" ou "próxima próxima geração") já estão surgindo, as quais podem sequenciar rapidamente moléculas individuais em paralelo sem a necessidade de amplificação focal, e essas poderão em breve ter um impacto no laboratório clínico.

Agradecimento

A assistência de Jeremy Segal, MD PhD, Diretor Assistente, Divisão de Patologia Genômica e Molecular, Universidade de Chicago, na revisão da seção sobre diagnóstico molecular foi muito apreciada.

Leituras sugeridas

Base Molecular de Doenças Monogênicas — Geral

Dietz, H. C. New Therapeutic Approaches to Mendelian Disorders. *New Engl J Med*. 2010; 363:852. *[Uma excelente discussão sobre o tratamento de desordens genéticos baseada na patogênese molecular.]*

Doenças Associadas a Defeitos nas Proteínas Estruturais

De Paepe, A., Malfait, F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012; 82:1. *[Uma apreciação moderna dos defeitos moleculares nesta desordem do colágeno.]*

Jondeau, G., Michel, J. B., Boileau, C. The translational science of Marfan syndrome. *Heart*. 2011; 97:1206. *[Uma excelente revisão da patogênese da síndrome de Marfan.]*

Doenças Associadas a Defeitos em Proteínas Receptoras

Faiz, F., Hooper, A. J., van Bockxmeer, F. M. Molecular pathology of familial hypercholesterolemia, related dyslipidemias and therapies beyond the statins. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012; 49:1. *[Uma atualização sobre a patologia molecular da hipercolesterolemia familiar.]*

Doenças Associadas a Defeitos Enzimáticos

Lieberman, A. P., Puertollano, R., Raben, N., et al. Autophagy in lysosomal storage disorders. *Autophagy*. 2012; 8:719. *[Discussão do papel emergente da autofagia nas desordens de armazenamento lisossomial.]*

Platt, F. M., Boland, B., van der Spoel, A. C. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol*. 2012; 199:723. *[Uma revisão dos múltiplos mecanismos subjacentes às desordens lisossomiais.]*

Doenças Citogenéticas Envolvendo Autossomos

Karayiorgou, M., Simon, T. J., Gogos, J. A. 2q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11:402. *[Discussão da base molecular dos deficits neurológicos no 22q11.2.]*

Lana-Elola, E., Watson-Scales, S. D., Fisher, E. M., et al. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech*. 2011; 4:586. *[Revisão dos genes candidatos envolvidos na patogênese da trissomia do 21.]*

Simpson, J. L. Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status. *Fertil Steril Inc*. 2013; 99:1124. *[Avanços recentes no diagnóstico das desordens citogenéticas por meio da análise do DNA fetal no soro materno.]*

Doenças Citogenéticas Envolvendo Cromossomos Sexuais

Groth, K. A., Skakkebaek, A., Host, C., et al. Klinefelter syndrome—A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:20. *[Uma discussão ampla das características clínicas e genéticas da síndrome de Klinefelter.]*

Heard, E., Turner, J. Function of the Sex Chromosomes in Mammalian Fertility. *CSH Perspectives Biol*. 2011; 3:a002675. *[Uma revisão da biologia básica dos cromossomos sexuais e suas anormalidades.]*

Oliveira, C. S., Alves, C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58:433. *[Discussão da base molecular da síndrome de Turner.]*

Pinsker, J. E. Turner Syndrome: Updating the Paradigm of Clinical Care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:E994. *[Uma revisão clínica da síndrome Turner.]*

Zhong, Q., Layman, L. C. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome—45, X with or without mosaicism. *Fertil Steril Inc*. 2012; 98:775. *[Uma atualização sobre a correlação genótipo–fenótipo na síndrome de Turner.]*

Doenças Causadas por Mutações de Repetição Trinucleotídea

Bhakar, A. L., Dolen, G., Bear, M. F. The Pathophysiology of Fragile X (and What It Teaches Us about Synapses). *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35:417. *[Uma excelente discussão sobre a patogênese da síndrome do X frágil.]*

Martelli, A., Napierala, M., Puccio, H. Understanding the genetic and molecular pathogenesis of Friedreich's ataxia through animal and cellular models. *Dis Model Mech*. 2012; 5:165. *[Patogênese molecular da mutação de repetição trinucleotídica causada pela perda da função.]*

Nelson, D. L., Orr, H. T., Warren, S. T. The Unstable Repeats—Three Evolving Faces of Neurological Disease. *Neuron*. 2013; 5:825. *[Uma excelente revisão de como as mutações trinucleotídicas dão origem às doenças.]*

Doenças Causadas por Impressão Genômica

Buiting, K. Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin*. 2010; 154C:365. *[Uma sucinta descrição das duas doenças hereditárias mais comuns associadas com a impressão genômica.]*

CAPÍTULO 6

Doenças do Sistema Imunológico

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O sistema imunológico é essencial para a sobrevivência, pois ele nos protege de patógenos infecciosos que existem em grande quantidade no meio ambiente. Obviamente as imunodeficiências tornam os indivíduos vítimas fáceis das infecções, mas o sistema imunológico é, por si só, capaz de causar lesão tecidual e doenças. Exemplos dos distúrbios causados pelas respostas imunes incluem *alergias* e reações contra os tecidos e células do próprio indivíduo (*autoimunidade*).

Este capítulo é dedicado às doenças causadas por imunidade muito baixa ou reatividade imunológica exacerbada. Também consideramos a amiloidose, doença na qual uma proteína anormal, derivada em alguns casos de fragmentos de imunoglobulinas, é depositada nos tecidos. Em primeiro lugar, faremos a revisão de alguns dos aspectos importantes das respostas imunes normais para fornecer as bases para a compreensão das anomalias que dão origem às doenças imunológicas.

A Resposta Imunológica Normal

A definição clássica de *imunidade* é a proteção contra patógenos infecciosos, e a resposta imunológica normal é mais bem compreendida neste contexto. Os mecanismos de defesa contra microrganismos são divididos em duas grandes categorias (Fig. 6-1). A *imunidade inata* (também chamada de imunidade natural ou nativa) refere-se aos mecanismos que estão prontos para reagir contra as infecções mesmo antes que elas ocorram e que se desenvolveram especificamente para reconhecer e combater microrganismos. A *imunidade adaptativa* (também chamada imunidade adquirida ou específica) consiste em mecanismos estimulados por ("adaptados para") microrganismos e são capazes de reconhecer substâncias de origem microbiana e não microbiana. A imunidade inata é a primeira linha de defesa. Ela é mediada por células e moléculas que reconhecem os produtos dos microrganismos e células mortas e induzem reações rápidas para a proteção do hospedeiro. A imunidade adaptativa se desenvolve posteriormente, depois da exposição a microrganismos e a outras substâncias estranhas, e é ainda mais eficiente do que a imunidade inata no combate de infecções. O termo *resposta imunológica* refere-se convencionalmente à imunidade adaptativa.

FIGURA 6-1 Os principais mecanismos da imunidade inata e da imunidade adaptativa. Células NK, Células *natural killer*.

Imunidade Inata

A imunidade inata está sempre presente, pronta para defender contra microrganismos e eliminar células lesadas. Os receptores e componentes da imunidade inata se desenvolveram com esses propósitos. As funções da imunidade inata em estágios são o reconhecimento dos microrganismos e células lesadas, a ativação de vários mecanismos e a eliminação das substâncias indesejadas.

Componentes da Imunidade Inata

Os principais componentes da imunidade inata são as barreiras epiteliais, que impedem a entrada de microrganismos, células fagocitárias (fagócitos) (principalmente neutrófilos e macrófagos), células

dendríticas, células *natural killer* (NK) e diversas proteínas plasmáticas, incluindo as proteínas do sistema complemento.

- *Epitélios* da pele e dos tratos gastrointestinal e respiratório são barreiras mecânicas à entrada dos microrganismos provenientes do ambiente externo. As células epiteliais também produzem moléculas antimicrobianas, como as defensinas, e os linfócitos localizados nos epitélios combatem microrganismos nesses locais. Se os microrganismos ultrapassarem as barreiras epiteliais, outros mecanismos de defesa serão recrutados.
- *Monócitos* e *neutrófilos* são fagócitos do sangue que podem ser rapidamente recrutados para qualquer local de infecção; os monócitos que entram nos tecidos e amadurecem são chamados de *macrófagos.* Todos os tecidos contêm macrófagos residentes, os fagócitos profissionais do corpo. Essas células não somente detectam os microrganismos e outros agentes agressores, mas também ingerem (fagocitose) esses invasores e os destroem. Como os macrófagos são as células que predominam na inflamação crônica, nós os descrevemos em detalhes no Capítulo 3, na discussão sobre inflamação crônica.
- *Células dendríticas* constituem uma população celular especializada, presente nos epitélios, órgãos linfoides e na maior parte dos tecidos. Elas fagocitam antígenos proteicos e apresentam peptídios que serão reconhecidos por linfócitos T. Além da função de apresentar os antígenos, as células dendríticas são dotadas de uma rica coleção de receptores que detectam microrganismos e o dano celular e estimulam a secreção de citocinas, mediadores que desempenham funções importantes na inflamação e defesa contra os vírus. Dessa forma, as células dendríticas estão envolvidas na iniciação das respostas imunes inatas, mas, ao contrário dos macrófagos, não possuem uma participação essencial na destruição de microrganismos e outros agentes agressores.
- *Células natural killer* proporcionam proteção inicial contra muitos vírus e bactérias intracelulares; suas propriedades e funções serão descritas posteriormente.
- Muitos outros tipos celulares podem detectar e reagir contra os microrganismos, incluindo os *mastócitos*, capazes de produzir diversos mediadores da inflamação (que serão considerados posteriormente), células epiteliais e células endoteliais.
- Foi reconhecido recentemente que células com a aparência de linfócitos, mas com aspecto semelhante ao das células da imunidade inata, contribuem para a defesa inicial contra microrganismos. Essas *células linfoides inatas* serão descritas posteriormente, quando as propriedades e funções dos linfócitos forem discutidas.
- Além dessas células, diversas proteínas solúveis desempenham funções na imunidade inata. As proteínas do *sistema complemento,* que foram descritas no Capítulo 3, são proteínas plasmáticas que serão ativadas por microrganismos na resposta imunológica inata através das vias alternativa e da lectina; na imunidade adaptativa, elas serão ativadas por anticorpos pela via clássica. Outras proteínas circulantes da imunidade inata são a lectina ligada à manose e a proteína C-reativa, as quais recobrem os microrganismos e promovem a fagocitose. O surfactante pulmonar também é um componente da imunidade inata, dando proteção contra microrganismos inalados.

Receptores Celulares para Microrganismos, Produtos de Células Lesadas e Substâncias Estranhas

As células que participam da imunidade inata são capazes de reconhecer alguns componentes que são compartilhados entre microrganismos relacionados e que costumam ser essenciais para a infectividade (desse modo eles não podem sofrer mutações que permitam a evasão dos mecanismos de defesa). Essas estruturas microbianas são denominadas *padrões moleculares associados a patógenos.* Os leucócitos também reconhecem moléculas liberadas por células lesadas e necróticas, que são denominadas *padrões moleculares associados a danos.* Coletivamente, os receptores celulares que reconhecem essas moléculas costumam ser chamados de *receptores de reconhecimento de padrão.*

Os receptores de reconhecimento de padrão estão localizados em todos os compartimentos celulares nos quais os microrganismos estão presentes: os receptores da membrana citoplasmática detectam microrganismos extracelulares; os receptores endossomais, microrganismos ingeridos; e os receptores citoplasmáticos detectam microrganismos no citoplasma (Fig. 6-2). Diversas classes desses receptores têm sido identificadas.

FIGURA 6-2 Receptores celulares para microrganismos e produtos da lesão celular. Fagócitos, células dendríticas e muitos tipos de células epiteliais expressam diferentes classes de receptores que percebem a presença de microrganismos e células mortas. Receptores *Toll-like* (TLRs) localizados em diferentes compartimentos celulares, bem como outros receptores citoplasmáticos e da membrana citoplasmática, reconhecem produtos de diferentes classes de microrganismos. As quatro classes principais de receptores da imunidade inata são os TLRs, os receptores NOD-*like* no citoplasma (NLRs), os receptores de lectina tipo C (CLRs) e os receptores RIG-*like* para ácidos nucleicos virais (RLRs).

Receptores Toll-like

Os receptores de reconhecimento de padrão mais conhecidos são os receptores *Toll-like* (TLRs), cujo membro fundador, *Toll*, foi descoberto na *Drosophila*. Posteriormente, uma família de proteínas relacionadas mostrou-se essencial para a defesa do hospedeiro contra os microrganismos. Há 10 TLRs nos mamíferos, e cada um deles reconhece um conjunto diferente de moléculas microbianas. Os TLRs estão presentes na membrana citoplasmática e nas vesículas endossomais (Fig. 6-2). Todos esses receptores sinalizam através de uma via comum que resulta na ativação de dois grupos de fatores de transcrição: (1) *NF-kB*, que estimula a síntese e a secreção de citocinas e a expressão de moléculas de adesão, ambas essenciais para o recrutamento e a ativação dos leucócitos (Cap. 3) e (2) *fatores regulatórios de interferon* (IRFs, do inglês, *interferon regulatory factors*), que estimulam a produção de citocinas antivirais, interferons tipo I. As mutações de perda de função germinativa que afetam os TLRs e suas vias de sinalização estão associadas a síndromes de imunodeficiência raras, porém graves, descritas

posteriormente neste capítulo.

Receptores NOD-like e o Inflamassomo

Os receptores NOD-*like* (NRLs) são receptores citoplasmáticos nomeados após o membro fundador, NOD-2. Eles reconhecem uma ampla variedade de substâncias, incluindo produtos de células necróticas (p. ex., ácido úrico e ATP liberado), distúrbios iônicos (p. ex., perda de K^+) e alguns produtos microbianos. Não se sabe como essa família de sensores é capaz de detectar tantos e tão diversos sinais de perigo ou dano. Muitos dos NRLs sinalizam através de um complexo multiproteico citoplasmático, chamado *inflamassomo*, o qual ativa uma enzima (caspase-1) que quebra uma forma precursora da citocina interleucina-1 (IL-1) para gerar a forma biologicamente ativa (Fig. 6-3). Como será discutido posteriormente, a IL-1 é um mediador da inflamação que recruta leucócitos e induz a febre. As mutações de ganho de função em um dos NRLs resultam em síndromes febris periódicas, chamadas *síndromes autoinflamatórias* (para serem distinguidas das doenças autoimunes, que resultam de reações dos linfócitos T e B contra autoantígenos). As síndromes autoinflamatórias respondem muito bem a tratamentos com antagonistas da IL-1. A via do inflamassomo do NLR também pode desempenhar um papel em diversas desordens comuns. Por exemplo, o reconhecimento de cristais de urato por uma classe de NRL_S constitui a base da inflamação associada à gota. Esses receptores são capazes de detectar lipídios e cristais de colesterol que são depositados em quantidades anormalmente grandes nos tecidos, e a inflamação resultante contribui para o diabetes tipo 2 relacionado à obesidade e a aterosclerose, respectivamente.

FIGURA 6-3 O inflamassomo. O inflamassomo é um complexo proteico que reconhece produtos de células mortas e alguns microrganismos e induz a secreção da interleucina-1 biologicamente ativa. O inflamassomo é constituído por uma proteína que funciona como um sensor (uma proteína rica em leucina chamada NLRP3), um adaptador e a enzima caspase-1, que é convertida de uma forma inativa para uma forma ativa.

Outros Receptores para Produtos Microbianos

Receptores de lectina tipo C (CLRs, do inglês, *C-type lectin receptors*) expressos na membrana citoplasmática dos macrófagos e células dendríticas detectam glicanos fúngicos e desencadeiam reações inflamatórias contra os fungos. *Receptores tipo RIG* (RLRs, do inglês, *RIG-like receptors*), nomeados após o membro fundador RIG-I, estão localizados no citoplasma da maioria dos tipos de células e detectam ácidos nucleicos de vírus que replicam no citoplasma de células infectadas. Esses receptores estimulam a produção de citocinas antivirais. *Receptores acoplados à proteína G* nos neutrófilos, macrófagos e na maior parte dos outros tipos de leucócitos reconhecem pequenos peptídios bacterianos que contêm resíduos de *N*-formilmetionil. Porque todas as proteínas bacterianas e poucas proteínas de mamíferos (somente aquelas sintetizadas no interior da mitocôndria) são iniciadas com *N*-

formilmetionil, esse receptor possibilita que os neutrófilos detectem proteínas bacterianas e estimulem respostas quimiotáticas das células. Os *receptores de manose* reconhecem os açúcares microbianos (que frequentemente contêm resíduos de manose terminais, ao contrário das glicoproteínas dos mamíferos) e induzem a fagocitose dos microrganismos.

Reações da Imunidade Inata

O sistema de imunidade inata proporciona defesa ao hospedeiro através de duas reações principais.

• *Inflamação.* Citocinas e produtos da ativação do complemento, bem como outros mediadores, são produzidos durante reações imunológicas inatas e estimulam os componentes vascular e celular da inflamação. Os leucócitos recrutados destroem microrganismos e ingerem e eliminam as células lesadas. Essa reação é descrita no Capítulo 3.

• *Defesa antiviral.* Os interferons tipo I produzidos em resposta aos vírus agem nas células infectadas e não infectadas e ativam enzimas que degradam ácidos nucleicos virais e inibem a replicação viral, induzindo o chamado *estado antiviral*.

• Além dessas funções de defesa, a imunidade inata fornece os sinais de perigo que estimulam a resposta imunológica adaptativa, subsequente e mais poderosa. A natureza de alguns desses sinais será descrita posteriormente.

A imunidade inata, diferentemente da imunidade adaptativa, não possui memória ou uma boa especificidade antigênica. Estima-se que a imunidade inata utilize cerca de 100 receptores diferentes para reconhecer 1.000 padrões moleculares. Em contrapartida, a imunidade adaptativa utiliza dois tipos de receptores (anticorpos e receptores de células T, que serão descritos posteriormente), cada um com milhões de variações para reconhecer milhões de antígenos.

Imunidade Adaptativa

O sistema imunológico adaptativo consiste em linfócitos e seus produtos, incluindo os anticorpos. Os linfócitos da imunidade adaptativa utilizam uma grande diversidade de receptores para reconhecer uma vasta quantidade de substâncias estranhas. No restante dessa seção introdutória, enfocamos os linfócitos e as reações do sistema imunológico adaptativo.

Há dois tipos de imunidade adaptativa: a *imunidade humoral*, que protege contra microrganismos extracelulares e suas toxinas, e *imunidade mediada por células* (ou *celular*), que é responsável pela defesa contra microrganismos intracelulares. A imunidade humoral é mediada por linfócitos B (derivados da medula óssea – do inglês *bone marrow*) e seus produtos secretados, os *anticorpos* (também chamados *imunoglobulinas*, Ig), e a imunidade celular é mediada pelos linfócitos T (derivados do timo). Ambas as classes de linfócitos expressam receptores altamente específicos para uma ampla variedade de substâncias, as quais são chamadas *antígenos*.

Células do Sistema Imunológico

Embora os linfócitos T e B e seus subgrupos sejam inexpressivos morfologicamente e tenham aparência semelhante entre si, na realidade são muito heterogêneos e especializados nas suas propriedades moleculares e funções. As principais classes de linfócitos e suas funções são ilustradas na Figura 6-4. Os linfócitos e as outras células envolvidas nas respostas imunológicas não estão fixos em tecidos específicos (como as células na maioria dos órgãos do corpo), mas circulam constantemente entre os tecidos linfoides e os outros tecidos através do sangue e da circulação linfática. Essa característica promove a vigilância imunológica ao permitir que os linfócitos abriguem-se em qualquer local de infecção. Nos órgãos linfoides, diferentes classes de linfócitos estão anatomicamente segregadas de tal modo que interagem entre si somente quando estimuladas a fazê-lo, pelo encontro com antígenos e outros estímulos. Os linfócitos maduros que não encontraram os antígenos para os quais são específicos são chamados *naive* (virgem ou imunologicamente inexperientes). Depois de serem ativados pelo reconhecimento de antígenos e outros sinais que serão descritos adiante, os linfócitos diferenciam-se em *células efetoras*, que desempenham a função de eliminar microrganismos, e *células de memória*, que vivem em um estado elevado de consciência e são capazes de responder de forma rápida e vigorosa para combater o microrganismo caso ele retorne. O processo de diferenciação dos linfócitos em células efetoras e de memória será

resumido posteriormente. Começaremos com uma consideração sobre a diversidade dos linfócitos.

FIGURA 6-4 As principais classes de linfócitos e suas funções. Os linfócitos B e T são células da imunidade adaptativa, e as células *natural killer* (NK) são células da imunidade inata. Muitas outras classes de linfócitos foram identificadas, incluindo as células NK-T e as chamadas células linfoides inatas (ILCs); as funções dessas células não estão estabelecidas.

Diversidade de Linfócitos

Existem linfócitos específicos para um grande número de antígenos antes da exposição ao antígeno, e quando um antígeno entra, ele ativa de forma seletiva as células antígeno-específicas. Esse conceito fundamental é chamado de *seleção clonal*. De acordo com essa hipótese, os linfócitos expressam receptores específicos para os antígenos e amadurecem em células funcionalmente competentes antes da exposição ao antígeno. Linfócitos com a mesma especificidade constituem um *clone*; todos os membros de um clone expressam receptores de antígenos idênticos, os quais são diferentes dos receptores em todos os outros clones. Há aproximadamente 10^{12} linfócitos em um adulto saudável, e estima-se que eles sejam capazes de reconhecer 10^{7} a 10^{9} antígenos diferentes. Consequentemente, o número de células específicas para um antígeno é muito pequeno, provavelmente menor que 1 em 100.000 a 1 em 1 milhão de linfócitos. É notável que tão poucas células com uma especificidade singular possam realizar a difícil tarefa de combater vários microrganismos; conforme será discutido posteriormente, o sistema imunológico desenvolveu muitos mecanismos para otimizar as reações aos antígenos microbianos. É memorável também que o sistema seja capaz de produzir tantos receptores, muito mais do que poderia ser individualmente codificado no genoma. Os mecanismos através dos quais isso acontece são

bem compreendidos hoje e possuem muitas implicações clínicas interessantes.

A diversidade dos receptores de antígenos é gerada pela recombinação somática dos genes que codificam as proteínas dos receptores. Todas as células do corpo, incluindo os progenitores dos linfócitos, contêm genes de receptores de antígenos na sua configuração de origem (herdada), na qual os genes que codificam esses receptores são constituídos por segmentos separados espacialmente que não podem ser expressos como proteínas. Durante a maturação dos linfócitos (no timo, para as células T, e na medula óssea, para as células B) esses segmentos de genes recombinam-se em posições aleatórias e variações são introduzidas nos locais de recombinação, formando muitos genes diferentes que podem ser transcritos e traduzidos em receptores de antígeno funcionais. A enzima nos linfócitos em desenvolvimento que faz a mediação da recombinação desses segmentos gênicos é o produto de *RAG-1* e *RAG-2* (genes ativadores de recombinação); defeitos hereditários das proteínas RAG resultam em uma incapacidade de gerar linfócitos maduros. É importante notar que os genes dos receptores de antígenos da linhagem germinativa estão presentes em todas as células do corpo, mas apenas as células T e B contêm genes dos receptores de antígenos combinados (também chamados de rearranjados), (o receptor de células T [TCR] nas células T e imunoglobulina [Ig] nas células B). Por conta disso, a presença de genes do TCR ou Ig recombinados, que podem ser demonstrados por análise molecular, é um marcador de células da linhagem T ou B. Além disso, como cada linfócito T ou B e sua progênie clonal têm um rearranjo de DNA único (e, assim sendo, um único receptor de antígeno), é possível distinguir proliferações linfocitárias policlonais (não neoplásicas) de tumores linfoides monoclonais (neoplásicos). Desse modo, **a análise dos rearranjos dos genes dos receptores antigênicos é um exame de grande valor para detectar tumores derivados de linfócitos** (Cap. 13).

Linfócitos T

Existem três grandes populações de células T que apresentam funções distintas. **Linfócitos T auxiliares estimulam a produção de anticorpos pelos linfócitos B e ativam outros leucócitos (p. ex., fagócitos) para destruírem microrganismos; linfócitos T citotóxicos (CTLs) matam células infectadas; e linfócitos T reguladores limitam as respostas imunológicas e evitam reações contra autoantígenos.**

Os linfócitos T desenvolvem-se no timo a partir de precursores que se originam de células-tronco hematopoiéticas. Células T maduras são encontradas no sangue, onde constituem 60% a 70% dos linfócitos, e nas zonas de células T dos órgãos linfoides periféricos (descritos posteriormente). Cada célula T reconhece um antígeno ligado a célula específico por meio de um TCR antígeno-específico. Em aproximadamente 95% das células T o TCR consiste em um heterodímero ligado ao dissulfeto, composto por uma cadeia polipeptídica α e uma β (Fig. 6-5), cada uma tendo uma região variável (de ligação ao antígeno) e uma região constante. **O TCR $\alpha\beta$ reconhece antígenos peptídicos que são apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) nas superfícies das células apresentadoras de antígenos.** Limitando a especificidade das células T para os peptídios apresentados pelas moléculas do MHC da superfície celular, a chamada *restrição do MHC*, o sistema imunológico assegura que as células T vejam apenas antígenos associados a células (p. ex., aqueles derivados de microrganismos nas células ou de proteínas ingeridas pelas células).

FIGURA 6-5 O complexo do receptor de células T (TCR) e outras moléculas envolvidas na ativação das células T. O heterodímero TCR, que consiste em uma cadeia α e uma cadeia β, reconhece o antígeno (na forma de complexos peptídio-MHC expresso nas células apresentadoras de antígenos ou (APCs) e o complexo CD3 e as cadeias ζ ligados iniciam os sinais de ativação. O CD4 e o CD28 também estão envolvidos na ativação das células T (note que algumas células T expressam CD8 e não CD4; essas moléculas têm funções análogas). Os tamanhos das moléculas não estão desenhados em escala. MHC, Complexo principal de histocompatibilidade.

Cada TCR é ligado de forma não covalente a seis cadeias de polipeptídios, as quais formam o complexo CD3 e o dímero de cadeias ζ (Fig. 6-5). O CD3 e as proteínas ζ são invariáveis (i.e., idênticos) em todas as células T. Eles estão envolvidos na transdução de sinais para a célula T, que é estimulada através da ligação do antígeno ao TCR. Juntamente com o TCR, essas proteínas formam o *complexo TCR*.

Uma pequena população de células T maduras expressa outro tipo de TCR composto por cadeias de polipeptídios γ e δ. O TCR γδ reconhece peptídios, lipídios e moléculas pequenas, sem a necessidade de apresentação pelas proteínas do MHC. As células T γδ tendem a agregar-se em superfícies epiteliais, como a pele e a mucosa dos tratos gastrointestinal e urogenital, sugerindo que essas células sejam sentinelas que protegem contra microrganismos que tentam entrar através dos epitélios. No entanto, as funções das células T γδ não estão estabelecidas. Outro pequeno subconjunto de células T expressa marcadores que também são encontrados em células NK; essas células são chamadas de células T NK. As células T NK expressam uma diversidade muito limitada de TCRs e reconhecem glicolipídios exibidos pela molécula MHC-símile CD1. As funções das células T NK também não estão bem definidas.

Além do CD3 e das proteínas ζ, as células T expressam várias outras proteínas que auxiliam o complexo TCR

nas respostas funcionais. Essas incluem CD4, CD8, CD28 e integrinas. As proteínas CD4 e CD8 são expressas em dois subconjuntos mutuamente excludentes de células T αβ. Aproximadamente 60% das células T maduras são CD4+ e cerca de 30% são CD8+. A maioria das células T CD4+ funciona como células auxiliares secretoras de citocina, as quais auxiliam os macrófagos e linfócitos B a combater infecções. A maioria das células CD8+ funciona como linfócitos T (CTLs) citotóxicos (*killer*) destruindo as células hospedeiras que abrigam os microrganismos. As proteínas CD4 e CD8 atuam como *correceptores* na ativação das células T e são chamadas assim porque reconhecem uma parte do mesmo ligante que o receptor do antígeno visualiza. Durante o reconhecimento antigênico, as moléculas CD4 ligam-se a moléculas do MHC classe II que estão apresentando os antígenos (Fig. 6-5), as moléculas CD8 ligam-se a moléculas do MHC classe I, e os correceptores CD4 ou CD8 iniciam a sinalização necessária para a ativação das células T. Em razão dessa necessidade de correceptores, as células T auxiliares CD4+ podem reconhecer e responder ao antígeno apresentado somente por moléculas do MHC classe II, enquanto as células T citotóxicas CD8+ reconhecem antígenos ligados a células somente em associação a moléculas do MHC classe I; essa segregação será descrita posteriormente. As integrinas são moléculas de adesão que promovem a adesão das células T aos APCs.

Para responder, as células T têm de reconhecer não somente os complexos antígeno-MHC, mas sinais adicionais fornecidos pelas células apresentadoras de antígenos. Esse processo, no qual o CD28 possui um importante papel, será descrito posteriormente, quando os passos para as respostas imunológicas mediadas por células forem resumidos.

Linfócitos B

Os linfócitos B são as únicas células do corpo capazes de produzir moléculas de anticorpos, os mediadores da imunidade humoral. Os linfócitos B desenvolvem-se a partir de precursores na medula óssea. As células B maduras constituem 10% a 20% da população de linfócitos periféricos circulantes e também estão presentes nos tecidos linfoides periféricos, como os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados à mucosa. As células B reconhecem o antígeno através do complexo receptor de antígenos das células B. Anticorpos ligados à membrana dos isotipos IgM e IgD, presentes na superfície de todas as células B maduras, naive, são o componente ligado ao antígeno do complexo receptor das células B (Fig. 6-6). Após a estimulação pelo antígeno e outros sinais (ver adiante), as células B transformam-se em *plasmócitos*, verdadeiras fábricas de proteína para anticorpos. Estima-se que um único plasmócito possa secretar entre centenas e milhares de moléculas de anticorpos por segundo, uma medida impressionante do poder da resposta imunológica para combater os patógenos. As células secretoras de anticorpos também são detectadas no sangue periférico humano; essas são chamadas de *plasmablastos.*

FIGURA 6-6 Estrutura dos anticorpos e o receptor de antígenos das células B. **A**, O complexo do receptor de antígenos das células B é composto pela imunoglobulina de membrana M (IgM; ou IgD, não mostrada), que reconhece antígenos, e as proteínas de sinalização associadas, Igα e Igβ. O CD21 é um receptor para um componente do complemento que também promove a ativação das células B. **B**, Estrutura em cristal de uma molécula IgG secretada mostrando a disposição das regiões variáveis (V) e constantes (C) das cadeias pesadas (H) e leves (L). (Cortesia do Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine, Califórnia.)

Além da Ig de membrana, o complexo receptor de antígeno das células B contém um heterodímero de duas proteínas invariáveis, Igα e Igβ. Da mesma forma que as proteínas CD3 e ζ do complexo TCR, Igα (CD79a) e Igβ (CD79b) são essenciais para a transdução de sinal através do receptor antigênico. As células B também expressam muitas outras moléculas essenciais para suas respostas. Essas incluem o receptor do complemento tipo 2 (CR2 ou CD21), que reconhece os produtos do complemento gerados durante as respostas imunológicas inatas aos microrganismos, e o CD40, que recebe sinais de células T auxiliares. O CR2 também é utilizado para o vírus Epstein-Barr (EBV) como um receptor para entrar e infectar as células B.

Células Dendríticas

As células dendríticas (às vezes chamadas de *células dendríticas interdigitantes*) **são as células apresentadoras de antígeno mais importantes para iniciar as respostas das células T contra os antígenos proteicos.** Essas células têm numerosos processos citoplasmáticos finos que se assemelham a dendritos, dos quais derivam seu nome. Vários aspectos das células dendríticas são responsáveis por seu papel essencial na apresentação de antígenos. Em primeiro lugar, essas células estão localizadas no lugar certo para capturar antígenos — sob os epitélios, o local mais frequente de entrada dos microrganismos e antígenos estranhos, e nos interstícios de todos os tecidos, onde os antígenos são produzidos. As células dendríticas imaturas na epiderme são chamadas *células de Langerhans.* Em segundo lugar, as células dendríticas expressam muitos receptores para capturar e responder a microrganismos (e outros antígenos), incluindo os TLRs e lectinas. Em terceiro lugar, em resposta aos microrganismos, as células dendríticas são recrutadas para as zonas de células T dos órgãos linfoides, onde estão idealmente localizadas para apresentar os antígenos às células T. Por fim, as células dendríticas expressam altos níveis de MHC e outras moléculas necessárias para a apresentação de antígenos e ativação das células T.

Um segundo tipo de célula com morfologia dendrítica está presente nos centros germinativos dos folículos linfoides no baço e nos linfonodos e é chamado de *célula dendrítica folicular.* Essas células contêm receptores Fc para IgG e receptores para C3b e podem capturar antígenos ligados a anticorpos ou proteínas do complemento. Tais células desempenham um papel nas respostas imunológicas humorais através da apresentação de antígenos às células B e da seleção das células B que tenham maior afinidade a um antígeno, melhorando a qualidade do anticorpo produzido.

Macrófagos

Macrófagos são uma parte do sistema mononuclear fagocitário; sua origem, diferenciação e papel na inflamação são discutidos no Capítulo 3. Aqui serão discutidas as suas funções importantes na indução e nas fases efetoras das respostas imunológicas adaptativas.

- Os macrófagos que têm microrganismos e antígenos proteicos fagocitados processam os antígenos e apresentam fragmentos peptídicos às células T. Desse modo, os macrófagos funcionam como células apresentadoras de antígenos na ativação das células T.
- Os macrófagos são células efetoras fundamentais em certas formas de imunidade mediada por células, reação para eliminar microrganismos intracelulares. Nesse tipo de resposta, as células T ativam macrófagos e potencializam sua capacidade de matar microrganismos ingeridos (ver adiante).
- Os macrófagos também participam da fase efetora da imunidade humoral. Como discutido no Capítulo 3, os macrófagos fagocitam e destroem de forma eficiente microrganismos opsonizados (revestidos) por IgG ou C3b.

Células Natural Killer

A função das células NK é destruir células irreversivelmente lesadas e células anormais, bem como as células infectadas por vírus e células tumorais. As células NK constituem aproximadamente 5% a 10% dos linfócitos do sangue periférico. Elas não expressam TCRs ou Ig. Morfologicamente, as células NK são um pouco maiores do que os linfócitos pequenos e contêm grânulos azurofílicos abundantes. As células NK são dotadas da capacidade de matar uma variedade de células infectadas por vírus e células tumorais sem exposição prévia a ou ativação por esses microrganismos ou tumores. Essa capacidade torna as células NK uma linha inicial de defesa contra infecções virais e, talvez, contra alguns tumores. Duas moléculas da superfície celular, CD16 e CD56, são comumente usadas para identificar as células NK. O CD16 é um receptor Fc para IgG e confere às células NK a capacidade de lisar células-alvo revestidas por IgG. Esse fenômeno é conhecido como *citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos* (ADCC, do inglês *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). A função do CD56 é desconhecida.

A atividade funcional das células NK é regulada por um equilíbrio entre sinais de receptores ativadores e inibitórios (Fig. 6-7). Há muitos tipos de receptores ativadores, dos quais a família NKG2D é a mais bem caracterizada. Os receptores NKG2D reconhecem moléculas de superfície que são induzidas por vários tipos de estresse, como infecções e dano ao DNA. Os receptores inibitórios das células NK reconhecem moléculas do MHC classe I próprias, que são expressas em todas as células sadias. Os receptores inibitórios impedem que as

células NK matem células normais. A infecção por vírus ou a transformação neoplásica costumam melhorar a expressão de ligantes para receptores de ativação e, ao mesmo tempo, reduzir a expressão das moléculas do MHC classe I. Como resultado, o equilíbrio se inclina para a ativação e a célula infectada ou tumoral é morta.

FIGURA 6-7 Receptores ativadores e inibitórios das células *natural killer* (NK). **A**, Células saudáveis expressam moléculas do MHC classe I próprias, que são reconhecidas pelos receptores inibitórios, garantindo, dessa forma, que as células NK não ataquem células normais. Observe que as células saudáveis podem expressar ligantes para os receptores ativadores (não mostrados) ou podem não expressar tais ligantes (como mostrado), mas eles não ativam as células NK porque se ligam aos receptores inibitórios. **B**, Nas células infectadas e estressadas, a expressão do MHC classe I está reduzida, assim os receptores inibitórios não são ocupados e os ligantes para os receptores ativadores são expressos. O resultado é que as células NK são ativadas e as células infectadas são mortas.

As células NK também secretam citocinas como o interferon-γ (IFN-γ), que ativa macrófagos para destruírem microrganismos ingeridos, e, desse modo, as células NK proporcionam uma defesa inicial contra infecções microbianas intracelulares. A atividade das células NK é regulada por diversas citocinas, incluindo as interleucinas IL-2, IL-15 e IL-12. A IL-2 e a IL-15 estimulam a proliferação das células NK, enquanto a IL-12 ativa a morte celular e secreção de IFN-γ.

Células Linfoides Inatas (ILCs)

Estudos recentes identificaram populações de linfócitos que carecem de TCRs, mas que produzem citocinas

semelhantes às que são produzidas pelas células T. As células NK são consideradas as primeiras ILCs definidas. Diferentes subgrupos de ILCs produzem IFN-γ, IL-5, IL-17 e IL-22. As funções que foram atribuídas às células linfoides inatas incluem:

- Defesa precoce contra infecções.
- Reconhecimento e eliminação de células estressadas (a chamada vigilância do estresse).
- Forma a resposta imunológica adaptativa tardia, fornecendo citocinas que influenciam na diferenciação dos linfócitos T.

O interesse nessas células tem sido estimulado pela hipótese de que elas são participantes iniciais em doenças inflamatórias, principalmente como uma fonte de citocinas. No entanto, ainda há muito para ser aprendido sobre as funções e papéis dessas células em respostas imunológicas normal e patológica.

Tecidos do Sistema Imunológico

Os tecidos do sistema imunológico consistem nos órgãos linfoides *geradores* (também chamados *primários* ou *centrais*), nos quais os linfócitos T e B amadurecem e tornam-se competentes para responder aos antígenos, e os *periféricos* (ou *secundários*), nos quais são iniciadas as respostas imunológicas adaptativas contra os microrganismos.

Órgãos Linfoides Geradores

Os principais órgãos linfoides geradores são o timo, onde as células T se desenvolvem, e a medula óssea, o local de produção de todas as células do sangue e onde os linfócitos B amadurecem. Esses órgãos são descritos no Capítulo 13.

Órgãos Linfoides Periféricos

Os órgãos linfoides periféricos – linfonodos, baço e os tecidos linfoides da mucosa e cutâneos – são organizados para concentrar antígenos, células apresentadoras de antígenos e linfócitos, de forma que sejam otimizadas as interações entre essas células e o desenvolvimento das respostas imunológicas adaptativas.

- Os *linfonodos* são agregados nodulares de tecido linfoide localizados ao longo dos canais linfáticos por todo o corpo (Fig. 6-8). À medida que a linfa se espalha lentamente pelos linfonodos, as células apresentadoras de antígenos nos linfonodos são capazes de apresentar os antígenos dos microrganismos que entram nos tecidos através dos epitélios e são carregados na linfa. Além disso, as células dendríticas pegam e transportam os antígenos dos microrganismos dos epitélios e tecidos, por meio dos vasos linfáticos, para os linfonodos. Desse modo, os antígenos dos microrganismos que entram através dos epitélios ou colonizam tecidos se concentram nos linfonodos de drenagem.

FIGURA 6-8 Morfologia de um linfonodo. **A**, A histologia de um linfonodo, com um córtex externo contendo folículos e uma medula interna. **B**, A segregação das células B e das células T nas diferentes regiões do linfonodo, ilustrada de forma esquemática. **C**, A localização das células B (coradas em verde, utilizando a técnica de imunofluorescência) e das células T (coradas em vermelho) em um linfonodo. (Cortesia dos Drs. Kathryn Pape e Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota.)

• O *baço* é um órgão abdominal que cumpre, nas respostas imunológicas contra antígenos provenientes do sangue, o mesmo papel dos linfonodos nas respostas a antígenos provenientes da linfa. O sangue que entra no baço circula através de uma rede de sinusoides. Os antígenos provenientes do sangue são capturados pelas células dendríticas e macrófagos no baço.
• Os sistemas linfoides cutâneo e das mucosas estão localizados sob os epitélios da pele e dos tratos gastrointestinal e respiratório, respectivamente. Eles respondem aos antígenos que entram através de fendas no

epitélio. As tonsilas faríngeas e as placas de Peyer do intestino são dois tecidos linfoides de mucosas anatomicamente definidos. Em qualquer momento, mais da metade dos linfócitos do corpo estão nas mucosas (refletindo a grande dimensão destes tecidos) e muitos deles são células de memória.

Dentro dos órgãos linfoides periféricos, os linfócitos T e os linfócitos B são segregados em diferentes regiões (Fig. 6-8). Nos linfonodos, os linfócitos B concentram-se em estruturas distintas, chamadas *folículos*, localizadas em torno da periferia ou córtex de cada linfonodo. Se as células B em um folículo tiverem respondido recentemente a um antígeno, esse folículo encerrará uma região central chamada *centro germinativo.* Os linfócitos T concentram-se no paracórtex, adjacente aos folículos. Os folículos contêm as células dendríticas foliculares, envolvidas na ativação das células B, e o paracórtex contém as células dendríticas que apresentam os antígenos aos linfócitos T. No baço, os linfócitos T concentram-se nas bainhas linfoides periarteriolares, em torno de pequenas arteríolas, e as células B residem nos folículos.

Recirculação Linfocitária

Os linfócitos recirculam constantemente entre os tecidos e retornam para locais específicos; linfócitos naive cruzam os órgãos linfoides periféricos onde se iniciam as respostas imunológicas, e os linfócitos efetores migram para os locais de infecção e inflamação. Esse processo de recirculação linfocitária é mais importante para as células T, pois as células T naïve têm de circular através dos órgãos linfoides periféricos, onde os antígenos estão concentrados, e as células T efetoras precisam localizar e eliminar os microrganismos em qualquer local de infecção. Por outro lado, os plasmócitos permanecem nos órgãos linfoides e na medula óssea e não precisam migrar para locais de infecção porque eles secretam anticorpos que são transportados para tecidos distantes.

Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC): O Sistema de Apresentação de Peptídios da Imunidade Adaptativa

A função das moléculas do MHC é apresentar fragmentos peptídicos de antígenos proteicos para o seu reconhecimento pelas células T antígeno-específicas. Como as moléculas do MHC são fundamentais para o reconhecimento de antígenos pelas células T e estão associadas a muitas doenças autoimunes, é importante revisar rapidamente a estrutura e função dessas moléculas. Moléculas do MHC foram descobertas como produtos de genes que provocam a rejeição de órgãos transplantados, e seus nomes derivam do seu papel na determinação da compatibilidade tecidual entre os indivíduos. Nos seres humanos, as moléculas do MHC são chamadas de *antígenos leucocitários humanos* (HLA, do inglês, *human leukocyte antigens*) porque elas foram inicialmente detectadas nos leucócitos através da ligação de anticorpos. Os genes que codificam as moléculas do HLA estão agrupados em um pequeno segmento do cromossomo 6 (Fig. 6-9). O sistema HLA é altamente polimórfico, o que significa que existem muitos alelos dos genes do MHC (em milhares) em seres humanos, e os alelos de HLA de cada indivíduo diferem daqueles herdados pela maioria dos outros indivíduos da população. Isso, como veremos adiante, constitui uma grande limitação no transplante de órgãos.

FIGURA 6-9 O complexo do antígeno leucocitário humano (HLA) e a estrutura das moléculas do HLA. **A**, A localização dos genes no complexo HLA. As localizações correspondentes, os tamanhos e as distâncias entre os genes não estão em escala. Os genes que codificam diversas proteínas envolvidas no processamento dos antígenos (o transportador TAP, componentes do proteossomo e HLA-DM) estão localizados na região da classe II (não mostrada). **B**, Diagramas esquemáticos e estruturas em cristal das moléculas do HLA classes I e II. (As estruturas em cristal são cortesia do Dr. P. Bjorkman, do California Institute of Technology, Pasadena, Califórnia.)

Com base em sua estrutura, distribuição celular e função, os produtos dos genes do MHC são classificados em dois grupos principais.

- As *moléculas do MHC classe I* são expressas em todas as células nucleadas e plaquetas. Elas são heterodímeros, constituídos por uma cadeia α polimórfica, ou pesada (44 kDa), ligada de forma não covalente a uma proteína não polimórfica menor (12 kDa), chamada β_2-microglobulina. As cadeias α são codificadas por três genes designados como *HLA-A*, *HLA-B* e *HLA-C*, que se situam próximos uns dos outros no *locus* do MHC (Fig. 6-9). A região extracelular da cadeia α divide-se em três domínios: α_1, α_2 e α_3. Os domínios α_1 e α_2 formam uma fenda, ou sulco, na qual os peptídios se ligam. Os resíduos de aminoácidos polimórficos atapetam as laterais e a base do sulco de ligação dos peptídios, explicando o motivo pelo qual diferentes alelos de classe I ligam-se a diferentes peptídios.

  As moléculas do MHC classe I apresentam peptídios derivados de proteínas, como os antígenos virais e tumorais, que estão localizados no citoplasma e geralmente são produzidos na célula, e os peptídios associados à classe I são reconhecidos por linfócitos T CD8+. As proteínas citoplasmáticas são degradadas em proteossomos e os peptídios são transportados para o retículo endoplasmático (RE), onde se ligam a moléculas classe I recém-sintetizadas. As moléculas do MHC carregadas de peptídio associam-se com a β_2-microglobulina para formar um trímero estável que é transportado para a superfície celular. O domínio não polimórfico $\alpha 3$ das moléculas do MHC classe I tem um sítio de ligação para CD8 e, portanto, os complexos peptídio-classe I são reconhecidos por células T CD8+, que funcionam como CTLs. Nessa interação, o TCR reconhece o complexo MHC-peptídio, e a molécula CD8, atuando como correceptor, liga-se à cadeia pesada da classe I. Como as células T CD8+ só reconhecem os peptídios se eles forem apresentados como um complexo com as moléculas do MHC classe I, as células T CD8+ são ditas *restritas pelo MHC classe I*. Como uma das funções importantes dos CTLs CD8+ é eliminar os vírus, que podem infectar qualquer célula nucleada, e os

tumores, que podem surgir a partir de qualquer célula nucleada, faz sentido que todas as células nucleadas expressem as moléculas da classe I do HLA e possam ser inspecionadas pelas células T CD8+.

- As *moléculas do MHC classe II* são codificadas em uma região chamada *HLA-D*, que tem três sub-regiões: *HLA-DP*, *HLA-DQ* e *HLA-DR*. Cada molécula da classe II é um heterodímero, composto por uma cadeia α e uma cadeia β associadas de maneira não covalente, ambas polimórficas. As porções extracelulares das cadeias α e β possuem dois domínios designados como α_1 e α_2, e β_1 e β_2. A estrutura de cristal das moléculas da classe II revelou que, como nas moléculas da classe I, elas têm fendas de ligação a peptídios voltadas para fora (Fig. 6-9). Essa fenda é formada por uma interação dos domínios α_1 e β_1 e é nesta porção que a maioria dos alelos da classe II difere. Desse modo, como nas moléculas da classe I, o polimorfismo das moléculas da classe II associa-se à ligação diferenciada de peptídios antigênicos.

  As moléculas do MHC classe II apresentam antígenos que são internalizados em vesículas e são tipicamente derivados de microrganismos extracelulares e proteínas solúveis. As proteínas internalizadas são digeridas proteoliticamente em endossomas ou lisossomos. Os peptídios resultantes da clivagem proteolítica então se associam a heterodímeros da classe II nas vesículas e os complexos estáveis peptídio-MHC são transportados para a superfície celular. O domínio β_2 da classe II tem um sítio de ligação para CD4 e, portanto, o complexo classe II-peptídio é reconhecido por células T CD4+, que funcionam como células auxiliares. Nessa interação, a molécula CD4 atua como correceptora. Como as células T CD4+ só podem reconhecer antígenos no contexto de moléculas da classe II próprias, elas são referidas como *restritas pelo MHC classe II*. Diferentemente das moléculas da classe I, as moléculas do MHC classe II são expressas principalmente nas células que apresentam antígenos ingeridos e respondem ao auxílio de células T (macrófagos, linfócitos B e células dendríticas).
- O *locus* do MHC também contém genes que codificam alguns componentes do complemento, as citocinas fator de necrose tumoral (TNF) e linfotoxina, bem como algumas proteínas que não têm papel aparente no sistema imunológico.

A combinação dos alelos do HLA em cada indivíduo é chamada *haplotipo do HLA*. Qualquer indivíduo herda um conjunto de genes HLA de cada um dos pais e tipicamente expressa duas moléculas diferentes para todos os *loci*. Em razão do polimorfismo dos genes HLA, existem inumeráveis combinações de moléculas na população e cada indivíduo expressa um perfil do MHC em sua superfície celular que é diferente dos haplótipos da maioria dos outros indivíduos. Acredita-se que esse polimorfismo se desenvolveu para garantir que pelo menos alguns indivíduos em uma espécie sejam capazes de exibir qualquer peptídio microbiano e, desse modo, dar proteção contra qualquer infecção. Esse polimorfismo também significa que dois indivíduos (a não ser gêmeos idênticos) não podem expressar as mesmas moléculas do MHC, portanto enxertos trocados entre esses indivíduos são reconhecidos como estranhos e atacados pelo sistema imunológico.

As moléculas do MHC desempenham alguns papéis fundamentais na regulação das respostas imunológicas mediadas por células T. Em primeiro lugar, como diferentes peptídios antigênicos ligam-se a diferentes moléculas do MHC, um indivíduo monta uma resposta imunológica contra um antígeno proteico apenas se ele herdar os genes para essas moléculas do MHC que podem ligar-se aos peptídios derivados do antígeno e apresentá-los às células T. As consequências da herança de um determinado gene do MHC (p. ex., classe II) dependem da natureza do antígeno ligado à molécula de classe II. Por exemplo, se o antígeno for um peptídio do pólen da Ambrosia, o indivíduo que expressa moléculas da classe II capazes de ligarem-se ao antígeno seria geneticamente predisposto a reações alérgicas contra o pólen. Por outro lado, uma capacidade herdada de se ligar a um peptídio bacteriano proporciona resistência à infecção por suscitar uma resposta de anticorpos protetora. Em segundo lugar, ao segregar antígenos citoplasmáticos e internalizados, as moléculas do MHC garantem que a resposta imunológica correta seja formada contra diferentes microrganismos – a destruição das células que abrigam microrganismos citoplasmáticos mediada por CTL e a ativação de anticorpos e macrófagos para combater os microrganismos extracelulares mediada por células T auxiliares.

O interesse em moléculas do HLA foi estimulado pela descoberta, por volta de 1960 e 1970, de que **uma série de doenças autoimunes e outras doenças estão associadas à herança de determinados alelos do HLA.** Essas associações serão discutidas posteriormente neste capítulo, quando forem feitas as considerações sobre a patogenia das doenças autoimunes.

Citocinas: Moléculas Mensageiras do Sistema Imunológico

A indução e regulação de respostas imunológicas envolvem múltiplas interações entre linfócitos, células dendríticas, macrófagos, outras células inflamatórias (p. ex., neutrófilos) e células endoteliais. Algumas dessas interações dependem do contato de célula com célula; entretanto, **muitas interações celulares e funções dos leucócitos são mediadas por proteínas secretadas chamadas citocinas.** As citocinas definidas molecularmente são chamadas *interleucinas* porque medeiam a comunicação entre leucócitos. A maioria das citocinas tem um amplo espectro de efeitos e algumas são produzidas por diversos tipos diferentes de células. A maioria dessas citocinas age sobre as células que as produzem (ação *autócrina*) ou em células vizinhas (*parácrina*) e raramente a distância (*endócrina*).

As citocinas contribuem para diferentes tipos de respostas imunológicas.

- Nas respostas imunológicas inatas, as citocinas são produzidas rapidamente após o encontro com microrganismos e outros estímulos e funcionam induzindo a inflamação e inibindo a replicação viral. Essas citocinas incluem o TNF, IL-1, IL-12, IFNs tipo I, IFN-γ e quimiocinas (Cap. 3). Suas principais fontes são os macrófagos, células dendríticas e células NK, mas as células endoteliais e epiteliais também podem produzi-las.
- Nas respostas imunológicas adaptativas, as citocinas são produzidas principalmente por linfócitos T CD4+ ativados pelo antígeno e outros sinais e funcionam promovendo proliferação e diferenciação linfocitárias e ativando células efetoras. As citocinas principais desse grupo são IL-2, IL-4, IL-5, IL-17 e IFN-γ; seus papéis nas respostas imunológicas serão descritos posteriormente. Algumas citocinas servem principalmente para limitar e concluir respostas imunológicas; essas incluem o TGF-β e a IL-10.
- Algumas citocinas estimulam a hematopoiese e são chamadas de *fatores estimuladores de colônias* porque são apreciadas por sua capacidade de estimular a formação de colônias de células do sangue a partir de progenitores da medula óssea (Cap. 13). Suas funções são aumentar o número de leucócitos durante respostas imunológicas e inflamatórias e substituir os leucócitos que são consumidos durante tais respostas. Elas são produzidas por células estromais da medula, linfócitos T, macrófagos e outras células. Exemplos incluem os fatores estimuladores de colônias (CSFs, do inglês, *colony-stimulating factors*) como o GM-CSF e IL-7.

O conhecimento adquirido sobre as citocinas tem numerosas aplicações terapêuticas práticas. A inibição da produção ou das ações das citocinas é uma abordagem para controlar os efeitos nocivos da inflamação e das reações imunológicas que danificam os tecidos. Os pacientes com artrite reumatoide costumam mostrar respostas dramáticas aos antagonistas do TNF, um exemplo bom de terapia racionalmente elaborada e direcionada molecularmente. Muitos outros antagonistas de citocinas estão aprovados para o tratamento de várias desordens inflamatórias. Por outro lado, a administração de citocinas é utilizada para impulsionar as reações que são normalmente dependentes dessas proteínas, tais como a hematopoiese e a defesa contra alguns vírus. Uma importante aplicação terapêutica das citocinas é mobilizar e recrutar células-tronco da medula óssea para o sangue periférico; as células são então coletadas do sangue para o transplante de células-tronco.

Panorama da Ativação Linfocitária e das Respostas Imunológicas

Todas as respostas imunológicas adaptativas desenvolvem-se por etapas que consistem em: reconhecimento antigênico, ativação de linfócitos específicos que proliferam e diferenciam-se em células efetoras e de memória, eliminação do antígeno e declínio da resposta, sendo as células da memória as com sobrevida mais longa. Os principais eventos de cada etapa serão resumidos posteriormente; esses princípios gerais se aplicam a respostas protetoras contra microrganismos, bem como a respostas patológicas que causam dano ao hospedeiro.

Apresentação e Reconhecimento de Antígenos

Os microrganismos e outros antígenos estranhos podem entrar em qualquer parte do corpo. É obviamente impossível para os linfócitos específicos vigiar todas as possíveis portas de entrada de antígenos. Na verdade, os antígenos são capturados e concentrados nos órgãos linfoides através dos quais os linfócitos circulam, aumentando assim a probabilidade de os linfócitos encontrarem o antígeno que eles reconhecem. Os microrganismos e seus antígenos proteicos são capturados pelas células dendríticas que residem nos epitélios e tecidos. Essas células transportam seu carregamento antigênico para os linfonodos de drenagem (Fig. 6-10). Aqui, os antígenos são processados e apresentados unidos com moléculas do MHC na superfície celular, onde os

antígenos são reconhecidos pelas células T.

FIGURA 6-10 Imunidade mediada por células. As células dendríticas (DCs) capturam antígenos microbianos dos epitélios e tecidos e os transportam para os linfonodos. Durante esse processo, as DCs amadurecem e expressam altos níveis de moléculas do MHC e coestimuladores. As células T naive reconhecem antígenos peptídicos associados ao MHC apresentados nas DCs. As células T são ativadas para proliferar e se diferenciar nas células efetoras e de memória, as quais migram para os locais de infecção e desempenham diversas funções na imunidade mediada por células. As células T efetoras CD4+ do subgrupo T_H1 reconhecem os antígenos dos microrganismos ingeridos pelos fagócitos e os ativam para matar os microrganismos; outros subgrupos de células efetoras aumentam o recrutamento dos leucócitos e estimulam diferentes tipos de respostas imunológicas. Os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs) matam células infectadas que abrigam microrganismos no citoplasma. Algumas células T ativadas permanecem nos órgãos linfoides e ajudam as células B a produzir anticorpos e algumas células T diferenciam-se em células de memória de vida longa (não mostradas). APC, Célula apresentadora de antígeno.

Os linfócitos B usam seus receptores antigênicos (moléculas de anticorpo ligadas à membrana) para reconhecer muitos antígenos quimicamente diferentes, incluindo proteínas, polissacarídeos e lipídios.

Mesmo antes de os antígenos de um microrganismo serem reconhecidos pelos linfócitos T e B, o microrganismo provoca uma resposta imunológica inata através do reconhecimento pelos receptores de reconhecimento de padrões; esse encontro é a primeira linha de defesa e também serve para ativar a imunidade

adaptativa. No caso da imunização com um antígeno proteico, simuladores microbianos chamados *adjuvantes* são fornecidos com o antígeno e eles estimulam as respostas imunológicas inatas. Durante a resposta inata, o microrganismo ou o adjuvante ativa as células apresentadoras de antígeno que expressam moléculas chamadas *coestimuladores* e secretam citocinas que estimulam a proliferação e diferenciação dos linfócitos T. Os principais coestimuladores para as células T são as proteínas B7 (CD80 e CD86), que são expressas em células apresentadoras de antígenos e são reconhecidas pelo receptor CD28 nas células T naive. Dessa forma, o antígeno ("sinal 1") e as moléculas coestimuladoras produzidas durante as respostas imunológicas inatas contra microrganismos ("sinal 2") funcionam de forma associada para ativar linfócitos antígeno-específicos (Fig. 6-5). A necessidade do sinal 2 desencadeado pelo microrganismo assegura que a resposta imunológica adaptativa seja induzida por microrganismos e não por substâncias inofensivas. Nas respostas imunológicas a tumores e transplantes, o "sinal 2" é fornecido por substâncias liberadas de células necróticas (os "padrões moleculares associados a dano" mencionados anteriormente).

As reações e funções dos linfócitos T e B diferem de maneira importante e são mais bem consideradas em separado.

Imunidade Mediada por Células: Ativação de Linfócitos T e Eliminação de Microrganismos Intracelulares

Os linfócitos T naive são ativados por antígenos e coestimuladores nos órgãos linfoides periféricos, e proliferam e se diferenciam em células efetoras que migram para qualquer local onde o antígeno (microrganismo) esteja presente (Fig. 6-10). Uma das primeiras respostas das células T auxiliares CD4+ é a secreção da citocina IL-2 e a expressão dos receptores com alta afinidade para IL-2. A IL-2 é um fator de crescimento que age nesses linfócitos T e estimula sua proliferação, resultando no aumento do número de linfócitos antígeno-específicos. As funções das células T auxiliares são mediadas pelas ações combinadas do CD40-ligante (CD40L) e citocinas. Quando células T auxiliares CD4+ reconhecem antígenos que estão sendo apresentados por macrófagos ou linfócitos B, as células T expressam CD40L que liga CD40 dos macrófagos ou células B e ativa essas células.

Algumas das células T CD4+ ativadas diferenciam-se nas células efetoras que secretam diferentes grupos de citocinas e realizam diferentes funções (Fig. 6-11). As células do subgrupo T_H1 secretam a citocina IFN-γ, que é um potente ativador de macrófagos. A combinação da ativação mediada por CD40 e IFN-γ resulta na ativação "clássica" dos macrófagos (Cap.3), levando a indução de substâncias microbicidas nos macrófagos e destruição dos microrganismos ingeridos. As células T_H2 produzem IL-4, que estimula as células B a se diferenciarem em plasmócitos secretores de IgE, e IL-5, que ativa os eosinófilos. Os eosinófilos e os mastócitos se ligam a microrganismos revestidos por IgE, como os parasitas helmínticos, e funcionam eliminando os helmintos. As células T_H2 também induzem a via "alternativa" de ativação dos macrófagos, a qual está associada ao reparo tecidual e fibrose (Cap. 3). As células T_H17, assim chamadas porque a assinatura de citocinas dessas células é a IL-17, recrutam neutrófilos e monócitos que destroem algumas bactérias extracelulares e fungos e estão envolvidas em algumas doenças inflamatórias.

APC

Célula T naive

Citocinas

	T_H1	T_H2	T_H17
Principais citocinas produzidas	IFN-γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22
Citocinas que induzem este subgrupo	IFN-γ, IL-12	IL-4	TGF-β, IL-6, IL-1, IL-23
Reações imunológicas desencadeadas	Ativação de macrófagos, estimulação da produção de anticorpos IgG	Estimulação da produção de IgE, ativação de mastócitos e eosinófilos	Recrutamento de neutrófilos, monócitos
Defesa do hospedeiro contra	Microrganismos intracelulares	Parasitas helmínticos	Bactérias extracelulares, fungos
Papel na doença	Doenças autoimunes e outras doenças inflamatórias crônicas (como a DII, psoríase, inflamação granulomatosa)	Alergias	Doenças autoimunes e outras doenças inflamatórias crônicas (como a DII, psoríase, EM)

FIGURA 6-11 Subgrupos das células T auxiliares (T_H). Em resposta aos estímulos (sobretudo citocinas) presentes no momento do reconhecimento do antígeno, as células T CD4+ naive diferenciam-se em populações de células efetoras que produzem conjuntos diversos de citocinas e desempenham funções diferentes. As reações imunológicas dominantes de cada subgrupo e seus papéis na defesa do hospedeiro e nas doenças imunológicas estão resumidos. Essas populações são capazes de converter-se uma na outra. Algumas células T ativadas produzem múltiplas citocinas e não se encaixam em um subgrupo distinto. DII, Doença inflamatória intestinal; EM, esclerose múltipla.

Os linfócitos T CD8+ ativados diferenciam-se nos CTLs, que matam células que abrigam microrganismos no citoplasma. Através da destruição das células infectadas os CTLs eliminam os reservatórios de infecção.

Imunidade Humoral: Ativação de Linfócitos B e Eliminação de Microrganismos Extracelulares

Como consequência de sua ativação, os linfócitos B proliferam e então se diferenciam em plasmócitos que secretam diferentes classes de anticorpos com funções distintas (Fig. 6-12). As respostas de anticorpos para a maioria dos antígenos proteicos requerem a ajuda de células T e são ditas *dependentes de T*. Nessas respostas, as células B fagocitam antígenos proteicos em vesículas, os degradam e apresentam os peptídios ligados a moléculas do MHC classe II para o reconhecimento pelas células T auxiliares. As células T auxiliares ativadas, expressam CD40L e secretam citocinas, que funcionam em conjunto para estimular as células B. Muitos antígenos polissacarídicos e lipídicos não podem ser reconhecidos pelas células T, mas têm múltiplos determinantes antigênicos idênticos (epitopos) capazes de ocupar muitas moléculas receptoras de antígeno em cada célula B e iniciar o processo de ativação das células B; essas respostas são ditas *independentes de* T. As respostas independentes de T são relativamente simples, enquanto as respostas dependentes de T exibem características como a alteração do isotipo da imunoglobulina e a maturação da afinidade (ver adiante), que necessitam da ajuda das células T e suscitam respostas mais variadas e sofisticadas.

FIGURA 6-12 Imunidade humoral. Os linfócitos B naive reconhecem antígenos, e sob a influência das células T_H e outros estímulos (não mostrados), as células B são ativadas para proliferar e se diferenciar em plasmócitos secretores de anticorpos. Algumas das células B ativadas passam pela mudança de classe da cadeia pesada e pela maturação de afinidade, e algumas tornam-se células de memória de vida longa. Anticorpos de classes de cadeias pesadas (isotipos) diferentes realizam funções efetoras diferentes, exibidas à direita. Note que os anticorpos mostrados são IgG; esses e a IgM ativam o complemento; e as funções especializadas de IgA (imunidade da mucosa) e IgE (ativação de mastócitos e eosinófilos) não são exibidas.

Cada plasmócito é derivado de uma célula B estimulada por antígeno e secreta anticorpos que reconhecem o mesmo antígeno que estava ligado ao BCR e iniciou a resposta. Polissacarídeos e lipídios estimulam a secreção principalmente do anticorpo IgM. Antígenos proteicos, em virtude das ações das células T auxiliares mediadas por CD40L e citocinas, induzem a produção de anticorpos de classes ou isotipos diferentes (IgG, IgA, IgE). A *alteração do isotipo* é induzida por citocinas, incluindo IFN-γ e IL-4. As células T auxiliares também estimulam a produção de anticorpos com grande afinidade pelo antígeno. Esse processo, chamado *maturação da afinidade*, melhora a qualidade da resposta imunológica humoral. A mudança de isotipo e a maturação da afinidade ocorrem principalmente nos centros germinativos, que são formados por células B em proliferação, especialmente nas respostas a antígenos proteicos dependentes de células T auxiliares. Algumas células B ativadas migram para os folículos e formam os centros germinativos, que são os principais locais de alteração do isotipo e maturação da afinidade. As células T auxiliares que estimulam esses processos nos linfócitos B migram e residem nos centros germinais e são chamadas de *células T auxiliares foliculares* (T_{FH}).

A resposta imunológica humoral combate microrganismos de muitos modos (Fig. 6-12). Os anticorpos se ligam aos microrganismos e os impedem de infectar células, neutralizando os microrganismos. Anticorpos IgG revestem (*opsonizam*) os microrganismos e os tornam alvo da fagocitose, já que os fagócitos (neutrófilos e macrófagos) expressam receptores para as extremidades Fc da IgG. A IgM e a IgG ativam o sistema complemento pela via clássica, e os produtos do complemento promovem fagocitose e destruição de microrganismos. Alguns anticorpos apresentam papéis especiais em sítios anatômicos específicos. A IgA é secretada pelo epitélio das mucosas e neutraliza microrganismos na luz dos tratos respiratório e gastrointestinal (e outras mucosas). A IgG é transportada ativamente através da placenta e protege o recém-nascido até que o sistema imunológico se torne maduro. A IgE e os eosinófilos colaboram para matar parasitas, principalmente através da liberação do conteúdo dos grânulos dos eosinófilos, que são tóxicos para os vermes. Como mencionado, as citocinas T_H2 estimulam a produção de IgE e ativam eosinófilos; desse modo, a resposta aos helmintos é orquestrada pelas células T_H2.

A maioria dos anticorpos IgG circulantes possui meias-vidas de, aproximadamente, 3 semanas. Alguns

plasmócitos secretores de anticorpos, especialmente os gerados nos centros germinativos, migram para a medula óssea e vivem por meses ou até anos produzindo anticorpos continuamente durante esse período.

Rebaixamento das Respostas Imunológicas e Memória Imunológica

A maioria dos linfócitos efetores induzidos por um patógeno infeccioso morre por apoptose depois que o microrganismo é eliminado, por conseguinte o sistema imune retorna ao seu estado de repouso. A ativação inicial dos linfócitos também gera *células de memória* com vida longa, as quais podem sobreviver por anos após a infecção. As células de memória são um conjunto expandido de linfócitos antígeno-específicos (mais numerosos do que as células naive específicas para um antígeno qualquer, que estão presentes antes do encontro com aquele antígeno) e elas respondem mais rapidamente e com maior eficácia quando reexpostas ao antígeno do que as células naive. É por isso que a geração de células de memória é um objetivo importante da vacinação.

Conceitos-chave

A Resposta Imunológica Normal: Células, Tecidos, Receptores, Mediadores e Visão Geral

- O sistema imunológico inato utiliza diversas famílias de receptores, especialmente os receptores *Toll-like*, para reconhecer moléculas presentes em vários tipos de microrganismos e produzidas por células lesadas.
- Linfócitos são os mediadores da imunidade adaptativa e as únicas células que produzem receptores para antígenos específicos e diferentes.
- Os linfócitos T (derivados do timo) expressam receptores de antígenos chamados receptores de células T (TCRs), que reconhecem fragmentos de peptídios de antígenos proteicos que são apresentados pelas moléculas do MHC na superfície das células apresentadoras de antígenos.
- Os linfócitos B (derivados da medula óssea) expressam anticorpos ligados à membrana que reconhecem uma grande variedade de antígenos. As células B são ativadas para tornarem-se plasmócitos, os quais secretam anticorpos.
- As células *natural killer* (NK) matam as células que estão infectadas por alguns microrganismos, ou estressadas e lesadas, sem que haja possibilidade de reparo. As células NK expressam receptores inibitórios que reconhecem moléculas do MHC que são normalmente expressas em células saudáveis e impedem que elas matem células normais.
- As células apresentadoras de antígenos (APCs) fagocitam microrganismos e outros antígenos, os transportam até os órgãos linfoides e os apresentam para o reconhecimento pelos linfócitos. As APCs mais eficientes são as células dendríticas, que residem no epitélio e na maioria dos tecidos.
- As células do sistema imunológico estão organizadas em tecidos, alguns dos quais são locais de produção de linfócitos maduros (os órgãos linfoides geradores, a medula óssea e o timo), e outros que são os locais das respostas imunológicas (os órgãos linfoides periféricos, incluindo os linfonodos, baço e tecidos linfoides associados à mucosa).
- A reação inicial aos microrganismos é mediada pelos mecanismos da imunidade inata, que estão prontos para responder aos microrganismos. Esses mecanismos incluem barreiras epiteliais, fagócitos, células NK e proteínas plasmáticas, como, por exemplo, as proteínas do sistema complemento. A reação da imunidade inata frequentemente se manifesta como inflamação. A imunidade inata, ao contrário da imunidade adaptativa, não possui boa especificidade antigênica nem memória.
- As reações de defesa da imunidade adaptativa se desenvolvem lentamente, mas são mais potentes e especializadas.
- Os microrganismos e outros antígenos estranhos são fagocitados pelas células dendríticas e transportados até os linfonodos, onde os antígenos são reconhecidos pelos linfócitos naive. Os linfócitos são ativados para proliferar e se diferenciar em células efetoras e de memória.
- A imunidade mediada por células é a reação dos linfócitos T, destinados a combater microrganismos associados a células (p. ex., microrganismos fagocitados e microrganismos no citoplasma de células infectadas). A imunidade humoral é mediada por anticorpos e é eficaz contra microrganismos extracelulares (na circulação e lumens das mucosas).

- As células T auxiliares CD4+ ajudam as células B a produzir anticorpos, ativam macrófagos para destruir os microrganismos ingeridos, estimulam o recrutamento dos leucócitos e regulam todas as respostas imunológicas aos antígenos proteicos. As funções das células T CD4+ são mediadas por proteínas secretadas, chamadas citocinas. Os linfócitos T citotóxicos CD8+ matam as células que expressam antígenos no citoplasma que são vistos como estranhos (p. ex., células infectadas por vírus e células tumorais) e também podem produzir citocinas.
- Os anticorpos secretados pelos plasmócitos neutralizam os microrganismos, bloqueiam a sua infectividade e promovem a fagocitose e a destruição dos patógenos. Os anticorpos também conferem imunidade passiva aos neonatos.

A breve descrição da imunologia básica apresentada aqui fornece fundamentação para o estudo das doenças do sistema imunológico. Nós abordaremos primeiro as reações imunológicas que causam dano, chamadas reações de *hipersensibilidade*, posteriormente as doenças causadas pela falha na tolerância aos autoantígenos, chamadas *doenças autoimunes*, e a rejeição aos transplantes. Isso será seguido pelas doenças causadas por um sistema imunológico defeituoso, chamadas *doenças da imunodeficiência*. Encerraremos com considerações sobre a *amiloidose*, uma doença que geralmente está associada a doenças imunológicas e inflamatórias.

Hipersensibilidade: Lesão Tecidual Imunologicamente Mediada

As reações imunológicas danosas, chamadas de *hipersensibilidade*, são a base da patologia associada às doenças imunológicas. Esse termo surgiu da ideia de que indivíduos que já foram expostos a um antígeno manifestam reações detectáveis àquele antígeno e são, portanto, ditos *sensibilizados*. A hipersensibilidade implica uma reação excessiva ou danosa a um antígeno. Há algumas características gerais importantes das doenças por hipersensibilidade.

- **As reações de hipersensibilidade podem ser desencadeadas por antígenos ambientais exógenos (microbianos e não microbianos) ou autoantígenos endógenos**. O homem vive em um ambiente repleto de substâncias capazes de suscitar respostas imunológicas. Os antígenos exógenos incluem os encontrados na poeira, no pólen, em alimentos, medicamentos, microrganismos e vários componentes químicos. As respostas imunológicas contra esses antígenos exógenos podem assumir várias formas, variando desde um desconforto insignificante, como o prurido na pele, até doenças potencialmente fatais, como a asma brônquica e a anafilaxia. Algumas das reações mais comuns aos antígenos ambientais formam o grupo de doenças conhecido como *alergia*. As respostas imunológicas contra antígenos da própria pessoa ou autólogos resultam nas *doenças autoimunes*.
- **A hipersensibilidade geralmente resulta de um desequilíbrio entre os mecanismos efetores das respostas imunológicas e os mecanismos de controle que servem normalmente para limitar tais respostas**. De fato, em muitas doenças por hipersensibilidade suspeita-se que a causa seja uma falha da regulação normal. Retornaremos a esse conceito quando estudarmos a autoimunidade.
- **O desenvolvimento de doenças por hipersensibilidade (tanto alérgicas quanto autoimunes) costuma associar-se à herança de genes de suscetibilidade específicos**. Os genes HLA e muitos genes não HLA têm sido implicados em diferentes doenças; exemplos específicos serão descritos no contexto das doenças.
- **Os mecanismos de lesão tecidual nas reações de hipersensibilidade são os mesmos que os mecanismos de defesa efetores contra patógenos infecciosos**. O problema na hipersensibilidade é o fato de que essas reações são mal controladas, excessivas ou mal direcionadas (p. ex., contra antígenos ambientais e autoantígenos normalmente inofensivos).

Classificação das Doenças por Hipersensibilidade

As doenças por hipersensibilidade podem ser classificadas com base no mecanismo imunológico que medeia a doença (Tabela 6-1). Essa classificação é importante para caracterizar a maneira pela qual a resposta imunológica causa lesão tecidual e doença e as manifestações patológicas e clínicas que as acompanham. No entanto,

reconhece-se cada vez mais que múltiplos mecanismos estão ativos em qualquer doença por hipersensibilidade. Os principais tipos de reações por hipersensibilidade são os seguintes:

Tabela 6-1

Mecanismos das Reações de Hipersensibilidade

Tipo	Mecanismos Imunológicos	Alterações Histopatológicas	Distúrbios Prototípicos
Hipersensibilidade imediata (tipo I)	Produção do anticorpo IgE → liberação imediata de aminas vasoativas e outros mediadores a partir de mastócitos; recrutamento de células inflamatórias posteriormente	Dilatação vascular, edema, contração do músculo liso, produção de muco, lesão tecidual, inflamação	Anafilaxias; alergias, asma brônquica (formas atópicas)
Hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II)	Produção de IgG, IgM → liga-se ao antígeno na célula ou tecido-alvo → fagocitose ou lise da célula-alvo por complemento ativado ou receptores Fc; recrutamento de leucócitos	Fagocitose e lise das células; inflamação; em algumas doenças, desarranjos funcionais sem dano celular ou tecidual	Anemia hemolítica autoimune; síndrome de Goodpasture
Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos (tipo III)	Deposição dos complexos antígeno-anticorpo → ativação do complemento → recrutamento de leucócitos por produtos do complemento e receptores Fc → liberação de enzimas e outras moléculas tóxicas	Inflamação, vasculite necrosante (necrose fibrinoide)	Lúpus eritematoso sistêmico; algumas formas de glomerulonefrite; doença do soro; reação de Arthus
Hipersensibilidade mediada por células (tipo IV)	Linfócitos T ativados → (1) liberação das citocinas, inflamação e ativação de macrófagos; (2) citotoxidade mediada por células T	Infiltrados celulares perivasculares; edema; formação de granuloma; destruição celular	Dermatite de contato; esclerose múltipla; diabetes tipo 1; tuberculose

Ig, Imunoglobulina.

- **Na hipersensibilidade imediata (hipersensibilidade tipo I), a lesão é causada por células T_H2, anticorpos IgE, mastócitos e outros leucócitos**. Os mastócitos liberam mediadores que agem nos vasos e no músculo liso e citocinas pró-inflamatórias que recrutam células inflamatórias.
- **Nos distúrbios mediados por anticorpos (hipersensibilidade tipo II), os anticorpos IgG e IgM secretados causam dano celular pela promoção da sua fagocitose ou lise e dano tecidual pela indução da inflamação**. Os anticorpos também interferem nas funções celulares e causam doença sem lesão tecidual.
- **Nos distúrbios mediados por imunocomplexos (hipersensibilidade tipo III), os anticorpos IgG e IgM ligam-se a antígenos, geralmente na circulação, e os complexos antígeno-anticorpo depositam-se nos tecidos e induzem inflamação**. Os leucócitos que são recrutados (neutrófilos e monócitos) produzem dano tecidual pela liberação de enzimas lisossômicas e geração de radicais livres tóxicos.
- **Nos distúrbios imunológicos mediados por células (hipersensibilidade tipo IV), linfócitos T sensibilizados (células T_H1, T_H17 e CTLs) são a causa da lesão tecidual**. As células T_H2 induzem lesões que fazem parte das reações de hipersensibilidade imediata e não são consideradas uma forma de hipersensibilidade tipo IV.

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Hipersensibilidade imediata ou do tipo I é uma reação imunológica rápida que ocorre em um indivíduo previamente sensibilizado, e que é impulsionada pela ligação de um antígeno ao anticorpo IgE na superfície dos mastócitos. Essas reações são frequentemente chamadas de *alergia* e os antígenos que as induzem são os *alérgenos*. A hipersensibilidade imediata pode ocorrer como um distúrbio sistêmico ou como uma reação local. A reação sistêmica ocorre mais frequentemente após a injeção de um antígeno em um indivíduo sensibilizado (p. ex., por um ferrão de abelha), mas também pode ocorrer após a ingestão de antígenos (p. ex., alérgenos do amendoim). Algumas vezes, em minutos, o paciente entra em estado de choque, que pode ser fatal. As reações locais são diversas e variam dependendo da porta de entrada do alérgeno. Elas podem assumir a forma de erupções cutâneas localizadas ou bolhas (alergia cutânea, urticária), descarga nasal e conjuntival (rinite e conjuntivite alérgicas), febre do feno, asma brônquica ou gastroenterite alérgica (alergia alimentar).

Muitas reações de hipersensibilidade tipo I localizadas têm duas fases bem definidas (Fig. 6-13). A *reação imediata* caracteriza-se por vasodilatação, extravasamento vascular e, dependendo da localização, espasmo muscular liso ou secreções glandulares. Essas alterações geralmente se tornam evidentes em minutos após a exposição a um alérgeno e tendem a retroceder em poucas horas. Em muitos casos (p. ex., rinite alérgica e asma

brônquica), estabelece-se uma segunda *reação de fase tardia,* 2 a 24 horas depois sem exposição adicional ao antígeno, e que pode durar vários dias. Essa reação de fase tardia se caracteriza por infiltração dos tecidos com eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monócitos e células T CD4+, bem como por destruição tecidual, tipicamente sob a forma de lesão celular epitelial da mucosa.

FIGURA 6-13 Fases das reações de hipersensibilidade imediata. **A**, Cinética das reações imediata e de fase tardia. A reação imediata vascular e do músculo liso ao alérgeno desenvolve-se minutos após o estímulo (exposição ao alérgeno em um indivíduo anteriormente sensibilizado) e a reação de fase tardia desenvolve-se entre 2 e 24 horas depois. A reação imediata **(B)** é caracterizada por vasodilatação, congestão e edema e a reação de fase tardia **(C)** é caracterizada por um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos, neutrófilos e células T. (Cortesia do Dr. Daniel Friend, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

A maioria das desordens por hipersensibilidade imediata é causada por respostas $T_{H}2$ excessivas e essas células possuem um papel fundamental por estimular a produção de IgE e promover a inflamação. Essas desordens mediadas por $T_{H}2$ apresentam uma sequência de eventos característica (Fig. 6-14), descrita a seguir.

FIGURA 6-14 Sequência de eventos na hipersensibilidade imediata (tipo I). As reações de hipersensibilidade imediata iniciam-se através da introdução de um alérgeno, que estimula as respostas de T_H2 e a produção de IgE em indivíduos geneticamente suscetíveis. A IgE liga-se aos receptores Fc (FcεRI) nos mastócitos, e a exposição subsequente ao alérgeno ativa os mastócitos que secretam os mediadores responsáveis pelas manifestações patológicas da hipersensibilidade imediata. Leia o texto para verificar as abreviações.

Ativação das Células T_H2 e Produção do Anticorpo IgE

O primeiro passo para a geração das células T_H2 é a apresentação do antígeno às células T auxiliares CD4+ naive, provavelmente por células dendríticas que capturam o antígeno do seu local de entrada. Por motivos que ainda não são compreendidos, apenas alguns antígenos ambientais geram fortes respostas T_H2 e, portanto, exercem a

função de alérgenos. Em resposta ao antígeno e a outros estímulos, incluindo citocinas como a IL-4 produzida no local, as células T diferenciam-se em células T_H2. As células T_H2 recém-criadas produzem uma série de citocinas como consequência do encontro com um antígeno; como mencionado, as citocinas sinalizadoras desse subgrupo são a IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 age nas células B estimulando a troca de classe para a IgE e promove o desenvolvimento de mais células T_H2. A IL-5 está envolvida no desenvolvimento e na ativação dos eosinófilos, os quais são importantes efetores da hipersensibilidade tipo I (ver adiante). A IL-3 aumenta a produção de IgE e age nas células epiteliais estimulando a secreção do muco. Além disso, as células T_H2 (bem como os mastócitos e as células epiteliais) produzem quimiocinas que atraem mais células T_H2, bem como outros leucócitos, para o local da reação.

Sensibilização e Ativação dos Mastócitos

Como os mastócitos são fundamentais para o desenvolvimento da hipersensibilidade imediata, primeiramente nós vamos rever algumas de suas características mais relevantes. *Mastócitos* são células derivadas da medula óssea que estão amplamente distribuídas nos tecidos. São abundantes perto dos vasos sanguíneos e nervos e em tecidos subepiteliais, o que explica porque as reações de hipersensibilidade imediata locais costumam ocorrer nessas áreas. Os mastócitos têm grânulos citoplasmáticos ligados à membrana que contêm vários mediadores biologicamente ativos, descritos posteriormente. Os grânulos também contêm proteoglicanas ácidas que se ligam a corantes básicos, como o azul de toluidina. (*Mast*, em alemão, refere-se à engorda de animais, e o nome dessas células vem da crença errônea de que seus grânulos alimentariam o tecido onde essas células estão localizadas.) Como será detalhado a seguir, os mastócitos (e sua contraparte circulante, os basófilos) são ativados por ligação cruzada de alta afinidade a receptores Fc da IgE; além disso, os mastócitos também podem ser ativados por vários outros estímulos, como os componentes do complemento C5a e C3a (chamados *anafilatoxinas* porque desencadeiam reações que simulam a anafilaxia), que atuam através da ligação a receptores na membrana dos mastócitos. Outros secretagogos dos mastócitos incluem algumas quimiocinas (p. ex., IL-8), fármacos como a codeína e a morfina, adenosina, melitina (presente no veneno das abelhas) e estímulos físicos (p. ex., calor, frio, luz do sol). Os basófilos são semelhantes aos mastócitos em muitos aspectos, incluindo a presença de receptores Fc da IgE na superfície celular e grânulos citoplasmáticos. Ao contrário dos mastócitos, porém, os basófilos não estão normalmente presentes nos tecidos, mas circulam no sangue em número extremamente pequeno. Como os outros granulócitos, os basófilos podem ser recrutados para os locais de inflamação.

Os mastócitos e basófilos expressam um receptor de alta afinidade, chamado FcεRI, que é específico para a porção Fc da IgE e, portanto, liga-se avidamente aos anticorpos IgE. Mastócitos revestidos por IgE são ditos *sensibilizados,* pois são sensíveis ao encontro subsequente com o antígeno específico. **Quando um mastócito carregado com anticorpos IgE previamente produzidos em resposta a um antígeno é exposto ao mesmo antígeno, a célula é ativada, resultando na liberação de um arsenal de mediadores potentes responsáveis pelos aspectos clínicos das reações de hipersensibilidade imediata**. Na primeira etapa da sequência da ativação dos mastócitos, o antígeno liga-se aos anticorpos IgE previamente fixados aos mastócitos. Antígenos multivalentes ligam-se e fazem ligação cruzada com anticorpos IgE adjacentes. Os receptores Fcε subjacentes são reunidos, o que ativa as vias de transdução de sinal a partir da porção citoplasmática dos receptores. Esses sinais resultam na produção dos mediadores que são responsáveis pelos sintomas iniciais, algumas vezes explosivos, da hipersensibilidade imediata e também colocam em ação os eventos que levam à reação de fase tardia.

Mediadores da Hipersensibilidade Imediata

A ativação dos mastócitos leva à degranulação, com a descarga de mediadores pré-formados (primários) que estão armazenados nos grânulos, e à síntese e liberação de mediadores secundários, incluindo produtos lipídicos e citocinas (Fig. 6-15).

FIGURA 6-15 Mediadores de mastócitos. Como consequência da sua ativação, os mastócitos liberam várias classes de mediadores responsáveis pelas reações imediata e de fase tardia. PAF, Fator de ativação plaquetária.

Mediadores Pré-formados

Os mediadores contidos nos grânulos dos mastócitos são os primeiros a serem liberados e podem ser divididos em três categorias:

- *Aminas vasoativas*. A amina derivada dos mastócitos mais importante é a *histamina* (Cap. 3). A histamina causa intensa contração de músculo liso e aumento da permeabilidade vascular e da secreção de muco pelas glândulas nasais, brônquicas e gástricas.
- *Enzimas*. Estão contidas na matriz dos grânulos e incluem proteases neutras (quimase, triptase) e várias hidrolases ácidas. As enzimas causam dano tecidual e levam à produção de cininas e de componentes do complemento ativados (p. ex., C3a), através da atuação sobre suas proteínas precursoras.

- *Proteoglicanas*. Estas incluem a heparina, anticoagulante bem conhecido, e o sulfato de condroitina. As proteoglicanas servem para empacotar e armazenar as aminas nos grânulos.

Mediadores Lipídicos

Os principais *mediadores lipídicos* são os produtos derivados do ácido araquidônico (Cap. 3). Reações nas membranas dos mastócitos resultam na ativação da fosfolipase A_2, uma enzima que converte os fosfolipídios da membrana em *ácido araquidônico*. Esse é o composto original a partir do qual são produzidos os leucotrienos e as prostaglandinas pelas vias da 5-lipoxigenase e ciclo-oxigenase, respectivamente.

- *Leucotrienos*. Os leucotrienos C_4 e D_4 são os agentes vasoativos e espasmódicos conhecidos mais potentes. Com base na molaridade, eles são vários milhares de vezes mais ativos do que a histamina no aumento da permeabilidade vascular e na promoção da contração da musculatura lisa brônquica. O leucotrieno B_4 é altamente quimiotático para neutrófilos, eosinófilos e monócitos.
- *Prostaglandina D_2*. Esse é o mediador mais abundante produzido nos mastócitos pela via da ciclo-oxigenase. Ela causa intenso broncospasmo, bem como aumento da secreção de muco.
- *Fator ativador de plaquetas (PAF)*. O PAF (Cap. 3) é um mediador lipídico produzido por algumas populações de mastócitos, mas não é derivado do ácido araquidônico. Ele causa agregação plaquetária, liberação de histamina, broncospasmo, aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação. Seu papel nas reações de hipersensibilidade imediata não está bem estabelecido.

Citocinas

Os mastócitos são fonte de muitas citocinas, as quais desempenham um papel importante em vários estágios das reações de hipersensibilidade imediata. As citocinas incluem: TNF, IL-1 e quimiocinas, que promovem o recrutamento de leucócitos (típico da reação de fase tardia); IL-4, que amplifica a resposta T_H2, e muitas outras. As células inflamatórias recrutadas pelo TNF e quimiocinas derivados dos mastócitos são fontes adicionais de citocinas e fatores liberadores de histamina que causam degranulação de mastócitos adicional.

Esses mediadores são responsáveis pelas manifestações das reações de hipersensibilidade imediata. Alguns, como a histamina e os leucotrienos, são liberados rapidamente a partir de mastócitos sensibilizados e são responsáveis pelas reações imediatas intensas, caracterizadas por edema, secreção de muco e espasmo da musculatura lisa; outros, exemplificados pelas citocinas, incluindo as quimiocinas, preparam o ambiente para a resposta de fase tardia recrutando leucócitos adicionais. Essas células inflamatórias não somente liberam novas ondas de mediadores (incluindo citocinas), mas também causam lesão em células epiteliais. As próprias células epiteliais não são espectadoras passivas nesta reação; elas também podem produzir mediadores solúveis, como as quimiocinas.

Reação de Fase Tardia

Na reação de fase tardia, os leucócitos são recrutados para ampliar e sustentar a resposta inflamatória sem exposição adicional ao antígeno desencadeante. *Eosinófilos* geralmente são uma população de leucócitos abundante nessas reações (Fig. 6-13*C*). Eles são recrutados para locais de hipersensibilidade imediata através das quimiocinas, como a eotaxina e outras que são produzidas por células epiteliais, células T_H2 e mastócitos. A IL-5 do T_H2 é a citocina ativadora de eosinófilos conhecida mais potente. Como consequência da sua ativação, os eosinófilos liberam enzimas proteolíticas, bem como duas proteínas únicas chamadas proteína básica principal e proteína catiônica do eosinófilo, que danificam os tecidos. Atualmente acredita-se que a reação de fase tardia seja a principal causa dos sintomas em alguns distúrbios de hipersensibilidade tipo I, como a asma alérgica. Portanto, o tratamento dessas doenças requer o uso de medicamentos anti-inflamatórios de amplo espectro, como esteroides, em vez de medicamentos anti-histamínicos, que são benéficos na reação imediata, como a que ocorre na rinite alérgica (febre do feno).

Desenvolvimento de Alergias

A suscetibilidade a reações de hipersensibilidade imediata é geneticamente determinada. Uma predisposição aumentada para o desenvolvimento das reações de hipersensibilidade imediata é chamada de

atopia. Os indivíduos atópicos tendem a ter níveis séricos de IgE mais elevados e mais células T_H2 produtoras de IL-4 que a população geral. Uma história familiar positiva de alergia é encontrada em 50% dos indivíduos atópicos. A base da predisposição familiar não está clara, mas estudos em pacientes com asma revelam sua ligação a polimorfismos em diversos genes. Alguns desses genes estão localizados na região 5q31 do cromossomo; eles incluem genes codificadores das citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e GM-CSF. Esse *locus* tem atraído grande atenção em razão dos papéis conhecidos de muitas dessas citocinas na reação alérgica, mas ainda não se sabe como os polimorfismos associados à doença influenciam no desenvolvimento de alergias. Também se observou ligação com o 6p, próximo ao complexo do HLA, sugerindo que a herança de certos alelos do HLA permite a reatividade a certos alérgenos.

Os **fatores ambientais** também são importantes no desenvolvimento de doenças alérgicas. A exposição a poluentes ambientais, que é comum nas sociedades industrializadas, é um fator predisponente importante para a alergia. De fato, sabe-se que os cães e gatos se afastaram dos seres humanos há cerca de 95 milhões de anos e os chimpanzés apenas há cerca de 4-5 milhões de anos, sugerindo que os chimpanzés compartilham mais genes conosco do que os cães e gatos. No entanto, os cães e gatos que vivem no mesmo ambiente que os seres humanos desenvolvem alergias e os chimpanzés, não. Essa observação simples sugere que os fatores ambientais são mais importantes no desenvolvimento de doença alérgica do que a genética. As infecções virais das vias aéreas são gatilhos importantes para a asma brônquica, uma doença alérgica que afeta os pulmões (Cap. 15). Infecções bacterianas da pele estão fortemente associadas com a dermatite atópica.

Estima-se que 20% e 30% das reações de hipersensibilidade imediata sejam desencadeadas por estímulos não antigênicos como extremos de temperatura e o exercício e não envolvam células T_H2 ou IgE; tais reações são, por vezes, chamadas de *alergia não atópica*. Acredita-se que, nesses casos, os mastócitos sejam anormalmente sensíveis à ativação por vários estímulos não imunes.

A incidência de muitas doenças alérgicas está aumentando nos países desenvolvidos e parece estar relacionada com a diminuição das infecções durante os primeiros anos de vida. Essas observações nos levam a uma ideia, às vezes chamada de *hipótese da higiene*, de que a exposição a antígenos microbianos no início da infância e mesmo na fase pré- natal educa o sistema imunológico, de forma que as respostas patológicas subsequentes contra alérgenos ambientais comuns sejam evitadas. Dessa forma, o excesso de higiene na infância aumenta as alergias mais tarde na vida. Essa hipótese, contudo, é difícil de ser comprovada, e os mecanismos subjacentes não estão definidos.

Com essa consideração dos mecanismos básicos da hipersensibilidade tipo I, voltamo-nos para alguns exemplos clinicamente importantes de doenças mediadas por IgE. Essas reações podem resultar em um amplo espectro de lesões e manifestações clínicas (Tabela 6-2).

Tabela 6-2

Exemplos de Distúrbios Causados pela Hipersensibilidade Imediata

Síndrome Clínica	Manifestações Clínicas e Patológicas
Anafilaxia (pode ser causada por fármacos, picada de abelha, alimentos)	Queda da pressão sanguínea (choque) causada pela dilatação vascular; obstrução das vias aéreas devido a um edema na laringe
Asma brônquica	Obstrução das vias aéreas causada pela hiperatividade do músculo liso brônquico; inflamação e lesão tecidual causadas pela reação de fase tardia
Rinite alérgica, sinusite (febre do feno)	Aumento da secreção de muco; inflamação das vias aéreas superiores, seios
Alergias alimentares	Aumento do peristaltismo devido à contração dos músculos intestinais

Anafilaxia Sistêmica

A anafilaxia sistêmica caracteriza-se por choque vascular, edema generalizado e dificuldade de respiração. Ela ocorre em indivíduos sensibilizados no ambiente hospitalar após a administração de proteínas estranhas (p. ex., antissoro), hormônios, enzimas, polissacarídeos e medicamentos (p. ex., o antibiótico penicilina), ou na comunidade após a exposição a alérgenos alimentares (p. ex., amendoins e crustáceos) ou a toxinas de insetos (p. ex., as encontradas no veneno da abelha). Doses extremamente pequenas de antígenos podem desencadear a anafilaxia, por exemplo, as diminutas quantidades utilizadas no teste cutâneo para várias formas de alergia. Em razão do risco de reações alérgicas graves a quantidades muito pequenas de amendoim, as agências dos EUA

estão considerando a proibição de lanches com amendoim servidos nas instalações restritas dos aviões comerciais. minutos após a exposição aparecem o prurido, a urticária e o eritema cutâneo, seguidos por uma contração importante dos bronquíolos respiratórios e dificuldade respiratória. O edema laríngeo resulta em rouquidão e compromete a respiração. Seguem-se vômitos, cólicas abdominais, diarreia e obstrução laríngea, o paciente evolui para o choque e pode morrer dentro de 1 hora. O risco de anafilaxia deve ser mantido em mente quando certos agentes terapêuticos são administrados. Embora os pacientes de risco sejam geralmente identificados pelo antecedente de alguma forma de alergia, a ausência de tal história não afasta a possibilidade de uma reação anafilática.

Reações de Hipersensibilidade Imediata Localizadas

Cerca de 10% a 20% da população sofre de alergias envolvendo reações localizadas a alérgenos ambientais comuns, como o pólen, pelos de animais, poeira doméstica, alimentos e similares. Doenças específicas incluem urticária, rinite alérgica (febre do feno), asma brônquica e alergias a alimentos; estas serão discutidas em outra parte do texto.

Conceitos-chave

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

- São também chamadas de reações alérgicas, ou alergias.
- São induzidas por antígenos ambientais (alérgenos) que estimulam fortes respostas de T_H2 e produção de IgE em indivíduos geneticamente suscetíveis.
- A IgE reveste os mastócitos através da ligação aos receptores Fcε; a reexposição ao alérgeno resulta na ligação cruzada de IgE e FcεRI, ativação dos mastócitos e liberação de mediadores.
- Os principais mediadores são a histamina, as proteases e outros conteúdos dos grânulos, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas.
- Os mediadores são responsáveis pelas reações imediatas vasculares e do músculo liso e pela reação de fase tardia (inflamação).
- As manifestações clínicas podem ser locais ou sistêmicas e variam desde uma rinite leve até a anafilaxia fatal.

Hipersensibilidade Mediada por Anticorpos (Tipo II)

Os anticorpos que reagem com os antígenos presentes nas superfícies da célula ou na matriz extracelular causam doenças ao destruir essas células, desencadear inflamação ou interferir nas suas funções normais. Os anticorpos são específicos para antígenos da célula normal ou do tecido (*autoanticorpos*) ou para antígenos exógenos, como proteínas químicas ou microbianas, as quais se ligam à superfície celular ou matriz do tecido. Os mecanismos dependentes de anticorpos que causam lesão tecidual e doença estão ilustrados na Figura 6-16 e são descritos a seguir. Essas reações são a causa de diversas doenças importantes (Tabela 6-3).

Tabela 6-3

Exemplos de Doenças Mediadas por Anticorpos (Hipersensibilidade Tipo II)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos da Doença	Manifestações Clinicopatológicas
Anemia hemolítica autoimune	Proteínas das membranas dos eritrócitos (antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonização e fagocitose dos eritrócitos	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Proteínas da membrana das plaquetas (GpIIb: integrina IIIa)	Opsonização e fagocitose das plaquetas	Hemorragia
Pênfigo vulgar	Proteínas das junções intercelulares das células epidérmicas (caderina epidérmica)	Ativação das proteases mediada por anticorpos, rompimento das adesões intercelulares	Vesículas na pele (bolhas)
Vasculite causada por ANCA	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos, provavelmente liberadas por neutrófilos ativados	Degranulação de neutrófilos e inflamação	Vasculite
Síndrome de Goodpasture	Proteína não-colagenosa nas membranas basais dos glomérulos renais e alvéolos pulmonares	Inflamação mediada pelo complemento e receptor Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Febre reumática aguda	Antígeno da parede celular dos estreptococos; os anticorpos fazem reação cruzada com antígeno do miocárdio	Inflamação, ativação dos macrófagos	Miocardite, artrite
Miastenia grave	Receptor da acetilcolina	Anticorpo inibe a ligação da acetilcolina, reduzindo a modulação dos receptores	Fraqueza muscular, paralisia
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor de TSH	Estimulação dos receptores TSH mediada por anticorpos	Hipertireoidismo
Diabetes resistente à insulina	Receptor de insulina	Anticorpo inibe a ligação da insulina	Hiperglicemia, cetoacidose
Anemia perniciosa	Fator intrínseco das células parietais gástricas	Neutralização do fator intrínseco, queda da absorção da vitamina B_{12}	Eritropoiese anormal, anemia

ANCA, Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; TSH, hormônio estimulador da tireoide.

FIGURA 6-16 Mecanismos da lesão mediada por anticorpos. **A**, Opsonização das células por anticorpos e componentes do complemento e ingestão pelos fagócitos. **B**, Inflamação induzida pela ligação de anticorpos aos receptores Fc dos leucócitos e pelos produtos de degradação do complemento. **C**, Anticorpos antirreceptor prejudicam a função normal dos receptores. Nesses exemplos os anticorpos contra o receptor da acetilcolina (ACh) prejudicam a transmissão neuromuscular na miastenia grave e os anticorpos contra o receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSH) ativam as células da tireoide na doença de Graves.

Opsonização e Fagocitose

A fagocitose é amplamente responsável pela depleção das células revestidas por anticorpos. As células opsonizadas pelos anticorpos IgG são reconhecidas por receptores Fc dos fagócitos, que são específicos para as porções Fc de algumas subclasses de IgG. Além disso, quando anticorpos IgM ou IgG são depositados nas superfícies das células, eles ativam o sistema complemento pela via clássica. A ativação do complemento gera subprodutos, principalmente C3b e C4b, que são depositados nas superfícies das células e são reconhecidos por fagócitos que expressam receptores para essas proteínas. O resultado é a fagocitose das células opsonizadas e sua destruição (Fig. 6-16*A*). A ativação do complemento nas células também leva à formação do complexo de ataque à membrana, que desfaz a integridade da membrana através da "abertura de orifícios" na bicamada lipídica, causando assim a lise osmótica das células. Esse mecanismo de morte provavelmente é eficaz apenas nas células que têm parede celular fina, como a bactéria *Neisseria*.

A destruição de células mediada por anticorpos pode ocorrer por outro processo chamado *citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC, do inglês, antibody-dependent cellular cytotoxicity)*. Células que são revestidas com o anticorpo IgG são mortas por uma variedade de células efetoras, principalmente células NK e macrófagos,

que se ligam ao alvo por seus receptores para o fragmento Fc da IgG, e a lise celular prossegue sem fagocitose. A contribuição da ADCC para as doenças por hipersensibilidade comuns é incerta.

Clinicamente, a destruição celular mediada por anticorpos e a fagocitose ocorrem nas seguintes situações: (1) reações transfusionais, nas quais as células de um doador incompatível reagem contra e são opsonizadas pelos anticorpos pré-formados do hospedeiro (Cap. 14); (2) doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal), na qual há uma diferença antigênica entre a mãe e o feto e anticorpos IgG antieritrócitos da mãe atravessam a placenta e causam destruição das hemácias fetais (Cap. 10); (3) anemia hemolítica autoimune, agranulocitose e trombocitopenia, nas quais indivíduos produzem anticorpos contra suas próprias células sanguíneas, que são então destruídas (Cap. 14); e (4) certas reações a fármacos, nas quais o medicamento atua como um "hapteno", fixando-se às proteínas das membranas plasmáticas de hemácias, e anticorpos contra o complexo fármaco-proteína são produzidos.

Inflamação

Quando anticorpos se depositam em determinados tecidos, como as membranas basais e a matriz extracelular, o dano resultante deve-se à inflamação. Os anticorpos depositados ativam o complemento, gerando subprodutos, incluindo agentes quimiotáticos (principalmente C5a) que direcionam a migração de leucócitos polimorfonucleares e monócitos e anafilatoxinas (C3a e C5a), que aumentam a permeabilidade vascular (Fig. 6-16*B*). Os leucócitos são ativados pelo envolvimento de seus receptores C3b e Fc. Isso resulta na produção de outras substâncias que lesam os tecidos, como enzimas lisossômicas, incluindo proteases capazes de digerir a membrana basal, colágeno, elastina e cartilagem, e espécies reativas de oxigênio.

A inflamação mediada por anticorpos é o mecanismo responsável por dano tecidual em algumas formas de *glomerulonefrite*, *rejeição vascular* em enxertos de órgãos e outras doenças (Tabela 6-3).

Disfunção Celular

Em alguns casos, anticorpos direcionados contra receptores da superfície celular comprometem ou desregulam a função sem causar dano celular ou inflamação (Fig. 6-16C). Por exemplo, na *miastenia grave*, anticorpos reagem com receptores de acetilcolina nas placas motoras terminais dos músculos esqueléticos, bloqueiam a transmissão neuromuscular e, como consequência, causam fraqueza muscular. O oposto (i.e., estimulação da função celular mediada por anticorpos) é a base da *doença de Graves*. Nessa doença, anticorpos contra o receptor do hormônio tireoestimulante nas células epiteliais da tireoide estimulam as células, resultando em hipertireoidismo.

Hipersensibilidade Mediada por Imunocomplexos (Tipo III)

Complexos antígeno-anticorpo produzem dano tecidual principalmente por desencadearem inflamação nos locais de deposição. A reação patológica geralmente é iniciada quando o antígeno se combina com o anticorpo na circulação, criando complexos imunes que tipicamente se depositam nas paredes dos vasos. Menos frequentemente, os complexos são formados em locais onde o antígeno foi anteriormente "plantado" (chamados de imunocomplexos *in situ*). Os antígenos que formam os imunocomplexos podem ser *exógenos*, como uma proteína estranha injetada ou produzida por um microrganismo infeccioso, ou *endógenos*, se o indivíduo produz anticorpos contra autoantígenos (autoimunidade). Exemplos de distúrbios por imunocomplexos e os antígenos envolvidos estão listados na Tabela 6-4. Doenças mediadas por imunocomplexos tendem a ser *sistêmicas*, mas envolvem preferencialmente os rins (glomerulonefrite), as articulações (artrite) e os pequenos vasos sanguíneos (vasculite), locais comuns de depósito de imunocomplexos.

Tabela 6-4

Exemplos de Doenças Mediadas por Imunocomplexos

Doença	Antígeno Envolvido	Manifestações Clinicopatológicas
Lúpus eritematoso sistêmico	Antígenos nucleares (circulantes ou "plantados" nos rins)	Nefrite, lesões cutâneas, artrite, outras
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) da parede celular do estreptococo; pode(m) ser "plantado(s)" na membrana basal glomerular	Nefrite
Poliarterite nodosa	Antígenos do vírus da hepatite B em alguns casos	Vasculite sistêmica
Artrite reativa	Antígenos bacterianos (p. ex., *Yersinia*)	Artrite aguda
Doença do soro	Várias proteínas, p. ex., a proteína do soro estranha (globulina antitimócito de cavalo)	Artrite, vasculite, nefrite
Reação de Arthus (experimental)	Várias proteínas estranhas	Vasculite cutânea

Doença por Imunocomplexos Sistêmica

A doença do soro aguda é o protótipo da doença sistêmica por imunocomplexos; já foi uma sequela frequente da administração de grandes quantidades de soro estranho (p. ex., soro de cavalos imunizados usado para proteção contra difteria). Atualmente, a doença é rara e geralmente vista em indivíduos que recebem anticorpos de outros indivíduos ou espécies. Ainda assim, este é um modelo informativo que nos ensinou muito sobre os distúrbios sistêmicos por imunocomplexos.

A patogenia da doença sistêmica por imunocomplexos pode ser dividida em três fases (Fig. 6-17):

FIGURA 6-17 Doença por imunocomplexo. As fases sequenciais da indução das doenças mediadas por imunocomplexos sistêmicos (hipersensibilidade do tipo III).

1. **Formação de imunocomplexos**. A introdução de um antígeno proteico desencadeia uma resposta imunológica que resulta na formação de anticorpos, tipicamente cerca de 1 semana depois da injeção da proteína. Esses anticorpos são secretados no sangue, onde reagem com o antígeno ainda presente na circulação e formam complexos antígeno-anticorpo.
2. **Deposição de imunocomplexos**. Na fase seguinte, os complexos antígeno-anticorpo circulantes são depositados em vários tecidos. Os fatores que determinam se a formação de imunocomplexos resultará em deposição tecidual e doença não são bem compreendidos, mas as principais influências parecem ser as características dos complexos e as alterações vasculares locais. Em geral, os complexos de tamanho médio, formados com leve excedente de antígenos, são os mais patogênicos. Os órgãos nos quais o sangue é filtrado sob alta pressão para formar outros fluidos, como a urina e o fluido sinovial, são locais onde os imunocomplexos

tornam-se concentrados e tendem a se depositar; dessa forma, a doença por imunocomplexos frequentemente afeta glomérulos e articulações.

3. **Inflamação e lesão tecidual**. Uma vez que os imunocomplexos são depositados nos tecidos, eles iniciam uma reação inflamatória aguda. Durante essa fase (aproximadamente 10 dias após a administração do antígeno), surgem os aspectos clínicos, como febre, urticária, dores articulares (artralgias), aumento dos linfonodos e proteinúria. O dano tecidual é semelhante onde quer que os complexos se depositem. Os mecanismos de inflamação e lesão foram discutidos anteriormente, na discussão da lesão mediada por anticorpos. A lesão inflamatória resultante é denominada *vasculite* se ocorrer nos vasos sanguíneos; *glomerulonefrite* se ocorrer nos glomérulos renais; *artrite* se ocorrer nas articulações, e assim por diante.

Está claro que os anticorpos fixadores de complemento (p. ex., IgG e IgM) e os anticorpos que se ligam a receptores Fc dos leucócitos (algumas subclasses de IgG) induzem as lesões patológicas dos distúrbios por imunocomplexos. O papel do complemento na patogenia da lesão tecidual é sustentado pelas observações de que as proteínas do complemento são detectadas no local da lesão e, durante a fase ativa da doença, o consumo do complemento leva a uma diminuição dos níveis séricos de C3. De fato, os níveis de C3 no sangue podem, em alguns casos, ser usados para monitorar a atividade da doença.

Morfologia

A principal manifestação morfológica da lesão por imunocomplexos é a vasculite aguda, associada a necrose da parede do vaso e intenso infiltrado de neutrófilos. O tecido necrótico e os depósitos de imunocomplexos, complemento e proteínas plasmáticas aparecem como uma área eosinófila borrada de destruição tecidual, um aspecto denominado **necrose fibrinoide** (Fig. 2.15). Quando depositados no rim, os complexos podem ser vistos na microscopia de imunofluorescência como depósitos granulares de imunoglobulina e complemento e, na microscopia eletrônica, como depósitos eletrodensos ao longo da membrana basal glomerular (Figs. 6-31 e 6-32).

Se a doença resulta de uma única e grande exposição ao antígeno, como a *doença do soro aguda*, as lesões tendem a se resolver em decorrência do catabolismo dos imunocomplexos. Uma forma de *doença do soro crônica* decorre de exposição repetida ou prolongada a um antígeno. Isso ocorre em várias doenças, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), que está associado a respostas persistentes de anticorpos a autoantígenos. Em muitas doenças, as alterações morfológicas e outros achados sugerem deposição de imunocomplexos, mas não se conhecem os antígenos incitantes. Incluídas nessa categoria estão a glomerulonefrite membranosa e diversas vasculites.

Doença por Imunocomplexos Localizada (Reação de Arthus)

A *reação de Arthus* é uma área localizada de necrose tecidual decorrente de uma vasculite aguda por imunocomplexos, geralmente desencadeada na pele. A reação pode ser produzida experimentalmente por injeção intradérmica de antígeno em um animal previamente imunizado que possua anticorpos circulantes contra o antígeno. À medida que o antígeno se difunde na parede vascular, ele se liga ao anticorpo pré-formado e grandes imunocomplexos são formados localmente. Esses complexos precipitam-se nas paredes dos vasos, causam necrose fibrinoide, e a trombose superposta piora a lesão isquêmica.

Conceitos-chave

Patogenia das Doenças Causadas por Anticorpos e Imunocomplexos

- Anticorpos podem revestir (opsonizar) células com ou sem proteínas do complemento e tornar essas células um alvo para a fagocitose através de fagócitos (macrófagos), que expressam receptores para as extremidades Fc do IgG e para proteínas do complemento. O resultado é a depleção das células opsonizadas.
- Anticorpos e imunocomplexos podem se depositar em tecidos ou vasos sanguíneos e induzir uma reação inflamatória aguda através da ativação do complemento, com a liberação de produtos de degradação, ou pela

ligação aos receptores Fc dos leucócitos. A reação inflamatória causa lesão tecidual.

- Os anticorpos podem ligar-se a receptores de superfície celular ou outras moléculas essenciais e causar desarranjos funcionais (seja por inibição ou ativação desregulada) sem lesão celular.

Hipersensibilidade Mediada por Células T (Tipo IV)

O tipo de hipersensibilidade mediada por células é causado pela inflamação resultante de citocinas produzidas pelas células T CD4+ e pela morte celular por células T CD8+ (Fig. 6-18). A hipersensibilidade mediada por células T CD4+ induzida por autoantígenos e antígenos ambientais é a causa de muitas doenças inflamatórias crônicas, incluindo doenças autoimunes (Tabela 6-5). As células CD8+ também pode estar envolvidas em algumas dessas doenças autoimunes e podem ser as células efetoras dominantes em certas reações, especialmente aquelas após infecções virais.

Tabela 6-5

Doenças Mediadas por Células T

Doença	Especificidade das Células T Patogênicas	Principais Mecanismos de Lesão Tecidual	Manifestações Clinicopatológicas
Artrite reumatoide	Colágeno? Autoproteínas citrulinadas?	Inflamação mediada pelas citocinas de T_H17 (e T_H1?); papel dos anticorpos e imunocomplexos?	Artrite crônica com inflamação, destruição da cartilagem articular
Esclerose múltipla	Antígenos proteicos na mielina (p. ex., proteína mielínica básica)	Inflamação mediada pelas citocinas de T_H1 e T_H17, destruição da mielina pelos macrófagos ativados	Desmielinização no SNC com inflamação perivascular; paralisia
Diabetes melito tipo 1	Antígenos de células β das ilhotas pancreáticas (insulina, ácido glutâmico decarboxilase, outros)	Inflamação mediada por células T, destruição das células das ilhotas pelos CTLs	Insulite (inflamação crônica nas ilhotas), destruição das células β; diabetes
Doença inflamatória intestinal	Bactéricas entéricas; autoantígenos?	Inflamação mediada pelas citocinas de T_H1 e T_H17	Inflamação intestinal crônica, obstrução
Psoríase	Desconhecida	Inflamação mediada principalmente pelas citocinas T_H17	Placas destrutivas na pele
Sensibilidade de contato	Vários componentes químicos ambientais (p. ex., urushiol das heras venenosas ou carvalhos venenosos)	Inflamação mediada pelas citocinas de T_H1 (e T_H17?)	Necrose epidérmica, inflamação dérmica, causando erupção cutânea e bolhas

Exemplos de doenças mediadas por células T em humanos estão listados. Em muitos casos, a especificidade das células T e os mecanismos de lesão tecidual são inferidos com base na similaridade com modelos animais experimentais das doenças.

FIGURA 6-18 Mecanismos das reações de hipersensibilidade mediadas por células T (tipo IV). **A**, Células T_H1 CD4+ (e às vezes células T CD8+, não exibidas) respondem aos antígenos do tecido pela secreção de citocinas que estimulam a inflamação e ativam os fagócitos, resultando em lesão tecidual. Células T_H17 CD4+ contribuem para a inflamação ao recrutarem neutrófilos (e, em uma menor extensão, monócitos). **B**, Em algumas doenças, os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs) matam diretamente as células do tecido. APC, Célula apresentadora de antígenos.

Inflamação Mediada por Células T CD4+

Nas reações de hipersensibilidade mediadas por células T CD4+, citocinas produzidas pelas células T induzem a inflamação, que pode ser crônica e destrutiva. O protótipo da inflamação mediada por células T é a *hipersensibilidade do tipo retardado (DTH, do inglês delayed-type hypersensitivity)*, uma reação tecidual a antígenos fornecidos a indivíduos imunes. Nessa reação, um antígeno administrado na pele de um indivíduo previamente imunizado resulta em uma reação cutânea detectável dentro de 24 a 48 horas (daí o termo *retardado*, em contraste com a hipersensibilidade imediata). Tanto as células T_H1 quanto as T_H17 contribuem para doenças específicas de determinados órgãos, nas quais a inflamação é um aspecto importante da patologia. A reação inflamatória associada às células T_H1 é dominada por macrófagos ativados, e a desencadeada por células T_H17 têm um componente maior de neutrófilos.

As reações inflamatórias estimuladas pelas células T CD4+ são divididas em etapas sequenciais.

Ativação das Células T CD4+

Conforme descrito, as células T CD4+ naive reconhecem peptídios apresentados por células dendríticas e secretam IL-2, que funciona como fator de crescimento autócrino, estimulando a proliferação das células T responsivas ao antígeno. A diferenciação subsequente das células T estimuladas por antígenos para as células T_H1 ou T_H17 é dirigida pelas citocinas produzidas pelas APCs no momento da ativação das células T. Em algumas situações, as

APCs (células dendríticas e macrófagos) produzem IL-12, que induz a diferenciação das células T CD4+ para o subgrupo de T_H1. O IFN-γ produzido por essas células efetoras promove o desenvolvimento adicional de T_H1, amplificando a reação. Se as APCs produzem citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e um parente próximo da IL-12, chamada *IL-23*, elas estimulam a diferenciação das células T no subgrupo T_H17. Algumas das células efetoras diferenciadas entram na circulação e continuam no *pool* de memória de células T por longos períodos, algumas vezes anos.

Respostas das Células T Efetoras Diferenciadas

Como consequência da exposição repetida a um antígeno, as células T_H1 secretam citocinas, principalmente IFN-γ, que são responsáveis por muitas das manifestações da hipersensibilidade do tipo retardado. Os macrófagos ativados pelo IFN-γ ("classicamente ativados") estão alterados de vários modos: sua capacidade de fagocitar e de matar microrganismos está acentuadamente aumentada; eles expressam mais moléculas do MHC classe II na superfície, facilitando a apresentação dos antígenos; eles secretam TNF, IL-1 e quimiocinas, que promovem inflamação (Cap. 3); e eles produzem mais IL-12, amplificando assim a resposta de T_H1. Desse modo, os macrófagos ativados servem para eliminar o antígeno agressor; se a ativação for mantida, resultarão inflamação e lesão tecidual continuadas.

As células T_H17 ativadas secretam IL-17, IL-22, quimiocinas e várias outras citocinas. Coletivamente, essas citocinas recrutam neutrófilos e monócitos para a reação, promovendo inflamação. As células T_H17 também produzem IL-21, que amplifica a resposta de T_H17.

Exemplos Clínicos das Reações Inflamatórias Mediadas por Células T CD4+

O exemplo clássico de DTH é a *reação tuberculínica*, produzida pela injeção intradérmica do derivado proteico purificado (PPD, também chamado de tuberculina), um antígeno contendo proteína do bacilo da tuberculose. Em um indivíduo previamente sensibilizado, o eritema e o endurecimento do local aparecem em 8 a 12 horas, alcançam o pico em 24 a 72 horas e, daí em diante, involuem lentamente. Morfologicamente, a hipersensibilidade tipo retardada caracteriza-se pelo acúmulo de células mononucleares, principalmente células T CD4+ e macrófagos, em torno de vênulas, produzindo "um manguito" perivascular (Fig. 6-19). Nas lesões inteiramente desenvolvidas, as vênulas mostram acentuada hipertrofia endotelial, refletindo ativação endotelial mediada por citocinas.

FIGURA 6-19 Reação de hipersensibilidade tardia na pele. **A**, Acúmulo perivascular ("formação de manguito") de células inflamatórias mononucleares (linfócitos e macrófagos), associado ao edema dérmico e a deposição da fibrina. **B**, A coloração pela imunoperoxidase revela um infiltrado celular predominantemente perivascular que marca positivamente com os anticorpos anti-CD4. (Cortesia do Dr. Louis Picker, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Com certos antígenos persistentes ou não degradáveis, como os bacilos da tuberculose que colonizam os pulmões ou outros tecidos, o infiltrado é dominado por macrófagos ao longo de um período de 2 ou 3 semanas. Com a ativação sustentada, os macrófagos frequentemente passam por uma transformação morfológica para *células epitelioides*, células grandes semelhantes ao epitélio com citoplasma abundante. Um agregado microscópico de células epitelioides, geralmente circundado por um colar de linfócitos, é denominado *granuloma* (Fig. 6-20*A*). Esse padrão de inflamação, chamado de *inflamação granulomatosa* (Cap. 3), é tipicamente associado a intensa ativação de células T_H1 e produção de altos níveis de citocinas, como IFN-γ (Fig. 6-20*B*). Ele também pode ser causado por corpos estranhos indigeríveis que ativam macrófagos sem desencadear uma resposta imunológica adaptativa.

FIGURA 6-20 Inflamação granulomatosa. **A**, Um corte de um linfonodo mostra diversos granulomas, cada um constituído por um agregado de células epitelioides e circundados por linfócitos. O granuloma no centro exibe diversas células gigantes multinucleadas. **B**, Eventos que levam à formação dos granulomas nas reações de hipersensibilidade tipo IV, ilustrando o papel das citocinas T_H1. Em alguns granulomas (p. ex., na esquistossomose), as células T_H2 contribuem para as lesões. O papel das células T_H17 na formação do granuloma ainda não é conhecido. (**A**, Cortesia do Dr. Trace Worrell, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

A *dermatite de contato* é um exemplo comum de lesão tecidual decorrente de reações de DTH. Pode ser provocada pelo contato com o urushiol, o componente antigênico da hera venenosa ou do carvalho venenoso, e apresenta-se como uma dermatite vesicular. Acredita-se que, nessas reações, a química ambiental liga-se e modifica estruturalmente algumas autoproteínas, e os peptídios derivados dessas proteínas modificadas são reconhecidos pelas células T e induzem a reação. Produtos químicos também podem modificar as moléculas de

HLA, fazendo-as parecer estranhas às células T. O mesmo mecanismo é responsável pela maioria das *reações aos medicamentos*, que estão entre as reações imunológicas mais comuns em seres humanos. Nessas reações, o medicamento (frequentemente um produto químico reativo) altera as autoproteínas, incluindo moléculas de MHC, e os "neoantígenos" são reconhecidos como estranhos pelas células T, levando à produção de citocinas e inflamação. Estas frequentemente se manifestam como erupções cutâneas.

A inflamação mediada por células T CD4+ é a base da lesão tecidual em muitas doenças autoimunes específicas de alguns órgãos e sistêmicas, tais como a artrite reumatoide e a esclerose múltipla, bem como em doenças provavelmente causadas por reações descontroladas contra bactérias comensais, como a doença inflamatória intestinal (Tabela 6-5).

Citotoxicidade Mediada por Células T CD8+

Neste tipo de reação mediada por células T, os CTLs CD8+ matam células-alvo que expressam antígenos. A destruição tecidual pelos CTLs é um componente importante de algumas doenças mediadas por células T, como o diabetes tipo 1. Os CTLs direcionados contra antígenos de histocompatibilidade da superfície das células desempenham um importante papel na rejeição do enxerto, que será discutido posteriormente. Eles também desempenham um papel nas reações contra os vírus. Em uma célula infectada por vírus, peptídios virais são apresentados por moléculas do MHC classe I e o complexo é reconhecido pelo TCR dos linfócitos T CD8+. A morte das células infectadas leva à eliminação da infecção, mas em alguns casos é responsável pelo dano celular que acompanha a infecção (p. ex., na hepatite viral). Os antígenos associados a tumores também são apresentados na superfície celular, e os CTLs estão envolvidos na resposta do hospedeiro contra células transformadas (Cap. 7).

O principal mecanismo da morte dos alvos mediada por células T envolve *perforinas* e *granzimas*, mediadores pré-formados contidos nos grânulos do tipo lisossomo dos CTLs. Os CTLs que reconhecem as células-alvo secretam um complexo que consiste em perforina, granzimas e outras proteínas que entram nas células-alvo através da endocitose. No citoplasma das células-alvo, a perforina facilita a liberação das granzimas do complexo. As granzimas são proteases que clivam e ativam caspases, que induzem a apoptose das células-alvo (Cap. 2). Os CTLs ativados também expressam Fas ligante, uma molécula homóloga ao TNF que pode se ligar ao Fas expresso nas células-alvo e desencadear apoptose.

As células T CD8+ também produzem citocinas, especialmente IFN-γ, e estão envolvidas nas reações inflamatórias semelhantes à DTH, especialmente após infecções por vírus e exposição a alguns agentes sensibilizantes de contato.

Conceitos-chave

Mecanismos das Reações de Hipersensibilidade Mediadas por Células T

- Inflamação mediada por citocinas: As células T CD4+ são ativadas através da exposição a um antígeno proteico e se diferenciam nas células efetoras T_H1 e T_H17. A exposição subsequente ao antígeno resulta na secreção de citocinas. O IFN-γ ativa macrófagos para produzir substâncias que causam dano tecidual e promover a fibrose, e a IL-17 e outras citocinas recrutam leucócitos, promovendo, dessa forma, a inflamação.
- A reação inflamatória mediada por células T clássica é a hipersensibilidade do tipo retardado.
- Citotoxicidade mediada por células T: Os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs) específicos para um antígeno reconhecem as células que expressam o antígeno-alvo e matam essas células. As células T CD8+ também secretam IFN-γ.

Agora que nós descrevemos como o sistema imunológico pode causar dano tecidual, vamos para as doenças nas quais os mecanismos de controle normais falham. Os protótipos de tais doenças são os distúrbios autoimunes, que são o resultado da falha na tolerância aos autoantígenos.

Doenças Autoimunes

As reações imunológicas contra autoantígenos — *autoimunidade* — são uma causa importante de certas doenças no homem, estimando-se que afetem pelo menos 1% a 2% da população dos EUA. Um número cada vez maior de doenças tem sido atribuído à autoimunidade (Tabela 6-6). Deve-se notar, porém, que a simples presença de autoanticorpos não indica que exista uma doença autoimune. Autoanticorpos podem ser encontrados no soro de indivíduos aparentemente normais, especialmente em grupos de idade mais avançada. Além disso, autoanticorpos inócuos são por vezes produzidos após o dano aos tecidos e têm um papel fisiológico na remoção de produtos de degradação tecidual. Como então se define *autoimunidade patológica*? Idealmente, pelo menos três requisitos devem ser satisfeitos antes que um distúrbio seja categorizado como verdadeiramente causado pela autoimunidade: (1) a presença de uma reação imunológica específica para algum autoantígeno ou tecido próprio; (2) evidência de que tal reação não seja secundária a dano tecidual, mas seja de significância patogênica primária; e (3) ausência de outra causa bem definida para a doença. A semelhança com modelos experimentais de autoimunidade comprovada é também usada para sustentar esse mecanismo nas doenças humanas. Distúrbios nos quais a inflamação crônica é um componente proeminente são por vezes agrupados como *doenças inflamatórias imunomediadas*; estas são autoimunes, ou a resposta imunológica é direcionada contra microrganismos normalmente inofensivos, como as bactérias comensais do intestino.

Tabela 6-6

Doenças Autoimunes

Específicas do Órgão	Sistêmicas
Doenças Mediadas por Anticorpos	
Anemia hemolítica autoimune	Lúpus eritematoso sistêmico
Trombocitopenia autoimune	
Gastrite atrófica autoimune da anemia perniciosa	
Miastenia grave	
Doença de Graves	
Síndrome de Goodpasture	
Doenças Mediadas por Células T[*]	
Diabetes melito tipo 1	Artrite reumatoide
Esclerose múltipla	Esclerose sistêmica (esclerodermia)[†] Síndrome de Sjögren[†]
Doenças Postuladas como Autoimunes	
Doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa)[‡]	
Cirrose biliar primária[†]	Poliarterite nodosa[†]
Hepatite autoimune (ativa crônica)	Miopatias inflamatórias[†]

[*]O papel das células T foi demonstrado nesses distúrbios, mas anticorpos também podem estar envolvidos na lesão tecidual.

[†]Suspeita-se que haja uma base autoimune nesses distúrbios, mas as evidências não são fortes.

[‡]Esses distúrbios podem resultar de respostas imunológicas excessivas contra os microrganismos entéricos comensais, autoimunidade ou uma combinação das duas.

As manifestações clínicas das doenças autoimunes são extremamente variadas. De um lado, estão as afecções nas quais as respostas imunológicas são dirigidas contra um único órgão ou tecido, resultando em *doença específica de um órgão*, e do outro lado estão as doenças nas quais as reações autoimunes são contra antígenos muito difundidos, resultando em *doença sistêmica* ou *generalizada*. Exemplos de doenças autoimunes específicas

de um órgão são o diabetes melito tipo I, no qual as células T autorreativas e anticorpos são específicos para as células β das ilhotas pancreáticas, e a esclerose múltipla, na qual as células T autorreativas reagem contra a mielina do sistema nervoso central. O melhor exemplo de doença autoimune sistêmica é o LES, no qual diversos anticorpos contra o DNA, as plaquetas, as hemácias e os complexos proteína-fosfolipídios resultam em lesões que se estendem por todo o corpo. No meio do espectro incide a síndrome de Goodpasture, na qual anticorpos contra as membranas basais do pulmão e rim induzem lesões nestes órgãos.

É óbvio que a autoimunidade resulta da perda de autotolerância e então surge a pergunta de como isso acontece. Antes de procurarmos respostas para essa pergunta, vamos revisar os mecanismos de tolerância imunológica aos autoantígenos.

Tolerância Imunológica

A tolerância imunológica é o fenômeno de falta de responsividade a um antígeno devido à exposição dos linfócitos àquele antígeno. A *autotolerância* refere-se à falta de responsividade aos antígenos do próprio indivíduo e constitui a base da nossa capacidade de viver em harmonia com nossas células e tecidos. Como os receptores de antígeno dos linfócitos são gerados através da recombinação somática de genes de forma aleatória, os linfócitos com receptores capazes de reconhecer autoantígenos são constantemente gerados, e essas células precisam ser eliminadas ou desativadas assim que elas reconhecem os autoantígenos, para evitar que eles causem dano.

Os mecanismos de autotolerância são amplamente classificados em dois grupos: de tolerância central e de tolerância periférica (Fig. 6-21). Cada um desses será considerado brevemente.

FIGURA 6-21 Mecanismos da tolerância imunológica a autoantígenos. Os principais mecanismos da autotolerância central e periférica nas células T e B estão ilustrados. APC, Célula apresentadora de antígenos.

Tolerância Central

Neste processo, clones imaturos de linfócitos T e B autorreativos que reconhecem autoantígenos durante sua maturação nos órgãos linfoides centrais (ou geradores, o timo para as células T e a medula óssea para as células

B) são mortos ou se tornam inofensivos. Os mecanismos de tolerância central das células T e B mostram algumas semelhanças e diferenças.

- Nas células T em desenvolvimento, rearranjos somáticos aleatórios de genes geram diversos TCRs. Essa geração de TCR independente de antígenos produz muitos linfócitos que expressam receptores de alta afinidade para autoantígenos. Quando linfócitos imaturos encontram os antígenos no timo, muitas das células morrem por apoptose. Esse processo, chamado *seleção negativa* ou *deleção*, é responsável pela eliminação de linfócitos autorreativos do *pool* de células T. Uma ampla variedade de antígenos proteicos autólogos, incluindo os antígenos que se acreditava que fossem restritos aos tecidos periféricos, é processada e apresentada por células apresentadoras de antígenos tímicas em associação com moléculas do MHC próprias e pode, portanto, ser reconhecida por linfócitos T potencialmente autorreativos. Uma proteína chamada *AIRE* (reguladora autoimune) estimula a expressão de alguns autoantígenos "restritos aos tecidos periféricos" no timo, sendo assim essenciais para a deleção das células T imaturas específicas para esses antígenos. Mutações do gene *AIRE* são a causa de uma poliendocrinopatia autoimune (Cap. 24). Na linhagem de células T CD4+, algumas das células que reconhecem autoantígenos no timo não morrem, mas se desenvolvem até células T reguladoras (ver adiante).
- Quando células B em desenvolvimento reconhecem fortemente autoantígenos na medula óssea, muitas delas reativam a maquinaria de rearranjo genético dos receptores antigênicos e começam a expressar novos receptores antigênicos, não específicos para autoantígenos. Esse processo é chamado de *edição de receptor*; estima-se que entre um quarto a metade de todas as células B do corpo passou pela edição de receptor durante sua maturação. Se a edição de receptor não ocorrer, as células autorreativas sofrem apoptose, depurando linfócitos potencialmente perigosos do *pool* maduro.

A tolerância central, contudo, é imperfeita. Nem todos os autoantígenos estão presentes no timo, por isso as células T que portam receptores para tais autoantígenos escapam para a periferia. Há um "deslize" semelhante no sistema de células B. Os linfócitos autorreativos que escapam à seleção negativa podem infligir lesão tecidual, a menos que sejam eliminados ou silenciados nos tecidos periféricos.

Tolerância Periférica

Vários mecanismos silenciam células T e B potencialmente autorreativas nos tecidos periféricos; esses são mais bem definidos para as células T. Esses mecanismos incluem os seguintes:

- **Anergia. Linfócitos que reconhecem autoantígenos podem se tornar não responsivos funcionalmente, um fenômeno chamado de *anergia*.** Nós discutimos anteriormente que a ativação das células T específicas para um antígeno precisa de dois sinais: o reconhecimento do antígeno peptídico em associação com as moléculas de MHC próprias na superfície das APCs e um conjunto de sinais coestimuladores ("segundos sinais") das APCs. Esses segundos sinais são fornecidos por certas moléculas associadas às células T, como o CD28, que se ligam aos seus ligantes (os coestimuladores B7-1 e B7-2) nas APCs. Se o antígeno é apresentado às células T sem os níveis adequados de coestimuladores, as células tornam-se anérgicas. Devido às moléculas coestimuladoras não serem expressas ou o serem fracamente nas células dendríticas em repouso dos tecidos normais, o encontro entre células T autorreativas e seus autoantígenos específicos exibidos por essas células dendríticas leva à anergia. Diversos mecanismos de anergia das células T foram demonstrados em vários sistemas experimentais. Em um desses, que possui implicações clínicas, as células T que reconhecem autoantígenos recebem um sinal inibidor a partir de receptores que são estruturalmente homólogos ao CD28, mas exercem funções opostas. Dois desses receptores inibitórios são o CTLA-4, que (como o CD28) liga-se às moléculas B7, e o PD-1, que se liga a dois ligantes expressos em uma grande variedade de células. Como o CTLA-4 possui uma afinidade maior para as moléculas B7 do que o CD28, o CTLA-4 é preferencialmente ocupado quando os níveis de B7 estão baixos, como quando as APCs estão apresentando autoantígenos. Por outro lado, produtos microbianos provocam reações imunológicas inatas, durante as quais os níveis de B7 nas APCs aumentam e o receptor de baixa afinidade CD28 é mais ocupado. Desse modo, as afinidades dos receptores de ativação e inibitórios e o nível de expressão de B7 determinam o resultado do reconhecimento de antígenos pelas células T. A importância desses mecanismos inibitórios foi estabelecida pela verificação de que camundongos nos quais o gene que codifica CTLA-4 ou PD-1 é suprimido desenvolvem doenças autoimunes. Além disso, polimorfismos no gene CTLA4 associam-se a algumas doenças endócrinas autoimunes nos seres humanos. É interessante observar que alguns tumores e vírus usam as mesmas vias de regulação imunológica

para fugir do ataque do sistema imunológico. Essa compreensão resultou no desenvolvimento de anticorpos que bloqueiam CTLA-4 e PD-1 para a imunoterapia do tumor – ao remover os freios na resposta imunológica, esses anticorpos promovem respostas contra os tumores.

A anergia também afeta células B maduras nos tecidos periféricos. Acredita-se que se as células B encontrarem autoantígenos nos tecidos periféricos, especialmente na ausência de células T auxiliares específicas, as células B se tornarão incapazes de responder a uma subsequente estimulação antigênica e serão excluídas dos folículos linfoides, resultando na sua morte. Os linfócitos B também expressam receptores inibitórios que desempenham um papel na limitação de sua ativação e prevenção de respostas a autoantígenos.

- **Supressão por células T reguladoras. Uma população de células T chamada de *células T reguladoras* funciona para evitar reações imunológicas contra autoantígenos**. As células T reguladoras desenvolvem-se principalmente no timo como resultado do reconhecimento de autoantígenos (Fig. 6-21), mas elas também são induzidas nos tecidos linfoides periféricos. As células T reguladoras mais bem definidas são as células CD4+ que expressam altos níveis de CD25, a cadeia α do receptor de IL-2, e um fator de transcrição da família forkhead chamado FOXP3. Tanto a IL-2 quanto o FOXP3 são necessários para o desenvolvimento e a manutenção das células T reguladoras CD4+ funcionais. Mutações no *FOXP3* resultam em autoimunidade grave em homens e camundongos; em humanos, essas mutações são a causa de uma doença autoimune sistêmica chamada *IPEX* (um acrônimo em inglês para *i*mmune dysregulation, *p*olyendocrinopathy, *e*nteropathy, *X*-linked — desregulação *i*munológica, *p*oliendocrinopatia, *e*nteropatia, ligada ao *X*). Em camundongos, a supressão do gene que codifica IL-2 ou da cadeia α ou β do receptor de IL-2 também resulta em autoimunidade em múltiplos órgãos, porque a IL-2 é essencial para a manutenção das células T reguladoras. Recentes estudos de associação ampla do genoma revelaram que os polimorfismos no gene *CD25* estão associados à esclerose múltipla e a outras doenças autoimunes, levantando a possibilidade de um defeito nas células T reguladoras contribuir para essas doenças. Os mecanismos pelos quais as células T reguladoras suprimem as respostas imunológicas não estão completamente definidos, mas a sua atividade inibitória pode ser mediada, em parte, pela secreção de citocinas imunossupressoras como a IL-10 e o TGF-β, que inibem a ativação linfocitária e as funções efetoras. As células T reguladoras também expressam CTLA-4, que pode se ligar a moléculas B7 em APCs e reduzir sua capacidade de ativar células T através de CD28.

  As células T reguladoras podem desempenhar um papel na aceitação do feto. Mamíferos placentários enfrentam um desafio único, pois o feto em desenvolvimento expressa antígenos paternos que são estranhos para a mãe, mas que precisam ser tolerados. Têm surgido evidências de que as células T reguladoras previnem reações imunológicas contra antígenos fetais que são herdados do pai e, portanto, estranhos para a mãe. De acordo com essa ideia, durante a evolução, a placentação apareceu simultaneamente com a capacidade de expressar de forma estável o fator de transcrição FOXP3. Experimentos em camundongos mostraram que antígenos fetais induzem células T reguladoras FOXP3+ de vida longa e a depleção destas células resulta na perda fetal. Há um grande interesse em determinar a contribuição das células T reguladoras na gravidez humana e possíveis defeitos nessas células como base para abortos espontâneos recorrentes.
- **Deleção por apoptose. As células T que reconhecem autoantígenos recebem sinais que promovem sua morte por apoptose**. Dois mecanismos de deleção de células T maduras foram propostos com base principalmente em estudos com camundongos. Postula-se que se as células T reconhecem autoantígenos, elas expressam um membro pró-apoptótico da família Bcl, chamado Bim, sem membros antiapoptóticos da família, como Bcl-2 e Bcl-x (cuja indução exige o conjunto inteiro de sinais para ativação linfocitária). O Bim sem oposição desencadeia apoptose pela via mitocondrial (Cap. 2). Um segundo mecanismo de morte induzida por ativação de células T CD4+ e células B envolve o sistema de ligantes Fas-Fas. Os linfócitos, bem como muitas outras células, expressam o receptor da morte Fas (CD95), um membro da família de receptores TNF. O ligante Fas (FasL), uma proteína da membrana estruturalmente homóloga à citocina TNF, é expresso principalmente em linfócitos T ativados. A ocupação do Fas pelo FasL induz a apoptose de células T ativadas (Cap. 2). Postula-se que, se os autoantígenos ocuparem receptores antigênicos de células T autorreativas, Fas e FasL serão coexpressos, levando à eliminação das células por meio de apoptose mediada por Fas. As células B autorreativas também podem ser excluídas através da ligação do FasL das células T com o Fas das células B. A importância desse mecanismo na deleção periférica dos linfócitos autorreativos é destacada por dois camundongos que são mutantes naturais de Fas ou FasL. Esses camundongos desenvolveram uma doença autoimune que, de certa forma, se assemelha ao LES humano, associada a linfoproliferação generalizada. No

homem, uma doença semelhante é causada por mutações no gene *FAS*; é chamada *síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS, do inglês, autoimmune lymphoproliferative syndrome).*
Alguns antígenos são escondidos (sequestrados) do sistema imunológico porque os tecidos nos quais esses antígenos estão localizados não se comunicam com o sangue e nem com a linfa. Como resultado, os autoantígenos nesses tecidos falham em provocar respostas imunológicas e são ignorados pelo sistema imunológico. Acredita-se que este seja o caso do testículo, do olho e do cérebro, sendo todos eles chamados de *locais imunoprivilegiados* porque é difícil induzir respostas imunológicas a antígenos introduzidos nesses pontos. Se os antígenos desses tecidos forem liberados, por exemplo em consequência de trauma ou infecção, o resultado será uma resposta imunológica que leva à inflamação tecidual prolongada e dano. Este é o mecanismo postulado para a orquite e uveíte pós-traumáticas.

Mecanismos de Autoimunidade: Princípios Gerais

O sistema imunológico normalmente existe em um equilíbrio no qual a ativação dos linfócitos, que é necessária para a defesa contra agentes patogênicos, é equilibrada pelos mecanismos de tolerância, os quais impedem reações contra autoantígenos. A causa subjacente das doenças autoimunes é a falha da tolerância, o que permite o desenvolvimento de respostas contra autoantígenos. Entender o motivo pelo qual a tolerância falha nessas doenças é um objetivo importante para os imunologistas.

A autoimunidade resulta de uma combinação de herança de genes de suscetibilidade, que contribuem para a quebra da autotolerância, e causas ambientais, tais como infecções e dano tecidual, que promovem a ativação de linfócitos autorreativos (Fig. 6-22). A genética, bem como as interações gene-ambiente, são complexas e difíceis de serem dissecadas devido ao fato de que muitas coisas permanecem desconhecidas em relação ao enigma da autoimunidade. No entanto, algumas pistas interessantes começaram a surgir com o desenvolvimento de tecnologias melhores para definir a suscetibilidade genética e para estudar os pacientes.

Suscetibilidade genética

Estímulo ambiental

Infecções, lesão tecidual, inflamação

Genes de suscetibilidade

Tecido

Falha da autotolerância

Ativação de APCs teciduais

Influxo de linfócitos autorreativos para os tecidos

Linfócitos autorreativos

Ativação de linfócitos autorreativos

Lesão tecidual: doença autoimune

FIGURA 6-22 Patogenia da autoimunidade. A autoimunidade resulta de múltiplos fatores, incluindo os genes de suscetibilidade que interferem na autotolerância e em desencadeadores ambientais (como infecções, lesão tecidual e inflamação), que promovem a entrada de linfócitos nos tecidos, a ativação de linfócitos autorreativos e lesão tecidual.

Acredita-se que os genes de suscetibilidade e as causas ambientais induzam um número de modificações que contribuem para o desenvolvimento da autoimunidade:

- **Tolerância ou regulação defeituosas**. Uma falha dos mecanismos que mantêm a autotolerância é fundamental para o desenvolvimento das doenças autoimunes. Conforme será discutido adiante, algumas pistas sobre como esses mecanismos podem ser interrompidos surgiram da análise de pacientes com doenças autoimunes hereditárias raras e de camundongos com genes suprimidos que desenvolveram lesões autoimunes. No entanto, apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos de tolerância e regulação imunológicas, não se sabe o motivo pelos quais eles se tornam defeituosos na maioria das doenças autoimunes

comuns.

- **Apresentação anormal de autoantígenos**. Anormalidades incluem o aumento da expressão e persistência de autoantígenos que são normalmente removidos ou alterações estruturais nestes antígenos resultantes de modificações enzimáticas, estresse celular ou lesão celular. Se essas alterações resultam na exibição de epítopos antigênicos que não são expressos normalmente, o sistema imunológico não será tolerante a eles, permitindo assim que as respostas antiautoantígenos se desenvolvam.
- **Inflamação ou uma resposta imunológica inata inicial**. Conforme discutido, a resposta imunológica inata é um forte estímulo para a ativação linfocitária subsequente e a geração de respostas imunológicas adaptativas. Os microrganismos ou a lesão celular provocam reações inflamatórias locais que se assemelham às respostas imunológicas inatas, e estas podem ser perigosas indutoras da doença autoimune.

Embora essas hipóteses sejam atraentes, qual dessas anomalias realmente desempenha um papel em uma doença autoimune específica em seres humanos continua sendo uma grande questão para especulação.

Papel dos Genes de Suscetibilidade

A maioria das doenças autoimunes é constituída por distúrbios multigênicos complexos. Sabe-se há décadas que a autoimunidade tem um componente genético. A incidência de muitas das doenças autoimunes é maior em gêmeos de indivíduos afetados do que na população geral e maior em gêmeos monozigóticos do que nos dizigóticos, prova de que a genética contribui para o desenvolvimento desses distúrbios.

Associação dos Alelos do HLA com a Doença

Entre os genes conhecidamente associados com a autoimunidade, a maior contribuição é a dos genes HLA (Tabela 6-7). A mais marcante destas associações é entre a espondilite anquilosante e o *HLA-B27*; indivíduos que herdam esse alelo do HLA classe I possuem de 100 a 200 vezes mais chances (*odds ratio* ou risco relativo) de desenvolver a doença em comparação com aqueles que não possuem o *HLA-B27*. Muitas doenças autoimunes estão associadas com diferentes alelos do *HLA* classe II. Embora seja razoável postular que essas associações refletem a capacidade de algumas moléculas de HLA de exibir autopeptídios, tem sido difícil mostrar que as moléculas de HLA associadas a doenças o fazem melhor ou pior do que as moléculas que não estão associadas com a autoimunidade. Dessa forma, os mecanismos subjacentes nessas associações a doenças permanecem pouco compreendidos. Também é importante compreender que diferentes alelos do HLA podem contribuir para uma doença, mas suas presenças não são, por si sós, a causa de nenhuma doença. Assim, no exemplo do HLA-B27, a maioria dos indivíduos que herdam esse alelo nunca desenvolverá espondilite anquilosante.

Tabela 6-7

Associação dos Alelos do HLA e Doenças Inflamatórias

Doença	Alelo do HLA	Razão de Probabilidade[†]
Artrite reumatoide (anti-CCP Ab positivo)[‡]	DRB1, 1 alelo SE[¶]	4
	DRB1, 2 alelos SE	12
Diabetes tipo 1	Haplótipo DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	4
	Haplótipo DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	8
	Heterozigotos do haplótipo DRB1*0301/0401	35
Esclerose múltipla	DRB1*1501	3
Lúpus eritematoso sistêmico	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1,3
Espondilite anquilosante	B*27 (principalmente B*2705 e B*2702)	100-200
Doença celíaca	Haplótipo DQA1*0501-DQB1*0201	7

[†]A razão de probabilidade reflete os valores aproximados do aumento do risco de doenças associadas à herança de alelos do HLA específicos. Os dados foram retirados de populações europeias.

[‡]anti-CPP Ab = anticorpos direcionados contra os peptídios citrulinados cíclicos. Dados foram retirados de pacientes com teste positivo para esses anticorpos no soro.

[¶]SE refere-se a epítopos compartilhados, chamados assim devido ao mapa de alelos de suscetibilidade para uma região da proteína DRB1 (posições 70-74).

Cortesia da Dra. Michelle Fernando, Imperial College London.

Além das doenças autoimunes, alguns erros de metabolismo herdados, tais como a deficiência da 21-hidroxilase e a hemocromatose hereditária, também estão associados a determinados alelos de HLA (*HLA-BW47* e *HLA-A*, respectivamente). No entanto, nesses casos, os genes mutados que causam a deficiência de 21-hidroxilase e a hemocromatose hereditária estão localizados por acaso no *locus* do MHC, e os alelos de HLA ligados são espectadores inocentes que não são culpados por nenhuma dessas doenças.

Associação dos Genes não MHC com as Doenças Autoimunes

Estudos de associação ampla do genoma e estudos familiares mostraram que múltiplos genes não MHC se associam a várias doenças autoimunes (Tabela 6-8). Alguns desses genes são específicos para uma doença, porém muitas das associações são vistas em múltiplos distúrbios, sugerindo que os produtos destes genes afetam mecanismos gerais de regulação imunológica e autotolerância. Três associações genéticas descritas recentemente são especialmente interessantes.

Tabela 6-8

Genes Não-HLA Selecionados Associados com Doenças Autoimunes

Gene Putativo Envolvido	Doenças	Função Postulada da Proteína Codificada e o Papel da Mutação/Polimorfismo na Doença
Genes envolvidos na regulação imunológica:		
PTPN22	AR, DT1, DII	Proteína tirosina fosfatase, pode afetar a sinalização nos linfócitos, alterar a seleção negativa ou ativação das células T autorreativas
IL23R	DII, PS, EA	Receptor da citocina IL-23 indutora de T_H17; pode alterar a diferenciação das células T CD4+ em células efetoras T_H17 patogênicas
CTLA4	DT1, AR	Inibe as respostas das células T através do encerramento da ativação e promoção da atividade das células T reguladoras; pode interferir com a autotolerância
IL2RA	EM, DT1	Cadeia α do receptor de IL-2, um fator de crescimento e sobrevivência para células T reguladoras e ativadas; pode afetar o desenvolvimento das células efetoras e/ou a regulação das respostas imunológicas
Genes envolvidos em respostas imunológicas contra os microrganismos:		
NOD2	DII	Detector citoplasmático de bactérias expresso em células de Paneth e outras células epiteliais intestinais; pode controlar a resistência para as bactérias comensais do intestino
ATG16	DII	Envolvido na autofagia; possível papel na defesa contra microrganismos e manutenção da função da barreira epitelial
IRF5, IFIH1	LES	Participação na produção do interferon tipo I; o IFN tipo I está envolvido na patogenia do LES (veja o texto)

AR, Artrite reumatoide; DII, doença inflamatória intestinal; EM, esclerose múltipla; ES, espondilite anquilosante; LES, lúpus eritematoso sistêmico; PS, psoríase.

A ligação provável desses genes com várias doenças autoimunes tem sido definida por estudos da associação ampla do genoma (GWAS) e outros métodos para o estudo dos polimorfismos associados a doenças.

Adaptado de Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH: Unraveling the genetics of autoimmunity. Cell 2010;140:791.

- Polimorfismos em um gene chamado *PTPN22*, que codifica uma proteína tirosina fosfatase, estão associados com a artrite reumatoide, o diabetes tipo 1 e diversas outras doenças autoimunes. Como esses distúrbios possuem uma prevalência bastante alta (especialmente a artrite reumatoide), diz-se que o *PTPN22* é o gene que está mais frequentemente envolvido na autoimunidade. Postula-se que as variantes associadas a doenças codificam uma fosfatase funcionalmente defeituosa, incapaz de controlar inteiramente a atividade de tirosina-cinases, que estão envolvidas em muitas respostas dos linfócitos e outras células. O resultado é a ativação linfocitária excessiva.
- Polimorfismos no gene para *NOD2* estão associados à doença de Crohn, uma forma de doença inflamatória intestinal, especialmente em certas etnias. O NOD2, um membro da família de receptores NOD-*like* (NLR, discutido anteriormente), é um detector citoplasmático de microrganismos que é expresso no epitélio intestinal e em outras células. De acordo com uma hipótese, a variante associada à doença é ineficaz para detectar microrganismos intestinais, incluindo bactérias comensais, resultando na entrada e em respostas inflamatórias crônicas contra esses organismos normalmente bem tolerados.
- Polimorfimos nos genes que codificam as cadeias α do *receptor da IL-2 (CD25)* e do *receptor da IL-7* associam-se à esclerose múltipla e a outras doenças autoimunes. Essas citocinas controlam a manutenção das células T reguladoras.

Muitos outros polimorfismos têm sido descritos em doenças autoimunes e nós iremos mencionar alguns deles quando descrevermos distúrbios específicos. Embora essas associações genéticas estejam começando a revelar indícios interessantes sobre a patogenia, as ligações entre os genes, as funções das proteínas codificadas e as doenças continuam sendo estabelecidas.

Mencionamos anteriormente que nos camundongos e nos homens, a supressão do gene e mutações naturais que afetam vários genes individualmente resultam em autoimunidade. Esses genes incluem *AIRE*, *CTLA4*, *PD1*, *FAS*, *FASL* e *IL2* e seu receptor *CD25*. Além disso, as células B expressam um receptor Fc que reconhece anticorpos IgG ligados a antígenos e desativa a produção de anticorpos adicionais (um mecanismo normal de *feedback* negativo). A supressão desse receptor resulta em autoimunidade, presumivelmente porque as células B não podem mais ser controladas. Esses exemplos fornecem informações valiosas sobre as vias de autotolerância e regulação imunológica, mas as doenças causadas por essas mutações genéticas simples são raras e mutações

nesses genes não são a causa dos distúrbios autoimunes mais comuns.

Papel das Infecções

As reações autoimunes podem ser desencadeadas por infecções. Dois mecanismos têm sido postulados para explicar a ligação entre as infecções e a autoimunidade (Fig. 6-23). Primeiro, as infecções regulam para cima a expressão de coestimuladores nas APCs. Se essas células estão apresentando autoantígenos, o resultado será um colapso da anergia e ativação de células T específicas para os autoantígenos. Em segundo lugar, alguns microrganismos expressam antígenos que têm as mesmas sequências de aminoácidos que os autoantígenos. As respostas imunológicas contra os antígenos microbianos resultam na ativação de linfócitos autorreativos. Esse fenômeno é chamado de *mimetismo molecular*. Um exemplo claro de tal mimetismo é a cardiopatia reumática, na qual anticorpos contra proteínas estreptocócicas reagem de modo cruzado com proteínas do miocárdio e causam miocardite (Cap. 12). Um mimetismo molecular mais sutil pode estar envolvido nas doenças autoimunes clássicas também.

FIGURA 6-23 O papel postulado das infecções na autoimunidade. As infecções promovem a ativação de linfócitos autorreativos através da indução da expressão de coestimuladores **(A)** ou os antígenos microbianos mimetizam os autoantígenos e ativam os linfócitos autorreativos como reação cruzada **(B)**.

Microrganismos podem induzir outras anomalias que promovam reações autoimunes. Alguns vírus, como o vírus de Epstein-Barr (EBV) e o HIV, causam ativação de células B policlonais, que resulta na produção de autoanticorpos. O dano tecidual, que é comum nas infecções, pode liberar autoantígenos e alterá-los estruturalmente, de modo que eles sejam capazes de ativar células T que não serão tolerantes a esses antigenos novos, modificados. As infecções induzem a produção de citocinas que recrutam linfócitos, incluindo linfócitos potencialmente autorreativos, para os locais dos autoantígenos.

Infecções podem proteger contra algumas doenças autoimunes. Embora o papel das infecções no desencadeamento da autoimunidade tenha recebido muita atenção, estudos epidemiológicos recentes sugerem

que a incidência de doenças autoimunes esteja aumentando nos países desenvolvidos à medida que as infecções estão sendo mais bem controladas. Em alguns modelos animais (p. ex., de diabetes tipo 1), as infecções reduzem muito a incidência de doença. Os mecanismos subjacentes são obscuros; uma possibilidade é a de que as infecções promovam baixo nível de produção de IL-2 e isso seja essencial para manter as células T reguladoras.

Recentemente, tem havido grande interesse na ideia de que o microbioma do intestino e da pele influencia no desenvolvimento da autoimunidade. É possível que diferentes microrganismos não patogênicos afetem as proporções relativas das células T efetoras e reguladoras e modelem a resposta do hospedeiro na direção da ativação aberrante ou para longe dela. No entanto, ainda não está claro se microrganismos realmente contribuem para doenças específicas em humanos ou se o microbioma pode ser manipulado para prevenir ou tratar esses distúrbios.

Conceitos-chave

Tolerância Imunológica e Autoimunidade

- A tolerância (ausência de resposta) a autoantígenos é uma propriedade fundamental do sistema imunológico, e a quebra da tolerância é a base das doenças autoimunes.
- Tolerância central: linfócitos imaturos que reconhecem autoantígenos nos órgãos linfoides centrais (geradores) são mortos por apoptose; na linhagem de células B, alguns dos linfócitos autorreativos passam a expressar novos receptores de antígenos que não são autorreativos.
- Tolerância periférica: linfócitos maduros que reconhecem autoantígenos nos tecidos periféricos tornam-se funcionalmente inativos (anérgicos) ou são suprimidos pelos linfócitos T reguladores ou morrem por apoptose.
- Os fatores que levam à falha da autotolerância e desenvolvimento da autoimunidade incluem (1) herança dos genes de suscetibilidade que podem interromper diferentes vias de tolerância e (2) infecções e dano tecidual que podem expor autoantígenos e ativar APCs e linfócitos nos tecidos.
- Doenças autoimunes são geralmente crônicas e progressivas, e o tipo de lesão tecidual é determinado pela natureza da resposta imunológica dominante.

Aspectos Gerais das Doenças Autoimunes

As doenças causadas pela autoimunidade têm alguns aspectos gerais importantes.

- **Doenças autoimunes tendem a ser crônicas, às vezes com recidivas e remissões, e o dano é frequentemente progressivo**. Uma razão para a cronicidade é que o sistema imunológico contém muitas alças de amplificação intrínsecas que permitem que pequenos números de linfócitos antígeno-específicos cumpram sua tarefa de erradicar infecções complexas. Quando a resposta é inadequadamente dirigida contra os próprios tecidos, os mesmos mecanismos de amplificação exacerbam e prolongam a lesão. Outro motivo para a persistência e progressão da doença autoimune é o fenômeno de *disseminação do epitopo*, no qual uma resposta imunológica contra um autoantígeno causa dano tecidual, liberando outros antígenos e resultando na ativação de linfócitos por esses epítopos recém-encontrados.
- **As manifestações clínicas e patológicas de uma doença autoimune são determinadas pela natureza da resposta imunológica subjacente**. Algumas dessas doenças são causadas por autoanticorpos, cuja formação está associada com reações desreguladas no centro germinativo. A maioria das doenças inflamatórias crônicas é causada por respostas anormais e excessivas de T_H1 e T_H17; exemplos dessas doenças incluem a psoríase, a esclerose múltipla e alguns tipos de doença inflamatória intestinal. Os CTLs CD8+ contribuem para a morte das células, como as células β das ilhotas no diabetes tipo 1. Em algumas doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, tanto os anticorpos quanto a inflamação mediada por células T podem estar envolvidos.

Com esses conhecimentos, podemos prosseguir para uma discussão de doenças autoimunes específicas. A Tabela 6-6 relaciona distúrbios autoimunes sistêmicos e específicos de determinados órgãos. As doenças sistêmicas tendem a envolver vasos sanguíneos e tecidos conjuntivos e, portanto, costumam ser chamadas de *doenças vasculares do colágeno* ou *doenças do tecido conjuntivo*. Nosso foco aqui está sobre as doenças autoimunes sistêmicas selecionadas; os distúrbios específicos de um órgão serão cobertos em outras partes do livro.

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O LES é uma doença autoimune que envolve múltiplos órgãos, caracterizada por uma grande quantidade de autoanticorpos, particularmente anticorpos antinucleares (ANAs), nos quais a lesão é causada principalmente pela deposição de complexos imunes e ligação dos anticorpos a várias células e tecidos. A doença pode ser aguda ou insidiosa em seu surgimento e é tipicamente uma doença crônica, com remissões e recaídas, frequentemente febril. Lesões na pele, articulações, rins e membranas serosas são proeminentes. Virtualmente qualquer outro órgão no corpo também pode ser afetado. A apresentação clínica do LES é tão variável que o American College of Rheumatology estabeleceu um conjunto complexo de critérios para essa doença, útil para os clínicos e para o desenho e avaliação de ensaios clínicos (Tabela 6-9). No entanto, a doença é muito heterogênea e qualquer paciente pode se apresentar com qualquer número de características clínicas. O LES é uma doença bastante comum, com uma prevalência que pode estar acima de uma a cada 2.500 pessoas em certas populações. Como em muitas doenças autoimunes, o LES afeta predominantemente mulheres, com uma frequência de uma a cada 700 mulheres em idade fértil e uma proporção mulher:homem de 9:1 durante a idade reprodutiva, entre os 17 e os 55 anos de idade. Em comparação, a proporção mulher:homem é de apenas 2 : 1 para a doença que se desenvolve durante a infância ou após os 65 anos de idade. A prevalência da doença é duas a três vezes maior em pessoas negras e hispânicas do que em caucasianos. Embora o LES geralmente apresente-se na 2ª e 3ª décadas de vida, ele pode se manifestar em qualquer idade, até mesmo na infância.

Tabela 6-9

Critérios de 1997 Revisados para a Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico*

Critério	Definição
1.Erupção malar	Eritema fixo, liso ou elevado, sobre as eminências malares, com a tendência de poupar os sulcos nasolabiais
2. Erupção discoide	Placas eritematosas com descamação ceratótica aderente e tamponamento folicular; cicatrizes atróficas podem ocorrer em lesões mais antigas
3.Fotossensibilidade	Erupção resultante de uma reação incomum à luz do sol, pela história do paciente ou observação médica
4.Úlceras orais	Ulcerações orais ou nasofaríngeas, geralmente sem dor, observadas por um médico.
5.Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou efusão
6.Serosite	Pleurite — história convincente de dor pleurítica ou ruído ouvido por um médico ou evidência de efusão pleural ou Pericardite — documentada por um eletrocardiograma ou ruído ou evidência de efusão pericárdica
7.Distúrbio renal	Proteinúria persistente $>0,5$ g/dL ou >3 se a quantificação não for realizada ou Cilindros celulares — podem ser de eritrócitos, hemoglobina, granulares, tubulares ou mistos
8.Distúrbios neurológicos	Convulsões — na ausência de medicamentos que causem lesão ou desarranjos metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico), ou Psicose — na ausência de medicamentos que causem lesão ou desarranjos metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico)
9.Distúrbios hematológicos	Anemia hemolítica — com reticulocitose, ou Leucopenia — total $<4,0 \times 10^9$ células/L (4.000 células/mm^3) em duas ou mais ocasiões, ou Linfopenia — total $<1,5 \times 10^9$ células/L (1.500 células/mm^3) em duas ou mais ocasiões, ou Trombocitopenia — $<100 \times 10^9$ células/L (100×10^3 células/mm^3) na ausência de medicamentos que causem lesão
10.Distúrbio imunológico	Anticorpo anti-DNA para o DNA nativo em títulos anormais, ou Anti-Sm — presença do anticorpo para o antígeno nuclear Sm, ou Descoberta positiva de anticorpos antifosfolipídios com base no (1) nível sérico anormal dos anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, (2) um teste positivo para o anticoagulante lúpico utilizando um teste padrão, (3) um teste sorológico falsamente positivo para sífilis quando se sabe que ele é positivo por pelo menos 6 meses e confirmado pela imobilização do *Treponema pallidum* negativa ou teste de absorção de anticorpos antitreponema fluorescente
11.Anticorpo antinuclear	Um título anormal do anticorpo antinuclear através da imunofluorescência ou um teste equivalente a qualquer momento, e na ausência de medicamentos conhecidos como associados à síndrome lúpica induzida por medicamentos

*Essa classificação, com base em 11 critérios, foi proposta com a finalidade de identificar pacientes em estudos clínicos. É considerado que uma pessoa possui LES se quatro ou mais dentre esses 11 critérios estão presentes, de forma sequencial ou simultânea durante qualquer período de observação.

De Tan EM, et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271; and Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725.

Espectro de Autoanticorpos no LES

A marca do LES é a produção de autoanticorpos. Alguns anticorpos reconhecem diversos componentes nucleares e citoplasmáticos da célula que não são específicos de órgãos e nem de espécies e outros são direcionados contra antígenos da superfície celular das células do sangue. Independentemente do seu valor no diagnóstico e tratamento de pacientes com LES, esses anticorpos não têm grande significância patogênica, como por exemplo na glomerulonefrite mediada por imunocomplexos tão típica da doença. Autoanticorpos são encontrados em muitas doenças além do LES, e anticorpos de diferentes especificidades tendem a estar associados a diferentes distúrbios autoimunes (Tabela 6-10).

Tabela 6-10

Autoanticorpos em Doenças Autoimunes Sistêmicas

Doença	Especificidade do Autoanticorpo	% Positiva	Associação com Características de Doenças Específicas
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	DNA com dupla fita	40-60	Nefrite; específica do LES
	U1-RNP	30-40	
	Antígeno (Sm) Smith (proteína central das pequenas partículas RNP)	20-30	Específico do LES
	Nucleoproteínas Ro (SS-A)/La (SS-B)	30-50	Bloqueio cardíaco congênito; lúpus neonatal
	Complexos fosfolipídio-proteína (anti-PL)	30-40	Síndrome antifosfolipídio (em ~10% dos pacientes com LES)
	Múltiplos antígenos nucleares ("ANAs genéricos")	95-100	Encontrados em outras doenças autoimunes, não específicos
Esclerose sistêmica	DNA topoisomerase 1	30-70	Doença cutânea difusa, doença pulmonar; específica para a esclerose sistêmica
	Proteínas centroméricas (CENPs) A, B, C	20-40	Doença cutânea limitada, perda dos dígitos por isquemia, hipertensão pulmonar
	RNA polimerase III	15-20	Surgimento agudo, crise renal da esclerodermia, câncer
Síndrome de Sjögren	Ro/SS-A	70-95	
	La/SS-B		
Miosite autoimune	Histidil aminoacil-tRNA sintetase, Jo1	25	Doença pulmonar intersticial, fenômeno de Raynaud
	Antígeno nuclear Mi-2	5-10	Dermatomiosite, erupção cutânea
	MDA5 (receptor citoplasmático para o RNA viral)	20-35 (Japonês)	Lesões de pele vasculares, doença pulmonar intersticial
	Proteína nuclear TIF1γ	15-20	Dermatomiosite, câncer
Artrite reumatoide	CCP (peptídios citrulinados cíclicos); várias proteínas citrulinadas	60-80	Específica da artrite reumatoide
	Fator reumatoide (não específico)	60-70	

Os autoanticorpos listados estão associados a altas frequências de doenças específicas. Anticorpos antinucleares "genéricos" (ANAs), os quais podem reagir contra antígenos nucleares, são positivos em uma grande parte de pacientes com LES, mas também são positivos em outras doenças autoimunes. A % positiva refere-se à % aproximada de pacientes cujo teste é positivo para cada anticorpo.

A tabela foi feita com a ajuda do Dr. Antony Rosen, Johns Hopkins University.

Anticorpos antinucleares (ANAs). Eles são dirigidos contra antígenos nucleares e podem ser agrupados em quatro categorias: (1) anticorpos contra o DNA, (2) anticorpos contra histonas, (3) anticorpos contra proteínas não histonas ligados ao RNA e (4) anticorpos contra antígenos nucleolares. A Tabela 6-10 relaciona vários ANAs e sua associação com o LES, bem como com outras doenças autoimunes que serão discutidas posteriormente. O método mais amplamente usado para detectar ANAs é a imunofluorescência indireta, que identifica anticorpos que se ligam a uma variedade de antígenos nucleares, incluindo DNA, RNA e proteínas (coletivamente chamados *ANAs genéricos*). O padrão de fluorescência nuclear sugere o tipo de anticorpo presente no soro do paciente. Quatro padrões básicos são reconhecidos (Fig. 6-24):

A B C D

FIGURA 6-24 Padrões de coloração dos anticorpos antinucleares. **A**, A coloração homogênea ou difusa dos núcleos é típica de anticorpos reativos contra dsDNA, nucleossomos e histonas, e é comum no LES. **B**, O padrão pontilhado é visto com anticorpos contra vários antígenos nucleares, incluindo o Sm e os RNPs. **C**, O padrão de coloração dos anticorpos anticentrômeros é visto em alguns casos de esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren e outras doenças. **D**, O padrão nucleolar é típico de anticorpos contra proteínas nucleolares. (Imagens reproduzidas de Wiik AS, et al, J. Autoimm. 35:276, 2010, com permissão.)

- *Coloração nuclear homogênea ou difusa* geralmente reflete anticorpos contra a cromatina, histonas e, ocasionalmente, DNA de cadeia dupla.
- Padrões de *coloração de orla ou periférico* são mais frequentemente indicativos de anticorpos contra DNA de cadeia dupla e às vezes contra proteínas do envelope nuclear.
- *Padrão salpicado* refere-se à presença de pontilhados uniformes ou com tamanhos variados. Esse é um dos padrões de fluorescência mais comumente observados e, portanto, o menos específico. Ele reflete a presença de anticorpos contra constituintes nucleares não DNA, como o antígeno Sm, a ribonucleoproteína e antígenos reativos SS-A e SS-B.
- *Padrão nucleolar* refere-se à presença de poucos pontos discretos de fluorescência no interior do núcleo e representa anticorpos contra o RNA. Esse padrão é relatado mais frequentemente em pacientes com esclerose sistêmica.
- *Padrão centromérico*. Pacientes com esclerose sistêmica frequentemente contêm anticorpos específicos para os centrômeros, os quais dão origem a esse padrão.

Os padrões de fluorescência não são absolutamente específicos para o tipo de anticorpo, e como muitos autoanticorpos podem estar presentes, são frequentes as combinações de padrões. Preocupações têm sido levantadas sobre a sensibilidade e a natureza subjetiva desse teste, e tentativas estão sendo feitas para substituí-lo pelo ELISA para antígenos nucleares específicos e outros antígenos. Apesar disso, o padrão de coloração é

considerado como tendo valor diagnóstico, e o teste continua a ser utilizado. **Os anticorpos contra o DNA de cadeia dupla e o chamado antígeno Smith (Sm) são diagnósticos de LES**.

Outros Autoanticorpos

Além dos ANAs, os pacientes com lúpus têm uma grande variedade de outros autoanticorpos. Alguns são direcionados contra as células do sangue, como as hemácias, as plaquetas e os linfócitos; outros reagem com proteínas em complexo com fosfolipídios. *Anticorpos antifosfolipídios* estão presentes em 30% a 40% dos pacientes com lúpus. Eles são, na verdade, direcionados contra epítopos de proteínas plasmáticas que são reveladas quando as proteínas estão em complexos com fosfolipídios. Estão incluídas entre essas proteínas a protrombina, a anexina V, a β_2-glicoproteína I, a proteína S e a proteína C. Os anticorpos contra o complexo fosfolipídio-β_2-glicoproteína também se ligam ao antígeno cardiolipina, usado na sorologia para sífilis, portanto os pacientes com lúpus podem ter um resultado falso-positivo para sífilis. Alguns desses anticorpos interferem com os testes de coagulação *in vitro*, como o tempo de tromboplastina parcial. Portanto, esses anticorpos são referidos algumas vezes como *anticoagulante lúpico*. Apesar dos atrasos observados na coagulação *in vitro*, os pacientes com anticorpos antifosfolipídios apresentam complicações relacionadas ao excesso de coagulação (um *estado de hipercoagulabilidade*), como a trombose (Cap. 4).

Etiologia e Patogenia do LES

O defeito fundamental no LES é a falha dos mecanismos que mantêm a autotolerância. Embora as causas da falha na autotolerância continuem desconhecidas, como é verdade para a maioria das doenças autoimunes, fatores genéticos e ambientais desempenham um papel nesse caso.

Fatores Genéticos

O LES é uma doença geneticamente complexa com contribuições dos genes do MHC e de múltiplos genes não MHC. Muitas linhas de evidências apoiam uma predisposição genética.

- Familiares de pacientes têm um risco aumentado de desenvolver LES. Até 20% dos parentes de primeiro grau de pacientes com LES que não sejam afetados clinicamente revelam autoanticorpos e outras anormalidades imunorreguladoras.
- Há uma taxa mais alta de concordância (>20%) em gêmeos monozigóticos quando comparados aos gêmeos dizigóticos (1% a 3%).
- Estudos de associações de HLA sustentam o conceito de que os genes do MHC regulam a produção de autoanticorpos específicos. Alelos específicos do *locus HLA-DQ* têm sido ligados à produção de anticorpos anti-DNA com cadeia dupla, anti-Sm e antifosfolipídios, embora o risco relativo seja pequeno.
- Alguns pacientes com lúpus têm deficiências hereditárias de componentes iniciais do complemento, como C2, C4 ou C1q. A falta de complemento pode comprometer a remoção de imunocomplexos circulantes pelo sistema mononuclear fagocitário, favorecendo a deposição nos tecidos. Camundongos *knockout* que não possuem C4 ou certos receptores do complemento também têm a tendência de desenvolver autoimunidade lúpus-*like*. Vários mecanismos têm sido invocados, incluindo a falha na remoção de imunocomplexos e a perda da autotolerância das células B. Também foi proposto que a deficiência de C1q resulta na depuração fagocítica defeituosa das células apoptóticas. Muitas células normalmente sofrem apoptose, e se elas não são removidas, os seus componentes nucleares podem provocar respostas imunológicas.
- Estudos de associação ampla do genoma identificaram vários *loci* genéticos que podem estar associados com a doença. Muitos desses *loci* codificam proteínas envolvidas na sinalização linfocitária e respostas do interferon, ambas podendo desempenhar um papel na patogenia do lúpus, como será discutido posteriormente. O risco relativo para cada *locus* é pequeno, e mesmo se considerados em conjunto, esses *loci* são responsáveis por 20% ou menos da predisposição genética, sugerindo um papel importante dos fatores ambientais, que serão discutidos posteriormente.

Fatores Imunológicos

Estudos recentes em modelos animais e pacientes revelaram várias aberrações imunológicas que coletivamente resultam na persistência e ativação descontrolada de linfócitos autorreativos.

- **A falha da autotolerância nas células B** resulta na eliminação defeituosa de células B autorreativas na medula óssea ou em defeitos nos mecanismos de tolerância periférica.
- **As células T auxiliares CD4+** específicas para antígenos nucleossomais também escapam da tolerância e contribuem para a produção de autoanticorpos patogênicos de alta afinidade. Os autoanticorpos no LES exibem características de anticorpos dependentes das células T produzidos nos centros germinativos, e o aumento do número de células T auxiliares foliculares foi detectado no sangue de pacientes com LES.
- **A ocupação do TLR pelo DNA e RNA nucleares** contidos nos imunocomplexos pode ativar linfócitos B. Esses TLRs funcionam normalmente na detecção de produtos microbianos, incluindo os ácidos nucleicos. Desse modo, células B específicas para antígenos nucleares podem receber sinais dos TLRs e ser ativadas, resultando no aumento da produção de autoanticorpos antinucleares.
- **Interferons tipo I** desempenham um papel na ativação linfocitária no LES. Altos níveis de interferons tipo I circulantes e uma assinatura molecular nas células sanguíneas sugerindo exposição a essas citocinas foram relatados em pacientes com LES e correlacionam-se com a gravidade da doença. Os interferons tipo I são citocinas antivirais normalmente produzidas durante as respostas imunológicas inatas aos vírus. Pode ser que os ácidos nucleicos se liguem aos TLRs em células dendríticas e estimulem a produção de interferons. Em outras palavras, ácidos nucleicos próprios simulam seus correlatos microbianos. Como os interferons contribuem para o desenvolvimento do LES ainda não está claro; essas citocinas podem ativar células dendríticas e células B e promover respostas de T_H1, que estimulam a produção de autoanticorpos patogênicos.
- Outras citocinas que desempenham um papel na ativação desregulada de linfócitos B incluem o membro da família TNF, BAFF, que promove a sobrevivência das células B. Em alguns pacientes e modelos de animais, foi descrita a produção aumentada de BAFF, levando a tentativas de bloquear a citocina ou seu receptor como terapia para o LES.

Fatores Ambientais

Há muitas indicações de que fatores ambientais também devem estar envolvidos na patogenia do LES.

- **A exposição à luz ultravioleta (UV)** exacerba a doença em muitos indivíduos. A radiação UV pode induzir a apoptose nas células e alterar o DNA de tal forma que ele se torne imunogênico, talvez devido ao aumento do seu reconhecimento pelos TLRs. Além disso, a luz UV pode modular a resposta imunológica, por exemplo, estimulando queratinócitos a produzir IL-1, uma citocina conhecida por promover a inflamação.
- O **viés de gênero** do LES é parcialmente atribuído a ações dos hormônios sexuais e parcialmente relacionado aos genes do cromossomo X, independentemente dos efeitos hormonais.
- **Medicamentos** como a hidralazina, a procainamida e a D-penicilamina podem induzir uma resposta LES-*like* nos humanos.

Modelo para a Patogenia do LES

Está claro, a partir dessa discussão, que as anomalias imunológicas do LES — documentadas e postuladas — são variadas e complexas. Todavia, uma tentativa pode ser feita para sintetizar os resultados de estudos em humanos e em modelos animais em um modelo hipotético da patogenia do LES (Fig. 6-25). A irradiação UV e outras insultos ambientais levam à apoptose de células. A remoção inadequada dos núcleos dessas células resulta em uma grande carga de antígenos nucleares. Anormalidades subjacentes nos linfócitos B e T são responsáveis pela tolerância defeituosa, devido ao fato de que os linfócitos autorreativos sobrevivem e continuam funcionais. Esses linfócitos são estimulados por autoantígenos nucleares e os anticorpos são produzidos contra os antígenos. Complexos dos antígenos e anticorpos ligam-se a receptores Fc nas células B e nas células dendríticas e são internalizados. Os componentes do ácido nucleico ocupam os TLRs e estimulam as células B a produzirem mais autoanticorpos. Os estímulos do TLR também ativam as células dendríticas a produzirem inferferons e outras citocinas, que aumentam ainda mais a resposta imunológica e causam mais apoptose. A resultante é um ciclo de liberação de antígeno e ativação imunológica, resultando na produção de autoanticorpos de alta afinidade.

GENES DE SUSCETIBILIDADE

DESENCADEADORES EXTERNOS (p. ex., radiação UV)

Apoptose

Remoção defeituosa de corpos apoptóticos

Células B e T específicas para autoantígenos nucleares

Aumento da carga de antígenos nucleares

Anticorpo antinuclear, complexos antígeno-anticorpo

Endocitose de complexos antígeno-anticorpo e ocupação de TLR por antígenos nucleares

Célula B

Célula dendrítica

Estimulação de TLR de células B e DCs

Estimulação de células B e células T por IFN

Interferons tipo 1

Produção de anticorpo IgG antinuclear persistente em altos níveis

FIGURA 6-25 Modelo para a patogenia do lúpus eritematoso sistêmico. Nesse modelo hipotético, os genes de suscetibilidade interferem na manutenção da autotolerância e desencadeadores externos levam à persistência dos antígenos nucleares. O resultado é uma resposta de anticorpos contra autoantígenos nucleares, que é amplificada pela ação dos ácidos nucleicos nas células dendríticas (DCs) e células B, e a produção de interferons tipo 1. TLRs, Receptores *Toll-like*.

Mecanismo de Lesão Tecidual

Diferentes autoanticorpos são a causa da maioria das lesões do LES.

- **A maioria das lesões sistêmicas é causada por imunocomplexos (hipersensibilidade tipo III).** Complexos de DNA-anti-DNA podem ser detectados nos glomérulos e pequenos vasos sanguíneos. Baixos níveis de complemento no sangue (secundários ao consumo das proteínas do complemento) e depósitos

granulares de complemento e imunoglobulinas nos glomérulos respaldam ainda mais a natureza de imunocomplexos da doença. Os infiltrados de células T também são frequentemente vistos nos rins, mas o papel dessas células no dano tecidual não está estabelecido.

- **Autoanticorpos específicos para hemácias, leucócitos e plaquetas opsonizam essas células e promovem sua fagocitose e lise**. Não há evidência de que os ANAs, que estão envolvidos na formação de imunocomplexos, penetrem em células intactas. Contudo, se os núcleos das células estiverem expostos, os ANAs podem ligar-se a eles. Nos tecidos, núcleos de células lesadas reagem com os ANAs, perdem seu padrão de cromatina e tornam-se homogêneos, produzindo os chamados corpos do LE ou corpos de hematoxilina. Relacionada com esse fenômeno, está a *célula LE*, facilmente vista quando o sangue é agitado *in vitro*. A célula LE é qualquer leucócito fagocitário (neutrófilo do sangue ou macrófago) que tenha englobado o núcleo desnaturado de uma célula lesada. A demonstração das células LE *in vitro* foi usada no passado como teste para LES. Com as novas técnicas para detecção dos ANÃS, entretanto, esse teste é de grande interesse histórico hoje em dia. Algumas vezes, as células LE são encontradas em derrames pericárdicos ou pleurais nos pacientes.
- **Síndrome do anticorpo antifosfolipídio**. Pacientes com anticorpos antifosfolipídio podem desenvolver tromboses venosas e arteriais, as quais podem estar associadas a abortos espontâneos recorrentes e isquemia focal cerebral ou ocular. Essa constelação de características clínicas associadas ao lúpus é denominada *síndrome do anticorpo antifosfolipídio secundária*. Os mecanismos de trombose não estão definidos, e os anticorpos contra os fatores de coagulação, plaquetas e células endoteliais foram todos propostos como sendo responsáveis pela trombose (Cap. 4). Alguns pacientes desenvolvem esses autoanticorpos e a síndrome clínica sem o LES associado. Diz-se que eles têm a *síndrome do antifosfolipídio primária* (Cap. 4).
- As manifestações neuropsiquiátricas do LES têm sido atribuídas a anticorpos que reagem com neurônios ou receptores para vários neurotransmissores e atravessam a barreira hematoencefálica. No entanto, isso não está estabelecido e mecanismos envolvendo outros fatores imunológicos, como as citocinas, também podem estar subjacentes à disfunção cognitiva e outras anormalidades do SNC que estão associadas ao LES.

Morfologia

As alterações morfológicas do LES são extremamente variáveis. A frequência do envolvimento de um órgão individualmente é exibida na Tabela 6-11. As lesões mais características resultam da deposição de imunocomplexos nos vasos sanguíneos, rins, tecido conjuntivo e pele.

Tabela 6-11

Manifestações Clínicas e Patológicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Manifestação Clínica	Prevalência nos Pacientes (%)*
Hematológica	100
Artrite, artralgia ou mialgia	80-90
Pele	85
Febre	55-85
Fadiga	80-100
Perda de peso	60
Renal	50-70
Neuropsiquiátrica	25-35
Pleurite	45
Pericardite	25
Gastrointestinal	20
Fenômeno de Raynaud	15-40
Ocular	5-15
Neuropatia periférica	15

*As porcentagens são aproximadas e podem variar de acordo com a idade, etnia e outros fatores. Tabela criada com a ajuda do Dr. Meenakshi Jolly, Rush Medical Center, Chicago.

Vasos Sanguíneos

Uma vasculite aguda necrosante envolvendo capilares, pequenas artérias e arteríolas pode estar presente em

qualquer tecido. A arterite é caracterizada por depósitos fibrinoides nas paredes dos vasos. Em estágios crônicos, os vasos sofrem espessamento fibroso com estreitamento da luz.

Rim

Até 50% dos pacientes com LES possuem envolvimento renal clinicamente significativo. Todas as lesões glomerulares descritas posteriormente são resultado da deposição de imunocomplexos, regularmente presentes no mesângio, ao longo de toda a membrana basal e, algumas vezes, por todo o glomérulo. A formação *in situ* e a deposição de imunocomplexos circulantes pré-formados podem contribuir para a lesão, mas a razão para o amplo espectro de lesões histopatológicas (e manifestações clínicas) nos pacientes com nefrite lúpica continua incerta.

O rim quase sempre mostra alguma evidência de anomalia renal, se examinado por microscopia eletrônica e imunofluorescência. De acordo com a classificação atualmente aceita, seis padrões da doença glomerular são vistos no LES. Deve-se notar que existe alguma sobreposição dentro dessas classes e, ao longo do tempo, as lesões podem evoluir de uma classe para a outra. Dessa forma, é difícil determinar a porcentagem exata de pacientes com cada uma das seis classes de lesões. É suficiente dizer que a classe I é o padrão menos comum e que a classe IV é o padrão mais comum.

- A **nefrite lúpica mesangial mínima** (classe I) é muito rara e é caracterizada pela deposição de imunocomplexos no mesângio, identificada através da imunofluorescência e microscopia eletrônica, mas sem alterações estruturais à microscopia óptica.
- A **nefrite lúpica mesangial proliferativa** (classe II) é caracterizada pela proliferação de células mesangiais, muitas vezes acompanhadas pelo acúmulo de matriz mesangial e depósitos mesangiais granulares de imunoglobulina e complemento sem o envolvimento dos capilares glomerulares.
- A **nefrite lúpica focal** (classe III) é definida pelo envolvimento de menos de 50% de todos os glomérulos. Essas lesões podem ser segmentares (afetando apenas uma parte do glomérulo) ou globais (envolvendo todo o glomérulo). Os glomérulos afetados podem exibir edema e proliferação de células endoteliais e mesangiais associada ao acúmulo de leucócitos, necrose capilar e trombos hialinos. Há também, frequentemente, proliferação extracapilar associada com necrose focal e formação de crescentes (Fig. 6-26*A*). O quadro clínico varia desde hematúria e proteinúria leves até a insuficiência renal aguda. Os eritrócitos lançados na urina são comuns quando a doença está ativa. Alguns pacientes evoluem para a glomerulonefrite difusa. As lesões inflamatórias ativas (ou proliferativas) podem curar-se completamente ou levar a uma cicatriz glomerular global ou segmentar crônica.

FIGURA 6-26 Nefrite lúpica. **A**, Glomerulonefrite proliferativa focal, com duas lesões necrotizantes focais nas posições de 11 horas e 2 horas (coloração H&E). A proliferação extracapilar não é proeminente nesse caso. **B**, Glomerulonefrite proliferativa difusa. Perceba o aumento acentuado na celularidade do glomérulo (coloração H&E). **C**, Nefrite lúpica exibindo um glomérulo com diversas lesões em "alça de arame" representando os extensos depósitos subendoteliais dos imunocomplexos (coloração pelo ácido periódico de Schiff). **D**, Microfotografia eletrônica de uma alça capilar glomerular renal de um paciente com nefrite e lúpus eritematoso sistêmico. Os depósitos subendoteliais densos (*cabeças de setas*) correspondem às "alças de arame" vistas pela microscopia óptica. O B (*com seta*) refere-se à membrana basal. **E**, Deposição do anticorpo IgG em padrão granular, detectado por imunofluorescência. B, Membrana basal; End, endotélio; Ep, célula epitelial com processos de apoio; Mes, mesângio; RBC, hemácias na luz capilar; US, espaço urinário. (A-C, Cortesia do Dr. Helmut Rennke, do Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. **D**, Cortesia do Dr. Edwin Eigenbrodt, Departamento de Patologia, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas. **E**, Cortesia do Dr. Jean Olson, Departamento de Patologia, University of California, São Francisco, Califórnia.)

- **Nefrite lúpica difusa** (classe IV) é a forma mais comum e mais grave da nefrite lúpica. As lesões são semelhantes às da classe III, mas diferem em extensão; tipicamente, na nefrite classe IV, metade ou mais da metade dos glomérulos são afetados. Como na classe III, as lesões podem ser segmentares ou globais, e, com

base nisso, podem ser subclassificadas como classe IV segmentar (IV-S) ou classe IV global (IV-G). Os glomérulos envolvidos exibem proliferação de células endoteliais, mesangiais e células epiteliais (Fig. 6-26*B*), com a última produzindo crescentes celulares que preenchem o espaço de Bowman (Cap. 20). Depósitos subendoteliais de imunocomplexos criam um espessamento circunferencial da parede capilar, formando estruturas em "alça de arame" na microscopia óptica (Fig. 6-26*C*). Os imunocomplexos podem ser facilmente detectados através da microscopia eletrônica (Fig. 6-26*D*) e imunofluorescência (Fig. 6-26*E*). As lesões podem evoluir para a cicatrização dos glomérulos. Os pacientes com glomerulonefrite difusa geralmente são sintomáticos, apresentando hematúria, bem como proteinúria. Também são comuns a hipertensão e a insuficiência renal leve a grave.

- **Nefrite lúpica membranosa** (classe V) é caracterizada pelo espessamento difuso das paredes dos capilares devido à deposição de imunocomplexos subepiteliais, semelhante à nefropatia membranosa idiopática descrita no Capítulo 20. Os imunocomplexos são geralmente acompanhados por um aumento da produção de material tipo membrana basal. Essa lesão é normalmente acompanhada por proteinúria severa ou síndrome nefrótica e pode ocorrer simultaneamente com a nefrite lúpica focal ou difusa.
- **Nefrite lúpica esclerosante avançada** (classe VI) é caracterizada pela esclerose de mais de 90% dos glomérulos e representa doença renal em fase terminal.
- As alterações do interstício e dos túbulos estão frequentemente presentes nos pacientes com nefrite lúpica. Raramente, **lesões tubulointersticiais** são a anormalidade dominante. Imunocomplexos semelhantes aos dos glomérulos estão presentes nas membranas basais dos capilares tubulares ou peritubulares em muitos pacientes com nefrite lúpica, mas a significância clínica desses depósitos extraglomerulares não está estabelecida. Frequentemente há folículos de células B bem organizados no interstício, com plasmócitos que podem ser fontes de autoanticorpos.

Pele

Um eritema característico afeta a face ao longo do dorso do nariz e bochechas (erupção "em asa de borboletas") em aproximadamente 50% dos pacientes, mas uma erupção semelhante também pode ser vista nas extremidades e no tronco. Também ocorrem urticária, bolhas, lesões maculopapulares e ulcerações. A exposição à luz solar incita ou acentua o eritema. Histologicamente, as áreas envolvidas mostram degeneração vacuolar da camada basal da epiderme (Fig. 6-27*A*). Na derme, há edema variável e inflamação perivascular. Vasculite com necrose fibrinoide pode ser proeminente. A microscopia por imunofluorescência mostra deposição de imunoglobulina e complemento ao longo da junção dermoepidérmica (Fig. 6-27*B*), a qual também pode estar presente na pele não envolvida. Esse achado não é diagnóstico de LES e, algumas vezes, é visto na esclerodermia ou na dermatomiosite.

FIGURA 6-27 Lúpus eritematoso sistêmico envolvendo a pele. **A**, Um corte corado pela H&E exibe degeneração liquefativa da camada basal da epiderme e edema na junção dermoepidérmica. **B**, Uma microfotografia imunofluorescente com coloração para IgG revela depósitos de Ig ao longo da junção dermoepidérmica. (**A**, Cortesia do Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts. **B**, Cortesia do Dr. Richard Sontheimer, Departamento de Dermatologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Articulações

O envolvimento articular é tipicamente uma sinovite não erosiva com pouca deformidade, o que contrasta com a artrite reumatoide.

Sistema Nervoso Central

Os sintomas neuropsiquiátricos do LES têm sido atribuídos à vasculite aguda, mas nos estudos histológicos do

sistema nervoso desses pacientes vasculite significativa raramente está presente. Em vez disso, algumas vezes se observa oclusão não inflamatória de pequenos vasos por proliferação da íntima, que pode ser causada por dano endotelial por autoanticorpos ou imunocomplexos.

Pericardite e o Envolvimento de Outras Cavidades Serosas

A inflamação das membranas serosas pode ser aguda, subaguda ou crônica. Durante as fases agudas, as superfícies mesoteliais algumas vezes ficam cobertas por exsudato fibrinoso. Posteriormente elas se tornam espessadas, opacas e cobertas por um tecido fibroso aveludado que pode levar à obliteração parcial ou total da cavidade serosa. Efusões pleurais e pericárdicas podem estar presentes.

O envolvimento do ***sistema cardiovascular*** pode manifestar-se como dano a qualquer camada do coração. O envolvimento pericárdico sintomático ou assintomático está presente em até 50% dos pacientes. Miocardite ou infiltrado de células mononucleares é menos comum e pode causar taquicardia de repouso e anomalias eletrocardiográficas. As anomalias valvares, primariamente das valvas mitral e aórtica, manifestam-se como espessamento difuso das cúspides que pode associar-se à disfunção (estenose e/ou insuficiência). A endocardite valvar (ou chamada de Libman-Sacks) era mais comum antes do uso generalizado dos esteroides. Essa endocardite verrucosa não bacteriana assume a forma de depósitos verrucosos únicos ou múltiplos, com 1 a 3 mm, em qualquer valva cardíaca, evidentes em ambas as superfícies das cúspides (Fig. 6-28). Em comparação, as vegetações da endocardite infecciosa são consideravelmente maiores, e as da cardiopatia reumática (Cap. 12) são menores e confinadas às linhas de fechamento das cúspides valvares.

FIGURA 6-28 Endocardite de Libman-Sacks da válvula mitral no lúpus eritematoso. As vegetações presas na borda da cúspide espessada da valva estão indicadas por *setas*. (Cortesia do Dr. Fred Schoen, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Um número cada vez maior de pacientes tem evidências clínicas de coronariopatia (angina, infarto do miocárdio) devido à aterosclerose coronariana. Essa complicação é particularmente notada nos pacientes jovens com doença de longa duração e especialmente prevalente naqueles que tenham sido tratados com corticosteroides. A patogenia da aterosclerose coronariana acelerada ainda não está clara, mas provavelmente é multifatorial. Fatores de risco para aterosclerose, incluindo hipertensão, obesidade e hiperlipidemia, são mais comumente presentes em pacientes com LES do que no resto da população. Além disso, imunocomplexos e anticorpos antifosfolipídios podem causar lesão endotelial e promover aterosclerose.

Baço

Esplenomegalia, espessamento capsular e hiperplasia folicular são aspectos comuns. As artérias peniciliares centrais mostram hiperplasia concêntrica da íntima e das células musculares lisas, produzindo as chamadas lesões em casca de cebola.

Pulmões

Além das efusões pleurais e pleurites, que estão presentes em quase 50% dos pacientes, em alguns casos há fibrose intersticial crônica e hipertensão pulmonar secundária. Nenhuma dessas alterações é específica para o LES.

Outros Órgãos e Tecidos

Os corpúsculos de LE ou de hematoxilina na medula óssea ou em outros órgãos são fortemente indicativos de LES. Os linfonodos podem estar aumentados, com folículos hiperplásicos ou mesmo demonstrar linfadenite necrosante.

Aspectos Clínicos

O LES é uma doença multissistêmica que é altamente variável em sua apresentação clínica, e seu diagnóstico depende de uma constelação de alterações clínicas, sorológicas e morfológicas (Tabela 6-9). Tipicamente, o paciente é uma mulher jovem com algumas das característica a seguir (mas não necessariamente todas): uma erupção em forma de asa de borboleta na face, febre, dor mas sem deformidade em uma ou mais articulações periféricas (pés, tornozelos, joelhos, quadril, dedos, punhos, cotovelos e ombros), dor torácica pleurítica e fotossensibilidade. Entretanto, em muitas pacientes a apresentação do LES é sutil e intrincada, assumindo formas como uma doença febril de origem desconhecida, achados urinários anormais ou doença articular disfarçando-se como artrite reumatoide ou febre reumática. ANAs “genéricos” detectados por testes de imunofluorescência são encontrados em quase 100% dos pacientes, mas não são específicos do LES. Vários achados clínicos podem apontar para o envolvimento renal, incluindo hematúria, cilindros hemáticos, proteinúria e, em alguns casos, a clássica síndrome nefrótica (Cap. 20). Encontram-se evidências laboratoriais de algum desarranjo hematológico em virtualmente todos os casos, mas em alguns pacientes anemia ou trombocitopenia pode ser a manifestação de apresentação, bem como o problema clínico dominante. Ainda em outros, desordens mentais, incluindo psicose ou convulsões, ou coronariopatia podem ser problemas clínicos proeminentes. As pacientes com LES também estão mais propensas a infecções, possivelmente em razão de sua disfunção imunológica subjacente e do tratamento com imunossupressores.

A evolução da doença é variável e imprevisível. Raros casos agudos resultam em óbito em semanas a meses. Mais frequentemente, com terapia apropriada, a doença caracteriza-se por reativações e remissões durante um período de anos até décadas. Durante as reativações, o aumento da formação de imunocomplexos resulta na ativação do complemento, frequentemente levando à hipocomplementemia. Os agravamentos da doença geralmente são tratados com corticosteroides ou outros medicamentos imunossupressores. Mesmo sem terapia, em alguns pacientes a doença pode ter um curso indolente com manifestações relativamente brandas por anos, tais como alterações cutâneas e hematúria leve. O prognóstico tem melhorado significativamente e espera-se uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 90% e em 10 anos de aproximadamente 80%. As causas mais comuns de óbito são insuficiência renal e infecções intercorrentes. Coronariopatia também está se tornando uma causa importante de óbito. Os pacientes tratados com esteroides e imunossupressores incorrem nos riscos habituais associados a tal terapia.

Como mencionado, o envolvimento cutâneo juntamente com a doença multissistêmica é bastante comum no LES. Os tópicos a seguir descrevem duas síndromes nas quais o envolvimento cutâneo é o aspecto mais

proeminente ou exclusivo.

Lúpus Eritematoso Discoide Crônico

O lúpus eritematoso discoide crônico é uma doença na qual as manifestações cutâneas podem mimetizar o LES, mas as manifestações sistêmicas são raras. É caracterizado pela presença de placas que exibem diferentes graus de edema, eritema, descamação, tamponamento folicular e atrofia da pele circundados por uma borda eritematosa elevada. A face e o couro cabeludo geralmente são afetados, mas lesões disseminadas ocasionalmente ocorrem. A doença está geralmente confinada à pele, mas 5% a 10% de pacientes com lúpus eritematoso discoide desenvolvem manifestações multissistêmicas depois de muitos anos. Da mesma forma, alguns pacientes com LES podem ter lesões discoides proeminentes na pele. Aproximadamente 35% dos pacientes mostram um teste positivo para o ANA genérico, mas raramente estão presentes anticorpos contra o DNA de cadeia dupla. Estudos de biópsias de pele por imunofluorescência mostram deposição de imunoglobulina e C3 na junção dermoepidérmica, semelhantemente ao que se vê no LES.

Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

Essa afecção também se apresenta com envolvimento cutâneo predominante e pode ser distinguida do lúpus eritematoso discoide crônico por vários critérios. A erupção cutânea nessa doença tende a ser generalizada, superficial e não cicatricial, embora possam ocorrer lesões cicatriciais em alguns pacientes. A maioria dos pacientes tem sintomas sistêmicos leves compatíveis com LES. Além disso, há uma forte associação com anticorpos contra o antígeno SS-A e com o genótipo *HLA-DR3*. Desse modo, o termo *lúpus eritematoso cutâneo subagudo* parece definir um grupo intermediário entre o LES e o lúpus eritematoso localizado somente na pele.

Lúpus Eritematoso Induzido por Fármacos

Uma síndrome similar ao lúpus eritematoso pode se desenvolver em pacientes que recebem vários medicamentos, incluindo a hidralazina, procainamida, isoniazida e D-penicilamina, apenas para citar alguns. É de certa forma surpreendente o fato de que a terapia anti-TNF, a qual é eficaz na artrite reumatoide e em outras doenças autoimunes, possa também causar lúpus induzido por medicamentos. Muitos desses medicamentos estão associados ao desenvolvimento de ANAs, mas a maioria dos pacientes não apresenta sintomas de lúpus eritematoso. Por exemplo, 80% dos pacientes que recebem procainamida têm ANAs positivos, mas apenas um terço deles manifesta sintomas clínicos como artralgias, febre e serosite. Embora múltiplos órgãos sejam afetados, o envolvimento renal e do sistema nervoso central é incomum. Há diferenças sorológicas e genéticas do LES clássico também. São raros os anticorpos específicos para DNA de cadeia dupla, mas há uma frequência extremamente alta de anticorpos específicos para histonas. Pessoas com o alelo *HLA-DR4* possuem um maior risco de desenvolver uma síndrome lúpus eritematoso-símile após a administração da hidralazina, enquanto os que possuem o alelo *HLA-DR6* (mas não o *DR4*) possuem um risco elevado com a procainamida. A doença tem remissão depois da suspensão do fármaco causador.

Conceitos-chave

Lúpus Eritematoso Sistêmico

- O LES é uma doença autoimune sistêmica, causada por autoanticorpos produzidos contra diversos autoantígenos e pela formação de imunocomplexos.
- Os principais autoanticorpos e os responsáveis pela formação de imunocomplexos circulantes são direcionados contra antígenos nucleares. Outros autoanticorpos reagem com eritrócitos, plaquetas e vários complexos de fosfolipídios com proteínas.
- Manifestações da doença incluem nefrite, lesões cutâneas e artrite (causadas pela deposição dos imunocomplexos), além de anomalias hematológicas e neurológicas.
- A causa subjacente da quebra da autotolerância no LES é desconhecida; ela pode incluir o excesso ou persistência de antígenos nucleares, múltiplos genes de suscetibilidade herdados e desencadeadores ambientais (p. ex., irradiação por UV, que resulta em apoptose celular e na liberação de proteínas nucleares).

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica que afeta primariamente as articulações, mas pode envolver tecidos extraarticulares, como a pele, os vasos sanguíneos, pulmões e coração. Muitas evidências apoiam a natureza autoimune da doença. Como as principais manifestações da doença estão nas articulações, ela será discutida no Capítulo 26.

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é uma doença crônica caracterizada por olhos secos (*ceratoconjuntivite seca*) e boca seca (*xerostomia*) decorrentes da destruição imunologicamente mediada das glândulas lacrimais e salivares. Ocorre como transtorno isolado (forma primária), também conhecido como síndrome seca, ou mais frequentemente em associação com outra doença autoimune (forma secundária). Entre as desordens associadas, a artrite reumatoide é a mais comum, mas alguns pacientes têm LES, polimiosite, esclerodermia, vasculite, doença mista do tecido conjuntivo ou tireoidite.

Etiologia e Patogenia

A redução característica das lágrimas e da saliva (*síndrome seca*) é resultado da infiltração linfocítica e fibrose das glândulas lacrimais e salivares. O infiltrado contém predominantemente células T auxiliares CD4+ ativadas e algumas células B, incluindo plasmócitos. Cerca de 75% dos pacientes têm fator reumatoide presente (um anticorpo que reage contra auto-IgG) coexistindo ou não com a artrite reumatoide. Os ANAs são detectados em 50% a 80% dos pacientes por exame de imunofluorescência. Uma série de outros anticorpos específicos ou não específicos para um órgão também foi identificada. Mais importante, contudo, são os anticorpos direcionados contra dois antígenos de ribonucleoproteínas, SS-A (Ro) e SS-B (La) (Tabela 6-10), que podem ser detectados em até 90% dos pacientes por técnicas sensíveis. Esses anticorpos são assim considerados marcadores sorológicos da doença. Pacientes com altos títulos de anticorpos para o SS-A possuem maior probabilidade de surgimento precoce da doença, maior duração da doença, e manifestações extraglandulares, como a vasculite cutânea e a nefrite. Esses autoanticorpos também estão presentes em uma porcentagem menor de pacientes com LES e, portanto, não são diagnósticos da síndrome de Sjögren.

Como nas outras doenças autoimunes, a síndrome de Sjögren mostra alguma associação, embora fraca, com certos alelos do HLA. Estudos com brancos e negros sugerem ligação da forma primária com o *HLA-B8*, *HLA-DR3* e *DRW52*, bem como com os *loci* do *HLA-DQA1* e *HLA-DQB1*; nos pacientes com anticorpos anti-SSA ou anti-SS-B, os alelos específicos de *HLA-DQA1* e *HLA-DQB1* são frequentes. Isso sugere que, como no LES, a herança de certas moléculas da classe II predispõe ao desenvolvimento de autoanticorpos específicos.

Embora a patogenia da síndrome de Sjögren continue obscura, é implicada a ativação aberrante de células T e células B. O desencadeador inicial pode ser uma infecção viral das glândulas salivares, o que causa morte celular local e liberação de autoantígenos teciduais. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, as células T CD4+ e as células B específicas para esses autoantígenos podem ter escapado da tolerância e são capazes de reagir. O resultado é inflamação, lesão tecidual e, eventualmente, fibrose. No entanto, o papel de citocinas específicas ou de subgrupos de células T no desenvolvimento das lesões não está estabelecido. A natureza dos autoantígenos reconhecidos por esses linfócitos ainda é misteriosa. Uma proteína do citoesqueleto chamada α-fodrina é um autoantígeno candidato, mas seu papel no desenvolvimento da doença ainda não foi estabelecido. A doença semelhante à síndrome de Sjögren é vista em alguns pacientes com o vírus linfotrópico T humano (HTLV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou infecções pelo vírus da hepatite C, mas a ligação entre esses vírus e a doença autoimune ainda não foi esclarecida.

Morfologia

Como mencionado, **as glândulas lacrimais e salivares são os principais alvos da doença**, embora outras glândulas exócrinas, incluindo as que revestem os tratos respiratório e gastrointestinal e a vagina, também possam estar envolvidas. O achado histológico mais precoce nas glândulas salivares maiores e menores é o

infiltrado linfocitário periductal e perivascular. Eventualmente, o infiltrado linfocitário torna-se extenso (Fig. 6-29) e nas glândulas salivares maiores podem ser vistos folículos linfoides com centros germinativos. As células epiteliais que revestem os ductos podem mostrar hiperplasia, obstruindo assim os ductos. Mais tarde há atrofia dos ácinos, fibrose e hialinização; ainda mais tarde na sua evolução, são vistas atrofia e substituição do parênquima por gordura. Em alguns casos, o infiltrado linfoide é tão intenso a ponto de dar a impressão de um linfoma. Na verdade, esses pacientes têm alto risco de desenvolvimento de linfomas de células B e podem ser necessárias avaliações moleculares de clonalidade para distinguir a inflamação crônica reativa do envolvimento inicial por linfoma.

A B

FIGURA 6-29 Síndrome de Sjögren. **A**, Aumento da glândula salivar. **B**, Infiltração intensa por plasmócitos e linfócitos com hiperplasia epitelial ductal em uma glândula salivar. (**A**, Cortesia do Dr. Richard Sontheimer, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. **B**, Cortesia do Dr. Dennis Burns, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

A falta de lágrimas leva ao ressecamento do epitélio da córnea, que se torna inflamado, erodido e ulcerado; a mucosa oral pode atrofiar, com fissuras inflamatórias e ulceração; e o ressecamento e a formação de crostas no nariz podem levar a ulcerações e até à perfuração do septo nasal.

Aspectos Clínicos

A síndrome de Sjögren ocorre mais comumente em mulheres entre 50 e 60 anos de idade. Conforme esperado, os sintomas resultam da destruição inflamatória das glândulas exócrinas. A *ceratoconjuntivite* produz borramento da visão, ardência e prurido, e secreções espessas acumulam-se no saco conjuntival. A *xerostomia* resulta em dificuldade para deglutir alimentos sólidos, diminuição da capacidade de sentir sabor, fendas e fissuras na boca e ressecamento da mucosa oral. O aumento de volume da glândula parótida está presente em metade dos pacientes; ressecamento da mucosa nasal, epistaxe, bronquite recorrente e pneumonite são outros sintomas. São vistas manifestações de *doença extraglandular* em um terço dos pacientes e incluem sinovite, fibrose pulmonar difusa e neuropatia periférica. Elas são mais comuns em pacientes com altos títulos de anticorpos específicos para SS-A. Ao contrário do LES, as lesões glomerulares são extremamente raras na síndrome de Sjögren. Defeitos da função tubular, contudo, incluindo acidose tubular renal, uricosúria e fosfatúria, costumam ser vistos e associam-se histologicamente à nefrite tubulointersticial (Cap. 20). Cerca de 60% dos pacientes têm outro distúrbio autoimune que acompanha, como a artrite reumatoide, e esses pacientes também têm os sintomas e sinais desse transtorno.

A combinação de envolvimento inflamatório das glândulas lacrimais e salivares já foi chamada de *doença de Mikulicz*. O nome foi substituído por *síndrome de Mikulicz*, ampliado para incluir aumento de volume das glândulas lacrimais e salivares por qualquer causa, incluindo sarcoidose, linfoma e outros tumores. *É essencial a biópsia do lábio (para examinar glândulas salivares menores) para o diagnóstico de síndrome Sjögren*.

Os linfonodos de pacientes com a síndrome de Sjögren costumam ser hiperplásicos, mas a resposta linfocitária mais intensa é vista nos tecidos que são o foco da resposta autoimune, particularmente as glândulas salivares e

lacrimais. Nos estágios iniciais da doença, esse infiltrado imunológico consiste em uma mistura de células T e B policlonais. No entanto, se a reação persistir, há forte tendência que clones individuais da população de células B ganhem uma vantagem em crescimento, provavelmente em razão da aquisição de mutações somáticas. A emergência de um clone dominante de células B geralmente é indicativa do desenvolvimento de um linfoma de zona marginal, um tipo específico de neoplasia maligna de células B que costuma originar-se no contexto de inflamação linfocitária crônica. Cerca de 5% dos pacientes com síndrome de Sjögren desenvolvem linfoma, uma incidência que é 40 vezes mais alta do que o normal. Outras doenças autoimunes (p. ex., tireoidite de Hashimoto) também estão associadas a um alto risco de linfoma da zona marginal (Cap. 13), o qual tipicamente surge no órgão ou tecido que é alvo da inflamação autoimune.

Conceitos-chave

Síndrome de Sjögren

- A síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória que afeta primariamente as glândulas salivares e lacrimais, deixando a boca e os olhos secos.
- Acredita-se que a doença seja causada por uma reação autoimune das células T contra um autoantígeno desconhecido expresso nessas glândulas, ou por reações imunológicas contra os antígenos de um vírus que infecta os tecidos.

Esclerose Sistêmica (Esclerodermia)

A esclerose sistêmica é caracterizada por: (1) inflamação crônica que se acredita ser resultado de autoimunidade, (2) lesão disseminada de pequenos vasos sanguíneos e (3) fibrose intersticial e perivascular progressiva na pele e em múltiplos órgãos. Apesar de o termo *esclerodermia* estar enraizado na medicina clínica, essa doença é mais bem denominada de *esclerose sistêmica*, pois é caracterizada pela fibrose excessiva por todo o corpo. A pele é mais comumente afetada, mas o trato gastrointestinal, os rins, o coração, os músculos e os pulmões também são frequentemente envolvidos. Em alguns pacientes, a doença parece continuar confinada à pele por muitos anos, mas na maioria ela avança para o envolvimento visceral, com óbito por insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência pulmonar ou má absorção intestinal. A heterogeneidade clínica da esclerose sistêmica foi reconhecida através da classificação da doença em duas categorias principais: a *esclerodermia difusa*, caracterizada por envolvimento generalizado da pele inicialmente, com rápida progressão e envolvimento viceral precoce; e a *esclerodermia limitada*, na qual o envolvimento cutâneo costuma ser confinado aos dedos das mãos, antebraços e face. O envolvimento visceral ocorre tardiamente; por isso, o curso clínico é relativamente benigno. Alguns pacientes com a doença limitada também desenvolvem uma combinação de calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia, a chamada *síndrome CREST*. Muitas outras variantes e afecções relacionadas, como a fasceíte eosinofílica, ocorrem com muito menos frequência e não são descritas aqui.

Etiologia e Patogenia

A causa da esclerose sistêmica não é conhecida, mas **a doença provavelmente resulta de três processos inter-relacionados —respostas autoimunes, dano vascular e depósito de colágeno** (Fig. 6-30).

FIGURA 6-30 Um modelo para a patogenia da esclerose sistêmica. Estímulos externos desconhecidos causam anomalias vasculares e ativação imunológica em indivíduos geneticamente suscetíveis, e ambas contribuem para a fibrose excessiva.

- **Autoimunidade**. Propõe-se que as células T CD4+, respondendo a um antígeno ainda não identificado, acumulam-se na pele e liberam citocinas que ativam células inflamatórias e fibroblastos. Embora o infiltrado inflamatório seja tipicamente esparso na pele de pacientes com esclerose sistêmica, as células T CD4+ ativadas podem ser encontradas em muitos pacientes, e as células T_H2 foram isoladas da pele. Várias citocinas produzidas por essas células T, incluindo TGF-β e IL-13, podem estimular a transcrição de genes que codificam colágeno e outras proteínas da matriz extracelular (p. ex., fibronectina) nos fibroblastos. Outras citocinas recrutam leucócitos e propagam a inflamação crônica.
  Há também evidência de ativação inadequada da imunidade humoral, e a presença de vários autoanticorpos, especialmente os ANAs, fornece informações para o diagnóstico e o prognóstico. Não está claro o papel desses ANAs na patogenia da doença; postula-se que alguns desses anticorpos estimulam a fibrose, mas não são convincentes as evidências que dão suporte a essa ideia.
- **Lesão vascular**. **A doença microvascular está constantemente presente já no início do curso da esclerose sistêmica e pode ser a lesão inicial**. A proliferação da íntima é evidente nas artérias digitais dos pacientes com esclerose sistêmica. Também é comum a dilatação capilar com extravasamento e destruição. As alças capilares nas pregas ungueais estão distorcidas no início da doença e posteriormente elas desaparecem. Sinais que denunciam a ativação e lesão do endotélio (p. ex., aumento dos níveis do fator de von Willebrand) e o aumento da ativação plaquetária (aumento da porcentagem de agregados plaquetários circulantes) também foram observados. No entanto, não se sabe o que causa a lesão vascular; poderia ser o evento iniciador ou resultado de inflamação crônica, com os mediadores liberados por células inflamatórias causando dano no endotélio microvascular. Ciclos repetidos de lesão endotelial seguidos por agregação plaquetária levam à liberação de fatores plaquetários e endoteliais (p. ex., PDGF, TGF-β) que desencadeiam fibrose perivascular. As células da musculatura lisa vascular também mostram anormalidades como o aumento da expressão de receptores adrenérgicos. Por fim, o estreitamento generalizado da microvasculatura leva a lesão isquêmica e cicatrizes.
- **Fibrose**. A fibrose progressiva característica da doença é resultado de múltiplas anormalidades, incluindo o acúmulo de macrófagos ativados de forma alternativa, ações de citocinas fibrogênicas produzidas pelos leucócitos do infiltrado, hiper-responsividade de fibroblastos a essas citocinas e cicatrizes após lesão isquêmica causada pelas lesões vasculares. Há algumas evidências de que os fibroblastos dos pacientes com esclerose sistêmica possuem uma anomalia intrínseca que faz com que eles produzam quantidades excessivas de colágeno, o qual é estruturalmente normal. Essa ideia tem como base estudos com fibroblastos cultivados, e ainda não se sabe se ou como essa anomalia está relacionada à patogenia *in vivo*.

Morfologia

Virtualmente, todos os órgãos podem ser envolvidos na esclerose sistêmica. Ocorrem alterações proeminentes na pele, trato alimentar, sistema musculoesquelético e rim, mas as lesões também costumam estar presentes nos vasos sanguíneos, coração, pulmões e nervos periféricos.

Pele

A grande maioria dos pacientes tem atrofia esclerótica difusa da pele, que geralmente começa nos dedos das mãos e regiões distais das extremidades superiores e estende-se proximalmente, envolvendo braços, ombros, pescoço e face. Histologicamente, há edema e infiltrado perivascular contendo células T CD4+, associados a tumefação e degeneração das fibras colágenas, que se tornam eosinófilas. Capilares e pequenas artérias (150 a 500 μm de diâmetro) mostram espessamento da lâmina basal, lesão das células endoteliais e oclusão parcial. Com a progressão da doença, há fibrose cada vez maior da derme, que se torna fortemente ligada às estruturas subcutâneas. Há acentuado aumento de colágeno compacto na derme, geralmente com diminuição da espessura da epiderme, perda dos cones interpapilares, atrofia dos anexos dérmicos e espessamento hialino das paredes das arteríolas e capilares dérmicos (Fig. 6-31*B*). Podem se desenvolver calcificações subcutâneas focais e algumas vezes difusas, especialmente nos pacientes com a síndrome CREST. Nos estágios avançados, os dedos das mãos assumem um aspecto afilado semelhante a garras, com limitação do movimento articular, e a face se torna uma máscara desenhada. A perda do suprimento sanguíneo pode levar a ulcerações cutâneas e a alterações atróficas das falanges terminais (Fig. 6-31*C*). Algumas vezes, as pontas dos dedos das mãos sofrem autoamputação.

FIGURA 6-31 Esclerose sistêmica. **A**, Pele normal. **B**, Biópsia de pele de um paciente com esclerose sistêmica. Perceba a deposição excessiva de colágeno denso na derme com virtual ausência de anexos (p. ex., folículos pilosos) e focos de inflamação (*seta*). **C**, A fibrose subcutânea extensa imobilizou os dedos criando uma deformidade de flexão em forma de garra. A perda do fornecimento de sangue resultou em ulcerações cutâneas. (**C**, Cortesia do Richard Sontheimer, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Trato Alimentar

O trato alimentar é afetado em aproximadamente 90% dos pacientes. Podem se desenvolver atrofia progressiva e substituição da camada muscular por tecido fibroso colágeno em qualquer nível, mas elas são mais intensas no esôfago. Os dois terços inferiores do esôfago costumam desenvolver uma inflexibilidade borracha de mangueira-símile. A disfunção do esfíncter esofágico inferior associada dá origem a refluxo gastroesofágico e suas complicações, incluindo metaplasia de Barrett (Cap. 17) e estenoses. A mucosa tem sua espessura diminuída, pode ulcerar e há excessiva colagenização da lâmina própria e da submucosa. A perda das vilosidades e microvilosidades no intestino delgado é a base anatômica para a síndrome de má absorção algumas vezes encontrada.

Sistema Musculoesquelético

A inflamação sinovial associada a hipertrofia e hiperplasia das partes moles sinoviais é comum nos estágios

iniciais; a fibrose ocorre posteriormente. Essas alterações fazem lembrar da artrite reumatoide, mas a destruição articular não é comum na esclerose sistêmica. Em um pequeno subgrupo de pacientes (aproximadamente 10%) pode se desenvolver uma miosite indistinguível da polimiosite.

Rins

Ocorrem anomalias renais em dois terços dos pacientes com esclerose sistêmica. As mais proeminentes são as lesões vasculares. As artérias interlobulares mostram espessamento da íntima em decorrência da deposição de material mucinoso ou finamente colagenoso, que se cora histoquimicamente para glicoproteínas e mucopolissacarídeos ácidos. Também há proliferação concêntrica de células intimais. Essas alterações podem assemelhar-se àquelas vistas na hipertensão maligna, mas na esclerodermia as alterações restringem-se aos vasos com 150 a 500 μm de diâmetro e nem sempre se associam à hipertensão. A hipertensão, entretanto, ocorre em 30% dos pacientes com esclerodermia e em 20% ela assume uma evolução tragicamente rápida (hipertensão maligna). Nos pacientes hipertensos, as alterações vasculares são mais pronunciadas e costumam associar-se à necrose fibrinoide envolvendo as arteríolas, juntamente com trombose e infarto. Tais pacientes costumam morrer de insuficiência renal, que é responsável por cerca de 50% dos óbitos em pessoas com essa doença. Não há alterações glomerulares específicas.

Pulmões

Os pulmões são envolvidos em mais de 50% dos indivíduos com esclerose sistêmica. Esse envolvimento pode manifestar-se como hipertensão pulmonar e fibrose intersticial. O vasospasmo pulmonar, secundário à disfunção endotelial vascular pulmonar, é considerado importante na patogenia da hipertensão pulmonar. A fibrose pulmonar, quando presente, é indistinguível daquela vista na fibrose pulmonar idiopática (Cap. 15).

Coração

A pericardite com efusão, fibrose miocárdica e o espessamento das arteríolas intramiocárdicas ocorrem em um terço dos pacientes. O prejuízo clínico causado pelo envolvimento do miocárdio, entretanto, é menos comum.

Aspectos Clínicos

A esclerose sistêmica possui uma proporção mulher:homem de 3: 1, com um pico de incidência no grupo etário de 50 a 60 anos. Embora a esclerose sistêmica compartilhe muitas características com o LES, a artrite reumatoide (Cap. 26) e a polimiosite (Cap. 27), seus aspectos característicos são as notáveis alterações cutâneas, especialmente o espessamento da pele. O *fenômeno de Raynaud*, que se manifesta como vasoconstrição episódica das artérias e arteríolas das extremidades, é visto em virtualmente todos os pacientes e precede outros sintomas em 70% dos casos. A *disfagia*, atribuível à fibrose esofágica, e a hipomotilidade resultante estão presentes em mais de 50% dos pacientes. Finalmente, a destruição da parede esofagiana leva a atonia e dilatação, especialmente na sua extremidade inferior. Dor abdominal, obstrução intestinal ou síndrome de má absorção com perda de peso e anemia refletem o envolvimento do intestino delgado. Dificuldades respiratórias causadas pela fibrose pulmonar podem resultar em disfunção cardíaca direita e a fibrose miocárdica pode causar arritmias ou insuficiência cardíaca. Ocorre leve proteinúria em até 30% dos pacientes, mas raramente a proteinúria é grave o suficiente para causar síndrome nefrótica. A manifestação mais desastrosa é a hipertensão maligna (Cap. 11), com o subsequente desenvolvimento de insuficiência renal fatal, mas em sua ausência a progressão da doença pode ser lenta. A doença tende a ser mais grave em negros, especialmente em mulheres negras. À medida que o tratamento das crises renais melhorou, a doença pulmonar tornou-se a principal causa de óbito na esclerose sistêmica.

Virtualmente, todos os pacientes possuem ANAs que reagem contra diversos antígenos nucleares. Foram descritos dois ANAs fortemente associados à esclerose sistêmica. Um desses, direcionado contra a *DNA* topoisomerase I (anti-Scl 70), é altamente específico. Dependendo do grupo étnico e do ensaio, ele está presente em 10% a 20% dos pacientes com esclerose sistêmica difusa. Os pacientes que têm esse anticorpo apresentam maior probabilidade de ter fibrose pulmonar e doença vascular periférica. O outro, um *anticorpo anticentrômero*, é encontrado em 20% a 30% dos pacientes que tendem a apresentar a síndrome CREST. Os pacientes com essa síndrome têm envolvimento relativamente limitado da pele, frequentemente confinado aos dedos das mãos, antebraços e face e calcificação dos tecidos subcutâneos. O envolvimento das vísceras, incluindo lesões esofagianas, hipertensão pulmonar e cirrose biliar, pode não ocorrer ou ocorrer tardiamente. Em geral, esses

pacientes vivem mais do que aqueles com esclerose sistêmica com envolvimento visceral difuso desde o início.

Conceitos-chave

Esclerose Sistêmica

- A esclerose sistêmica (comumente chamada de escleroderma) é caracterizada pela fibrose progressiva envolvendo a pele, o trato gastrointestinal e outros tecidos.
- A fibrose pode ser o resultado da ativação dos fibroblastos pelas citocinas produzidas pelas células T, mas o que desencadeia as respostas das células T é desconhecido.
- A lesão endotelial e a doença microvascular estão comumente presentes nas lesões da esclerose sistêmica, possivelmente causando isquemia crônica, mas a patogenia da lesão vascular ainda não é conhecida.

Miopatias Inflamatórias

As miopatias inflamatórias compreendem um grupo heterogêneo e incomum de doenças caracterizadas por lesão e inflamação principalmente dos músculos esqueléticos, provavelmente imunologicamente mediadas. Estão incluídas nessa categoria três doenças distintas, *dermatomiosite, polimiosite* e *miosite de corpos de inclusão*. Elas podem ocorrer isoladamente ou com outras doenças imunomediadas, particularmente a esclerose sistêmica. Essas doenças são descritas no Capítulo 27.

Doença Mista do Tecido Conjuntivo

O termo "*doença mista do tecido conjuntivo*" é utilizado para descrever uma doença com características clínicas que são uma mistura dos aspectos do LES, da esclerose sistêmica e da polimiosite. A doença é caracterizada sorologicamente por altos títulos de anticorpos contra a partícula de ribonucleoproteína contida na ribonucleoproteína U1. Tipicamente, a doença mista do tecido conjuntivo apresenta-se com sinovite dos dedos, fenômeno de Raynaud e miosite leve, o envolvimento renal é moderado e há uma boa resposta aos corticosteroides, pelo menos em curto prazo. Como as características clínicas se sobrepõem às de outras doenças, sugeriu-se que a doença mista do tecido conjuntivo não seja uma entidade distinta, mas que diferentes pacientes representem subgrupos de LES, esclerose sistêmica e polimiosite. A doença pode, com o passar do tempo, evoluir para o LES ou esclerose sistêmica clássicos. No entanto, um subgrupo de pacientes não evolui para outras doenças e a resposta benéfica aos esteroides não é universal, sugerindo que há uma doença mista do tecido conjuntivo distinta das outras doenças autoimunes. As complicações graves da doença mista do tecido conjuntivo incluem a hipertensão pulmonar, a doença intersticial pulmonar e a doença renal.

Poliarterite Nodosa e Outras Vasculites

A poliarterite nodosa pertence a um grupo de doenças caracterizadas pela inflamação necrotizante das paredes dos vasos sanguíneos e mostra fortes evidências de um mecanismo patogênico imunológico. O termo geral *vasculite não infecciosa* diferencia essas condições daquelas causadas pela infecção direta da parede do vaso sanguíneo (como ocorre na parede de um abscesso) e serve para enfatizar que qualquer tipo de vaso pode estar envolvido — artérias, arteríolas, veias ou capilares.

A vasculite não infecciosa é encontrada em muitas situações clínicas. Uma classificação e descrição detalhadas das vasculitides são apresentadas no Capítulo 11, onde também são discutidos os mecanismos imunológicos.

Doença Relacionada à IgG4

A doença relacionada à IgG4 (IgG4-DR) é um grupo de doenças recentemente reconhecido, caracterizado por infiltrados nos tecidos predominantemente constituídos por plasmócitos produtores de anticorpos IgG4 e linfócitos, particularmente células T, fibrose estoriforme, flebite obliterante e aumento de IgG4 sérica. Embora tenha sido reconhecida apenas recentemente, quando manifestações extrapancreáticas foram identificadas em

pacientes com pancreatite autoimune, a doença relacionada à IgG4 tem sido descrita em praticamente todos os sistemas: árvore biliar, glândulas salivares, tecidos periorbitais, rins, pulmões, linfonodos, meninges, aorta, mama, próstata, tireoide, pericárdio e pele. Muitas condições que foram vistas por muito tempo como confinadas a um órgão fazem parte do espectro IgG4-DR. Essas incluem a síndrome de Mikulicz (aumento e fibrose de glândulas salivares e lacrimais), tireoidite de Riedel, fibrose retroperitoneal idiopática, pancreatite autoimune e pseudotumor inflamatório da órbita, pulmões e rins, para citar alguns. A doença acomete mais frequentemente homens de meia-idade e idosos.

A patogenia desta condição não é compreendida e, embora a produção de IgG4 nas lesões seja uma marca da doença, não se sabe se esse tipo de anticorpo contribui para a patologia. O papel das células B é suportado por estudos clínicos iniciais nos quais a depleção de células B por reagentes anticélulas B, como o rituximabe, proporcionou um benefício clínico. Não está claro se a doença possui natureza verdadeiramente autoimune, e nenhum autoantígeno alvo foi identificado.

Rejeição de Tecidos Transplantados

A rejeição de transplantes é discutida aqui porque envolve várias das reações imunológicas que estão por trás das doenças inflamatórias imunomediadas. A principal limitação do transplante é o processo de *rejeição*, no qual o sistema imunológico do receptor reconhece o enxerto como sendo estranho e o agride.

Mecanismos de Reconhecimento e Rejeição de Aloenxertos

A rejeição é um processo no qual os linfócitos T e os anticorpos produzidos contra os antígenos do enxerto reagem e destroem os enxertos de tecidos. Discutiremos a seguir como os antígenos do doador são reconhecidos a partir do enxerto pelos linfócitos no receptor e como os linfócitos e os seus produtos destroem o enxerto.

Reconhecimento de Aloantígenos do Enxerto por Linfócitos T e B

As principais diferenças antigênicas entre o doador e o receptor que resultam na rejeição dos transplantes são as diferenças nos alelos do HLA. Enxertos trocados entre indivíduos da mesma espécie (a situação clínica mais comum) são chamados de *aloenxertos*, e enxertos de uma espécie para outra (ainda um procedimento experimental) são chamados de *xenoenxertos*. Como os genes do HLA são altamente polimórficos, sempre há algumas diferenças entre os indivíduos (exceto, é claro, no caso de gêmeos idênticos). Após o transplante, as células T do receptor reconhecem antígenos do doador (antígenos alogênicos ou aloantígenos) através de duas vias, chamadas *direta* e *indireta* (Fig. 6-32).

FIGURA 6-32 Reconhecimento dos aloantígenos em enxertos de órgãos. **A**, Na via direta, os antígenos do MHC classes I e II do doador nas células apresentadoras de antígenos no enxerto (junto com os coestimuladores, não exibidos) são reconhecidos respectivamente pelas células T citotóxicas CD8+ e pelas células T auxiliares CD4+ do hospedeiro. As células CD4+ proliferam e produzem citocinas (p. ex., IFN-γ) as quais induzem dano tecidual através de uma reação inflamatória local. As células T CD8+ respondendo a antígenos do enxerto diferenciam-se em CTLs, que matam as células do enxerto. **B**, Na via indireta, os antígenos do enxerto são capturados, processados e exibidos pelas APCs do hospedeiro, ativando células T CD4+, as quais danificam o enxerto por meio de uma reação inflamatória e estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpos. Um exemplo da reação aos aloenxertos renais é exibida, mas os mesmos princípios são aplicáveis para todos os enxertos de órgãos sólidos.

- **Via direta do alorreconhecimento.** Na via direta, as células T do receptor do transplante reconhecem moléculas do MHC alogênicas (do doador) na superfície das APCs no enxerto. Acredita-se que as células dendríticas carregadas nos órgãos do doador são as APCs mais importantes para iniciar a resposta antienxerto porque não apenas expressam altos níveis de moléculas das classes I e II do MHC, mas também são dotadas de moléculas coestimuladoras (p. ex., B7-1 e B7-2). As células T do hospedeiro encontram as células dendríticas do doador no interior do órgão enxertado ou depois que as células dendríticas migram para os linfonodos de drenagem. As células T CD8+ reconhecem as moléculas do MHC classe I e diferenciam-se em CTLs ativos. As células T auxiliares CD4+ reconhecem moléculas da classe II alogênicas, proliferam e diferenciam-se em células efetoras T_H1 (e possivelmente T_H17). O reconhecimento direto das moléculas do MHC alogênicas parece paradoxal às regras de restrição do MHC próprio: se as células T normalmente restringem-se a reconhecer peptídios estranhos exibidos por moléculas do MHC próprias, por que essas células T reconhecem o MHC estranho? A explicação mais provavel é que as moléculas do MHC alogênicas, com seus peptídios ligados, assemelham-se aos ou mimetizam os complexos MHC próprio-peptídio estranho que são reconhecidos por células T restritas ao MHC próprio. Em outras palavras, o reconhecimento de moléculas do MHC alogênicas é uma reação cruzada de células T selecionadas para reconhecer o MHC próprio com peptídios estranhos.

- **Via indireta do alorreconhecimento.** Na via indireta, os linfócitos T do receptor reconhecem os antígenos do MHC do doador do enxerto depois que são apresentados pelas APCs do próprio receptor. Esse processo envolve a captação e o processamento de moléculas do MHC a partir do órgão enxertado pelas APCs do hospedeiro. Os peptídios derivados do tecido doado são apresentados pelas moléculas do MHC do próprio hospedeiro, como qualquer outro peptídio estranho. Desse modo, a via indireta é semelhante ao processamento e apresentação fisiológicos de outros antígenos estranhos (p. ex., microbianos). A via indireta gera células T CD4+ que entram no enxerto e reconhecem os antígenos do enxerto exibidos por APCs do hospedeiro que também entraram no enxerto, e o resultado é um tipo de hipersensibilidade tardia da reação inflamatória. No entanto, os CTLs CD8+ gerados pela via indireta não podem matar as células do enxerto, porque esses CTLs reconhecem os antígenos do enxerto apresentados pelas APCs do hospedeiro e não podem reconhecer as células do enxerto diretamente. Portanto, quando as células T reagem contra um enxerto pela via indireta, o principal mecanismo de rejeição celular é a produção de citocinas pelas células T e a inflamação.

A frequência de células T que podem reconhecer os antígenos estranhos em um enxerto é muito mais elevada do que a frequência de células T específicas para qualquer microrganismo. Por essa razão, as respostas imunológicas contra aloenxertos são mais fortes do que as respostas a agentes patogênicos. É previsível que essas reações fortes possam destruir os enxertos rapidamente e que o seu controle exija agentes imunossupressores potentes.

Os linfócitos B também reconhecem antígenos no enxerto, incluindo HLA e outros antígenos que diferem entre o doador e receptor. A ativação dessas células B normalmente requer a ajuda das células T.

Reações Mediadas por Células T

O papel nas células T na rejeição de transplantes tem sido documentado no homem e em animais de experimentação. As células T podem contribuir para a rejeição aguda e crônica.

- **A rejeição celular aguda**, também chamada de *rejeição mediada por células T*, é mais comumente vista nos meses iniciais após o transplante e é anunciada por sinais clínicos e bioquímicos da falência do órgão. Pensava-se que a morte das células do enxerto causada diretamente por CTLs CD8+ era um dos principais componentes da reação. No entanto, estudos mais recentes estabeleceram que um componente importante desse processo é uma reação inflamatória no enxerto desencadeada por citocinas secretadas por células T CD4+ ativadas. A inflamação resulta no aumento da permeabilidade vascular e no acúmulo local de células mononucleares (linfócitos e macrófagos), e a lesão do enxerto é causada pelos macrófagos ativados.
- As células T também contribuem para a **rejeição crônica**, na qual a reação de linfócitos contra aloantígenos na parede do vaso secreta citocinas que induzem a inflamação local e estimula a proliferação de células endoteliais vasculares e células musculares lisas.

Reações Mediadas por Anticorpos

Embora as células T sejam essenciais na rejeição dos transplantes de órgãos, os anticorpos produzidos contra os aloantígenos no enxerto também são importantes mediadores da rejeição. As reações mediadas por anticorpos podem ter três formas.

- **A rejeição hiperaguda ocorre quando anticorpos antidoador pré-formados estão presentes na circulação do receptor.** Tais anticorpos podem estar presentes em um receptor que tenha rejeitado um transplante anteriormente. Mulheres que tiveram múltiplos partos e que desenvolvem anticorpos contra antígenos HLA paternos eliminados a partir do feto podem ter anticorpos pré-formados que reagirão contra os enxertos recebidos dos seus maridos ou filhos ou até de indivíduos sem parentesco que compartilhem alelos HLA, como os maridos. Transfusões de sangue prévias também podem levar à pré-sensibilização porque as plaquetas e os leucócitos são ricos em antígenos HLA e os doadores e receptores geralmente não apresentam HLA idêntico. A rejeição hiperaguda foi uma preocupação nos primeiros dias do transplante renal, mas com a prática atual da prova cruzada, ou seja, os testes sorológicos no receptor para anticorpos contra as células do doador, este já não é mais um problema clínico importante.
- **A rejeição aguda mediada por anticorpos** é causada pelos anticorpos antidoador produzidos após o transplante. Nos receptores não sensibilizados previamente aos antígenos do transplante, a exposição aos antígenos HLA classes I e II do enxerto do doador, bem como outros antígenos que diferem entre o doador e o receptor, pode levar ao aparecimento de anticorpos. Os anticorpos formados pelo receptor podem causar lesão

por vários mecanismos, incluindo citotoxicidade dependente do complemento, inflamação e citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos. O alvo inicial destes anticorpos, na rejeição, parecem ser os vasos do enxerto.

- **A rejeição crônica mediada por anticorpos** geralmente se desenvolve de forma insidiosa, sem ser precedida pela rejeição aguda, e afeta principalmente os componentes vasculares. Os anticorpos são detectados na circulação, mas não são prontamente identificados no interior do enxerto. Os mecanismos das lesões vasculares não são bem compreendidos.

Rejeição de Enxertos Renais

Como os rins foram os primeiros órgãos sólidos a serem transplantados e como foram transplantados mais rins do que qualquer outro órgão, grande parte de nossos conhecimentos sobre os aspectos clínicos e patológicos do transplante de órgãos sólidos se baseia em estudos de aloenxertos renais.

Morfologia

Com base na morfologia e no mecanismo subjacente, as reações de rejeição são classificadas como hiperagudas, agudas e crônicas. As alterações morfológicas desses padrões serão descritas posteriormente, já que elas se relacionam com os transplantes renais. Podem ocorrer alterações semelhantes em qualquer outro transplante de órgão vascularizado e elas são discutidas nos capítulos pertinentes.

Rejeição Hiperaguda

Essa forma de rejeição ocorre em minutos ou horas depois do transplante. Um rim rejeitado de maneira hiperaguda rapidamente se torna cianótico, mosqueado, ecido, e excreta poucas gotas de urina com sangue. Imunoglobulina e complemento são depositados na parede dos vasos, causando lesão endotelial e trombos de fibrina e plaquetas (Fig. 6-33). Os neutrófilos rapidamente se acumulam no interior das arteríolas, glomérulos e capilares peritubulares. À medida que essas alterações se tornam difusas e intensas, os glomérulos sofrem oclusão trombótica dos capilares e ocorre necrose fibrinoide nas paredes arteriais. O córtex renal sofre então necrose completa (infarto) e esses rins não funcionantes têm de ser removidos.

FIGURA 6-33 Rejeição hiperaguda. A rejeição hiperaguda de um aloenxerto renal exibindo trombos de plaqueta e fibrina, infiltração inicial de neutrófilos e lesão isquêmica severa em um glomérulo.

Rejeição Aguda

Esta pode ocorrer em dias após o transplante no receptor não tratado ou aparecer subitamente meses ou até anos mais tarde, depois de que a imunossupressão foi reduzida ou encerrada. Em qualquer paciente podem predominar os mecanismos imunológicos celulares ou humorais.

- **Rejeição celular aguda (mediada por células T).** Histologicamente, a rejeição aguda mediada por células T pode assumir dois padrões.
  - No **padrão tubulointersticial** (algumas vezes chamado de tipo I), há inflamação intersticial extensa com infiltração dos túbulos, conhecida como **tubulite**, associada à lesão tubular focal (Fig. 6-34*A*). Como esperado, a coloração pela imuno-histoquímica revela linfócitos T CD4+ e CD8+ que expressam marcadores de células T ativadas, como a cadeia α do receptor IL-2.

FIGURA 6-34 Rejeição aguda mediada por células T (celular) de um aloenxerto renal. **A**, Células inflamatórias no interstício e entre as células epiteliais dos túbulos (tubulite). **B**, Vasculite da rejeição, com as células inflamatórias agredindo e enfraquecendo o endotélio (endotelite). (Cortesia dos Drs. Zoltan Laszik e Kuang-Yu Jen, do Departamento de Patologia, University of California, São Francisco.)

- O **padrão vascular** mostra inflamação dos vasos (**endotelite**, tipo II) (Fig. 6-34*B*) às vezes com necrose das paredes vasculares (tipo III). Os vasos afetados têm tumefação das células endoteliais e, em alguns locais, podem ser vistos linfócitos entre o endotélio e a parede do vaso. O reconhecimento da rejeição celular é importante porque na ausência de rejeição humoral associada os pacientes respondem bem à terapia imunossupressora.

• **A rejeição aguda mediada por anticorpos** se manifesta principalmente através da lesão dos glomérulos e pequenos vasos sanguíneos. Geralmente as lesões consistem em inflamação dos glomérulos e capilares

peritubulares associada com a deposição do produto de degradação do complemento C4d, o qual é produzido durante a ativação do sistema complemento pela via clássica dependente de anticorpos (Fig. 6-35). Pequenos vasos também podem exibir trombose focal.

FIGURA 6-35 Rejeição aguda mediada por anticorpos (humoral). **A**, Microfotografia óptica exibindo inflamação (capilarite) em capilares peritubulares (*setas*). **B**, A coloração pela imunoperoxidase exibe depósito de C4d nos capilares peritubulares e um glomérulo. (Cortesia do Dr. Zoltan Laszik, Departamento de Patologia, University of California, São Francisco, Califórnia.)

A ciclosporina, um fármaco imunossupressor, também é nefrotóxica, portanto as alterações histológicas que resultam da terapia com a ciclosporina (p. ex., depósitos hialianos arteriolares) podem estar sobrepostas.

Rejeição Crônica

Nos últimos anos, a rejeição aguda foi amplamente controlada pela terapia imunossupressora e a rejeição crônica surgiu como uma causa cada vez mais frequente de falência do enxerto. Os pacientes com rejeição crônica apresentam-se clinicamente com insuficiência renal progressiva manifestada pelo aumento da creatinina sérica durante um período de 4 a 6 meses. A rejeição crônica é dominada pelas alterações vasculares, as quais incluem (1) espessamento da íntima com inflamação, (2) glomerulopatia com duplicação da membrana basal, provavelmente secundária à lesão endotelial crônica, e (3) capilarite peritubular com várias camadas de membranas basais dos capilares peritubulares (Fig. 6-36). A fibrose intersticial e a atrofia tubular com perda de parênquima renal ocorrem secindariamente às lesões vasculares. Os rins cronicamente rejeitados geralmente têm infiltrado intersticial mononuclear, incluindo células NK e plasmócitos.

FIGURA 6-36 Rejeição crônica de um aloenxerto renal. **A**, Glomerulopatia do transplante, a manifestação característica da rejeição crônica mediada por anticorpos. O glomérulo mostra células inflamatórias dentro das alças capilares (glomerulite), acúmulo de matriz mesangial e duplicação da membrana basal capilar. **B**, Fibrose intersticial e atrofia tubular. Nesta coloração tricrômica, a área azul (*asterisco*) mostra fibrose, em contraste com o rim normal, na parte superior direita. Na parte inferior direita, há uma artéria exibindo arteriosclerose proeminente.
(Cortesia do Dr. Zoltan Laszik, Departmento de Patologia, University of California, São Francisco, Califórnia.)

Métodos para Aumentar a Sobrevida do Enxerto

O valor da compatibilidade do HLA entre o doador e o receptor varia nos transplantes de diferentes órgãos sólidos. Nos transplantes renais há um benefício substancial se todos os alelos do HLA polimórficos forem compatíveis (alelos hereditários do *HLA-A*, *-B* e *DR*). No entanto, a compatibilidade do HLA em geral não é feita para transplantes de fígado, coração e pulmões porque outras questões como a compatibilidade anatômica, a gravidade da doença de base e a necessidade de minimizar o tempo de armazenamento do órgão se sobrepõem aos potenciais benefícios da compatibilidade do HLA.

Exceto para gêmeos idênticos, os quais obviamente expressam os mesmos antígenos de histocompatibilidade, a *terapia imunossupressora* é uma necessidade prática em todas as outras combinações de doador-receptor. Os medicamentos imunossupressores atualmente utilizados incluem esteroides (que reduzem a inflamação), micofenolato de mofetila (que inibe a proliferação de linfócitos) e tacrolimus (FK506). O tacrolimus, como o seu antecessor ciclosporina, é um inibidor da calcineurina fosfatase, que é necessário para a ativação de um fator de transcrição denominado fator nuclear de células T ativadas (NFAT, do inglês, *nuclear factor of activated T cells*). O NFAT estimula a transcrição dos genes das citocinas, em particular o gene que codifica a IL-2. Dessa forma, o tacrolimus inibe as funções das células T. Medicamentos adicionais que são utilizados para tratar a rejeição incluem anticorpos que causam depleção das células T e B e IgG intravenosa (IVIG) agrupada, que suprimem a inflamação através de mecanismos desconhecidos. A plasmaférese é utilizada em casos de rejeição grave mediada por anticorpos. Outra estratégia, mais recente, para reduzir as respostas imunológicas antienxerto é impedir que as células T do hospedeiro recebam sinais coestimuladores das células dendríticas durante a fase inicial de sensibilização. Isso pode ser efetuado através da interrupção da interação entre as moléculas B7 das células dendríticas do doador do enxerto com receptores CD28 das células T do hospedeiro, por exemplo, pela administração de proteínas que se ligam aos coestimuladores B7.

Embora a imunossupressão prolongue a sobrevida do enxerto, ela traz seus próprios riscos. Não é pequeno o preço pago sob a forma de aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas. Uma das complicações infecciosas mais frequentes é a reativação do *poliomavírus*. O vírus estabelece uma infecção latente nas células epiteliais no trato geniturinário inferior de indivíduos saudáveis e durante a imunossupressão ele é reativado, infecta os túbulos renais e pode causar a falência do enxerto. Esses pacientes também têm um risco aumentado de desenvolver linfomas induzidos pelo EBV, carcinomas espinocelulares induzidos pelo papilomavírus humano e sarcoma de Kaposi (Cap. 11), todos provavelmente decorrentes da reativação de infecções virais latentes em razão da diminuição das defesas do hospedeiro. Para contornar os efeitos inconvenientes da imunossupressão, muitos esforços estão sendo feitos para induzir a tolerância específica ao doador nos receptores de enxerto. Por exemplo,

transferir células do doador para os receptores do enxerto pode evitar reações ao próprio enxerto, pois o inóculo do doador contém células, bem como células dendríticas imaturas, as quais induzem a tolerância aos aloantígenos do doador. Essa abordagem pode resultar em *quimerismo misto* em longo prazo, no qual o receptor vive com as células introduzidas do doador. Outras estratégias que estão sendo testadas incluem a introdução de células T reguladoras e o bloqueio dos sinais coestimuladores que são necessários para a ativação dos linfócitos, como mencionado.

Transplante de Outros Órgãos Sólidos

Além do rim, uma variedade de outros órgãos, como o fígado (Cap. 18), o coração (Cap. 12), os pulmões e o pâncreas, também é transplantada. A reação de rejeição contra transplantes de fígado não é tão intensa quanto se poderia esperar pelo grau de disparidade do HLA. Não se conhece a base molecular desse “privilégio”.

Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

O uso do transplante de células-tronco hematopoiéticas (CTHs) para neoplasias malignas hematológicas, síndromes de falência da medula óssea (como a anemia aplásica) e distúrbios causados por defeitos herdados nas CTHs (como a anemia falciforme, a talassemia e estados de imunodeficiência) está aumentando todos os anos. O transplante de células-tronco hematopoiéticas geneticamente “reconstruídas”, obtidas de pacientes afetados, também pode ser útil para a terapia genética com células somáticas e está sendo avaliado em algumas imunodeficiências. Historicamente, as CTHs eram obtidas da medula óssea, mas agora elas são geralmente colhidas do sangue periférico depois de terem sido mobilizadas a partir da medula óssea através da administração de fatores de crescimento hematopoiéticos, ou do sangue do cordão umbilical de recém-nascidos, uma fonte rica em CTHs. Na maior parte das condições nas quais o transplante de CTHs está indicado, o receptor é irradiado ou tratado com altas doses de quimioterapia para destruir o sistema imunológico (e às vezes as células cancerosas) e para “abrir” nichos no microambiente da medula que alimenta as CTHs, permitindo assim a implantação das CTHs transplantadas. Várias características distinguem os transplantes de CTHs dos transplantes de órgãos sólidos. Dois problemas que são exclusivos do transplante de CTHs são a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD, do inglês *graft-versus-host disease*) e a imunodeficiência.

A GVHD ocorre quando células imunologicamente competentes ou suas precursoras são transplantadas para um receptor imunologicamente debilitado e as células transferidas reconhecem aloantígenos no hospedeiro e atacam os seus tecidos. Ela é vista mais comumente no contexto de transplante de CTHs, mas pode ocorrer, raramente, após o transplante de órgãos sólidos ricos em células linfoides (p. ex., o fígado) ou transfusão de sangue não irradiado. Quando receptores imunocomprometidos recebem preparações de CTHs de doadores alogênicos, as células T imunocompetentes presentes no inóculo do doador reconhecem os antígenos HLA do receptor como estranhos e reagem contra eles. Para tentar minimizar a GVHD, os transplantes de CTHs são feitos entre doador e receptor que sejam HLA-compatíveis, através de métodos de sequenciamento de DNA precisos para a tipagem molecular dos alelos do HLA.

- **A GVHD aguda** ocorre dias a semanas depois do transplante alogênico de medula óssea. Embora qualquer órgão possa ser afetado, as principais manifestações clínicas decorrem do envolvimento do sistema imunológico e dos epitélios da pele, fígado e intestinos. O envolvimento da pele na GVHD manifesta-se por erupção generalizada que pode levar à descamação nos casos mais graves. A destruição de pequenos ductos biliares dá origem à icterícia, e a ulceração da mucosa do intestino resulta em diarreia com sangue. Embora a lesão tecidual possa ser grave, os tecidos afetados geralmente não estão maciçamente infiltrados por linfócitos. Acredita-se que, além da citotoxicidade direta pelas células T CD8+, citocinas liberadas pelas células T sensibilizadas do doador causam lesão considerável.
- **A GVHD crônica** pode seguir a síndrome aguda ou pode ocorrer de forma insidiosa. Esses pacientes têm lesões cutâneas extensas, com destruição dos anexos cutâneos e fibrose da derme. As alterações podem assemelhar-se à esclerose sistêmica (ver anteriormente). A doença hepática crônica, que se manifesta por icterícia colestática, também é frequente. A lesão do trato gastrointestinal pode causar estenoses esofágicas. O sistema imunológico é devastado com a involução do timo e depleção dos linfócitos nos linfonodos. Não é surpreendente que os pacientes apresentem infecções recorrentes e que coloquem a vida em risco. Alguns pacientes desenvolvem

manifestações de autoimunidade, que se acredita resultarem de células T auxiliares CD4+ enxertadas que reagem com as células B do hospedeiro e as estimulam, algumas delas sendo capazes de produzir autoanticorpos.

Como a GVHD é mediada por linfócitos T contidos nas células transplantadas do doador, a depleção de células T do doador antes de transfusão virtualmente elimina a doença. Esse protocolo, no entanto, provou ser uma faca de dois gumes: a GVHD é amenizada, mas a recorrência do tumor em pacientes com leucemia, bem como a incidência da falência do enxerto e do linfoma de células B relacionado ao EBV, aumenta. Parece que as células T multifacetadas não somente medeiam a GVHD, mas também são necessárias para o enraizamento das CTHs transplantadas para a supressão dos clones de células B infectadas pelo EBV e para o controle das células leucêmicas. Esse último, o efeito *enxerto-versus-leucemia*, pode ser dramático. De fato, a indução deliberada do efeito enxerto-*versus*-leucemia por infusão das células T alogênicas é utilizada no tratamento da leucemia mieloide crônica que sofreu recaída após o transplante de CTHs.

A imunodeficiência é uma complicação frequente do transplante de CTHs. A imunodeficiência pode ser decorrente de tratamento prévio, preparação mieloablativa para o enxerto, atraso no repovoamento do sistema imunológico do receptor e ataque das células imunológicas do hospedeiro pelos linfócitos transplantados. Os indivíduos afetados são profundamente imunossuprimidos e presas fáceis de infecções. Embora muitos tipos diferentes de organismos possam infectar os pacientes, a infecção pelo citomegalovírus é particularmente importante. Ela geralmente resulta da ativação de infecção previamente silenciosa. A pneumonite induzida pelo citomegalovírus pode ser uma complicação fatal.

Conceitos-chave

Reconhecimento e Rejeição de Transplantes (Aloenxertos)

- A resposta de rejeição contra transplantes de órgãos sólidos é iniciada principalmente pelas células T do hospedeiro que reconhecem os antígenos HLA estranhos do enxerto, seja diretamente (em APCs no enxerto) ou indiretamente (depois de captação e apresentação pelas APCs do hospedeiro).
  - Tipos e mecanismos de rejeição de enxertos de órgãos sólidos:
  - Rejeição hiperaguda. Anticorpos antidoador pré-formados se ligam ao endotélio do enxerto imediatamente após o transplante, resultando em trombose, lesão isquêmica e falência rápida do enxerto.
  - Rejeição celular aguda. As células T destroem o parênquima do enxerto (e vasos) através das reações de citotoxidade e inflamatória.
  - Rejeição humoral aguda. Os anticorpos danificam a vasculatura do enxerto.
  - Rejeição crônica. Dominado pela arteriosclerose, esse tipo é causado pela ativação de células T e anticorpos. As células T secretam citocinas que induzem a proliferação de células musculares lisas vasculares e os anticorpos causam lesão endotelial. As lesões vasculares e as reações de células T causam fibrose do parênquima.
- O tratamento da rejeição do enxerto depende de fármacos imunossupressores, os quais inibem as respostas imunológicas contra o enxerto.
- O transplante das células-tronco hemotopoieticas (CTHs) necessita de compatibilidade entre doador e receptor e é frequentemente complicado pelas doenças do enxerto-*versus*-hospedeiro (GVHD) e deficiência imunológica.

Síndromes de Imunodeficiência

As imunodeficiências podem ser divididas em transtornos de imunodeficiência **primária** (ou **congênita**), que são determinados geneticamente, e estados de imunodeficiência **secundária** (ou **adquirida**), que podem originar-se como complicações de cânceres, infecções, desnutrição ou efeitos colaterais de imunossupressão, irradiação ou quimioterapia para câncer e outras doenças. As imunodeficiências se manifestam clinicamente pelo aumento das infecções, as quais podem ser recém-adquiridas ou reativações de infecções latentes. As síndromes de imunodeficiência primária são acidentes da natureza que proporcionam reflexões valiosas sobre algumas das moléculas do sistema imunológico humano. Aqui nós discutiremos brevemente as imunodeficiências primárias mais importantes e mais bem definidas, vindo a seguir uma descrição mais detalhada da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA), o exemplo mais devastador de imunodeficiência secundária.

Imunodeficiências Primárias

A maioria das doenças de imunodeficiência primária é geneticamente determinada e afeta os mecanismos de defesa da imunidade inata (fagócitos, células NK ou complemento) ou os braços humoral e/ou celular da imunidade adaptativa (mediada por linfócitos B e T, respectivamente). Embora esses transtornos tenham sido considerados raros, algumas formas de deficiência imunológica genética leve estão, na verdade, presentes em muitos indivíduos. A maioria das imunodeficiências primárias é detectada na infância, entre 6 meses e 2 anos de vida, sendo a suscetibilidade a infecções recorrentes um sinal indicativo. Aqui apresentamos exemplos selecionados de imunodeficiências, começando com defeitos na imunidade inata e, em seguida, defeitos na maturação e ativação de linfócitos B e T. Concluímos com defeitos imunológicos associados a algumas doenças sistêmicas.

Defeitos da Imunidade Inata

Defeitos herdados na resposta imunológica inata precoce tipicamente afetam as funções dos leucócitos ou o sistema complemento e todos levam a uma maior vulnerabilidade a infecções (Tabela 6-12). Alguns dos defeitos cuja base molecular está definida são resumidos a seguir.

Tabela 6-12

Defeitos na Imunidade Inata

Doença	Defeito
Defeitos nas Funções dos Leucócitos	
Deficiência na adesão dos leucócitos 1	Adesão dos leucócitos defeituosa devido a mutações na cadeia β das integrinas CD11/CD18
Deficiência na adesão dos leucócitos 2	Adesão dos leucócitos defeituosa devido a mutações na fucosil transferase necessária para a síntese dos oigossacarídeos sialilados (receptores de selectinas)
Síndrome de Chédiak- Higashi	Redução da função dos leucócitos devido a mutações que afetam as proteínas envolvidas no trânsito da membrana lisossômica
Doença granulomatosa crônica	Redução do estresse oxidativo
Ligada ao X	Fagócito oxidase (componente da membrana)
Autossômica recessiva	Fagócito oxidase (componentes citoplasmáticos)
Deficiência da mieloperoxidase	Redução da morte microbiana devido ao sistema MPO-H_20_2 defeituoso
Defeitos no Sistema Complemento	
Deficiência de C2, C4	Defeito na ativação da via clássica, resulta na resistência reduzida à infecção e remoção reduzida dos imunocomplexos
Deficiência de C3	Defeitos em todas as funções do complemento
Deficiência das proteínas reguladoras do complemento	Ativação excessiva do complemento; síndromes clínicas incluindo angioedema, hemoglobinúria paroxística e outras

A tabela lista algumas das deficiências imunológicas herdadas mais comuns que afetam os leucócitos fagocíticos e o sistema complemento.

Modificada, em parte, do trabalho de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 860, 861.

Defeitos na Função dos Leucócitos

- **Defeitos herdados na adesão dos leucócitos.** Indivíduos com *deficiência na adesão de leucócitos tipo 1* têm um defeito na biossíntese da cadeia β_2 partilhada pelas integrinas LFA-1 e Mac-1. A *deficiência na adesão de leucócitos tipo 2* é causada pela ausência do sialil-Lewis X, o ligante contendo fucose para as selectinas-P e E, como resultado de um defeito na fucosil transferase, a enzima que liga a molécula de fucose ao esqueleto de proteína. O principal problema clínico em ambas as condições são as infecções bacterianas recorrentes devido à função inadequada dos granulócitos.
- **Defeitos herdados na função do fagolisossoma.** Um desses distúrbios é a *síndrome de Chediak-Higashi*, uma doença autossômica recessiva caracterizada pela fusão defeituosa de fagossomos e lisossomos, resultando em um defeito na função dos fagócitos e suscetibilidade a infecções. As principais anomalias dos leucócitos são a neutropenia (diminuição do número de neutrófilos), a degranulação defeituosa e a demora da morte microbiana. Os leucócitos contêm grânulos gigantes, que são facilmente vistos em esfregaços de sangue periférico e parecem ser resultado da fusão aberrante de fagolisossomas. Além disso, há anomalias nos melanócitos (resultando no albinismo), células do sistema nervoso (associadas com defeitos nervosos) e plaquetas (causando distúrbios hemorrágicos). O gene associado com essa desordem codifica uma grande proteína citoplasmática denominada LYST, que parece regular o tráfego lisossômico.
- **Defeitos herdados na atividade microbicida.** A importância dos mecanismos bactericidas dependentes de oxigênio é mostrada pela existência de um grupo de desordens congênitas chamado de *doença granulomatosa crônica*, que é caracterizado por defeitos na morte bacteriana e torna os pacientes suscetíveis a infecções bacterianas recorrentes. A doença granulomatosa crônica resulta de defeitos herdados nos genes que codificam componentes da *fagócito oxidase*, a enzima fagolisossomal que gera o superóxido $O_2^{\bullet}$. As variantes mais comuns são um defeito ligado ao X em um dos componentes ligados à membrana (gp91phox) e defeitos autossômicos recessivos nos genes que codificam dois componentes citoplasmáticos (p47phox e p67phox). O nome dessa doença resulta da reação inflamatória crônica rica em macrófagos que tentam controlar a infecção quando a defesa inicial de neutrófilos é inadequada. Isso muitas vezes resulta em coleções de macrófagos ativados que envolvem os microrganismos, formando granulomas.

- **Defeitos na sinalização do TLR.** Defeitos raros têm sido descritos em vários TLRs. Os defeitos no TLR3, um receptor para o RNA viral, resultam em encefalite por herpes simples recorrente, e defeitos em MyD88, a proteína adaptadora que inibe múltiplos TLRs, estão associados com pneumonias bacterianas destrutivas. Foi uma surpresa o fato de essas anomalias hereditárias se apresentarem com fenótipos clínicos tão restritos.

Deficiências que Afetam o Sistema Complemento

Deficiências hereditárias têm sido descritas para praticamente todos os componentes do sistema complemento e vários dos reguladores. Além disso, uma doença, a hemoglobinúria paroxística noturna, é marcada por uma deficiência adquirida de fatores reguladores do complemento.

- A deficiência de C2 é a deficiência de proteína do complemento mais comum. Uma deficiência de C2 ou C4, componentes iniciais da via clássica, está associada com o aumento de infecções bacterianas ou virais. No entanto, muitos pacientes não apresentam manifestações clínicas, provavelmente porque a via alternativa do complemento é adequada para o controle da maior parte das infecções. Surpreendentemente, em alguns desses pacientes, assim como em pacientes com deficiência de C1q, a manifestação dominante é uma doença autoimune como o LES, conforme discutido anteriormente.
- A deficiência de componentes da via alternativa (properdina e fator D) é rara. Associa-se a infecções piogênicas recorrentes.
- O componente do complemento C3 é necessário para as vias clássica e alternativa e, por isso, uma deficiência dessa proteína resulta em suscetibilidade a infecções piogênicas graves e recorrentes. Também há aumento da incidência de glomerulonefrite mediada por imunocomplexos; na ausência de complemento, a inflamação mediada por imunocomplexos é provavelmente causada pela ativação de leucócitos dependente do receptor Fc.
- Os componentes terminais do complemento, C5, 6, 7, 8 e 9 são necessários para a montagem do complexo de ataque à membrana envolvido na lise de organismos. Com uma deficiência desses componentes de ação tardia, há aumento da suscetibilidade a infecções recorrentes por *Neisseria* (gonocócicas e meningocócicas); as bactérias *Neisseria* têm paredes celulares finas e são especialmente suscetíveis às ações líticas do complemento. Alguns pacientes herdam uma forma defeituosa de lectina ligada à manose, a proteína plasmática que inicia a via do complemento da lectina. Esses indivíduos também mostram aumento da suscetibilidade a infecções.
- Uma deficiência do inibidor de C1 (C1 INH) dá origem ao *angioedema hereditário*. Esse distúrbio autossômico dominante é mais comum do que estados de deficiência do complemento. Os alvos do inibidor de C1 são as proteases, especificamente as C1r e C1s da cascata do complemento, fator XII da via de coagulação e o sistema da calicreína. Com a deficiência do C1 INH, a ativação desregulada da calicreína pode resultar no aumento da produção de peptídios vasoativos como a bradicinina. Embora não se tenha certeza sobre a natureza exata do composto bioativo produzido no angioedema hereditário, esses pacientes têm episódios de edema afetando superfícies da pele e das mucosas, como a laringe e o trato gastrointestinal. Isso pode resultar em asfixia que coloque a vida em risco, ou em náuseas, vômitos e diarreia depois de pequenos traumas ou estresse emocional. Crises agudas de angioedema hereditário podem ser tratadas com concentrados de inibidor de C1 preparados a partir do plasma humano.
- Deficiências de outras proteínas reguladoras do complemento são a causa da hemoglobinúria paroxística noturna (Cap. 14) e alguns casos de síndrome hemolítica urêmica (Cap. 20).

Defeitos da Imunidade Adaptativa

Os defeitos da imunidade adaptativa costumam ser subclassificados com base no componente primário envolvido (i.e., células B ou células T ou ambas). No entanto, essas distinções não são nítidas; por exemplo, os defeitos nas células T quase sempre levam a um comprometimento da síntese de anticorpos, e por isso deficiências isoladas de células T costumam ser indistinguíveis clinicamente das deficiências combinadas de células T e B. Essas imunodeficiências resultam de anomalias na maturação ou ativação dos linfócitos. Com os avanços das análises genéticas, as mutações responsáveis por muitas dessas doenças estão sendo identificadas (Fig. 6-37).

FIGURA 6-37 Doenças da imunodeficiência primária. As principais vias do desenvolvimento dos linfócitos e os bloqueios dessas vias em doenças da imunodeficiência primária são exibidos. Os genes afetados estão indicados entre parênteses para algumas das doenças. ADA, Adenosina desaminase; CD40L, ligante de CD40 (também conhecido como CD154); IDVC, imunodeficiência variável comum; IDCG, imunodeficiência combinada grave.

Defeitos na Maturação dos Linfócitos

As deficiências genéticas que afetam a maturação dos linfócitos T ou B apresentam-se com anomalias na imunidade mediada por células ou humoral, as quais possuem gravidade variada.

Imunodeficiência Combinada Grave

A imunodeficiência combinada grave (IDCG) representa uma constelação de síndromes geneticamente distintas, todas tendo em comum defeitos nas respostas imunológicas mediadas por células e humorais. As crianças afetadas apresentam "sapinho" proeminente (candidíase oral), exantema de fralda extenso e insuficiência de crescimento. Alguns pacientes desenvolvem uma erupção morbiliforme logo após o nascimento porque as células T maternas são transferidas através da placenta e atacam o feto, causando a GVHD. Pessoas com a IDCG são extremamente suscetíveis a infecções recorrentes graves por uma ampla variedade de patógenos, incluindo *Candida albicans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Pseudomonas*, citomegalovírus, varicela e um conjunto inteiro de bactérias. Sem o transplante de CTH, ocorre o óbito no primeiro ano de vida. Apesar das manifestações clínicas comuns, os defeitos subjacentes são bem variados nas diferentes formas de IDCG, e em muitos casos não se conhece a lesão genética. Muitas vezes, o defeito da IDCG reside no compartimento de células T, havendo um comprometimento secundário da imunidade humoral.

IDCG ligada ao X. A forma mais comum, responsável por 50% a 60% dos casos, é ligada ao X, e por isso a IDCG é mais comum em meninos do que em meninas. O defeito genético na forma ligada ao X é uma **mutação**

na subunidade da cadeia γ comum (γc) dos receptores de citocinas. Essa proteína transmembrana é um componente de transdução de sinal dos receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15 e IL-21. A IL-7 é necessária para a sobrevivência e proliferação dos progenitores linfoides, especialmente os precursores de células T. Como um resultado do defeito da sinalização do receptor da IL-7, há um defeito profundo nas fases iniciais do desenvolvimento de linfócitos, especialmente no desenvolvimento de células T. A quantidade de células T é muito reduzida, e embora as células B possam estar em quantidade normal, a síntese de anticorpos é prejudicada devido à falta de auxílio de células T. A IL-15 é importante para a maturação e proliferação de células NK, e como a cadeia γ comum é um componente do receptor para IL-15, esses indivíduos também costumam ter uma deficiência de células NK.

IDCG autossômica recessiva. As formas restantes da IDCG são distúrbios autossômicos recessivos. A causa mais comum de IDCG autossômica recessiva é uma **deficiência da enzima adenosina desaminase (ADA).** Embora não estejam inteiramente claros os mecanismos pelos quais a deficiência de ADA causa IDCG, tem sido proposto que a deficiência de ADA leve ao acúmulo de desoxiadenosina e seus derivados (p. ex., desóxi-ATP), que são tóxicos para os linfócitos imaturos que se dividem rapidamente, em especial para aqueles da linhagem de células T. Por isso pode haver uma redução maior no número de linfócitos T do que de linfócitos B.

Foram descobertas várias outras causas menos comuns de IDCG autossômica recessiva:

- Mutações nos genes ativadores da recombinase (RAG, do inglês, *recombinase-activating genes*) ou de outros componentes do mecanismo da recombinação do gene receptor de antígenos evitam os rearranjos de genes somáticos, que são essenciais para a formação do receptor de células T e genes de Ig. Isso bloqueia o desenvolvimento das células T e B.
- Uma cinase intracelular chamada Jak3 é essencial para a transdução de sinais por meio da cadeia γ comum de receptores de citocinas (que sofre mutação na IDCG ligada ao X, como discutido anteriormente). Mutações de Jak3, portanto, têm os mesmos efeitos que as mutações na cadeia γc.
- Têm sido descritas várias mutações nas moléculas de sinalização, incluindo as cinases associadas ao receptor antigênico das células T e aos componentes dos canais de cálcio necessários para a entrada de cálcio e ativação de muitas vias de sinalização.

Os achados histológicos na IDCG dependem do defeito subjacente. Nas duas formas mais comuns (deficiência de ADA e mutação de γc), o timo é pequeno e desprovido de células linfoides. Na IDCG ligada ao X, o timo contém lóbulos de células epiteliais indiferenciadas similares ao timo fetal, enquanto na IDCG causada pela deficiência de ADA remanescente dos corpúsculos de Hassall podem ser encontrados. Em ambos os casos, outros tecidos linfoides também são hipoplásicos, havendo acentuada depleção nas áreas de células T e, em alguns casos, das zonas de células T e B.

Atualmente, o transplante de CTH é a base do tratamento, mas a ICDG ligada ao X é a primeira doença humana na qual a terapia genética foi bem-sucedida. Para a terapia genética, o gene normal γc é expresso através de um vetor viral nas CTHs retiradas de pacientes, e as células são posteriormente transplantadas de volta para os pacientes. A experiência clínica é pequena, mas alguns pacientes têm mostrado reconstituição de seu sistema imunológico por mais de 1 ano depois da terapia. Infelizmente, no entanto, cerca de 20% desses pacientes desenvolveram leucemia linfoblástica de células T, destacando os perigos dessa abordagem específica para a terapia genética. A proliferação descontrolada de células T pode ter sido desencadeada pela ativação de oncogenes pelo vírus integrado, em conjunto com a vantagem de crescimento conferida pelo gene γc introduzido. Ensaios em andamento estão utilizando novos vetores com características de segurança embutidas. Os pacientes com deficiência de ADA também foram tratados com transplante de CTH e, mais recentemente, com a administração da terapia enzimática ou genética que envolve a introdução de um gene *ADA* normal nos precursores de células T.

Agamaglobulinemia Ligada ao X (Agamaglobulinemia de Bruton)

A agamaglobulinemia ligada ao X é caracterizada pela incapacidade dos precursores de linfócitos B (células pró-B e células pré-B) de evoluírem para células B maduras. Ela é uma das formas mais comuns de imunodeficiência primária. Durante a maturação normal das células B na medula óssea, os genes da cadeia pesada da Ig são rearranjados primeiro, nas células pré-B, e são expressos na superfície celular em associação a uma cadeia leve “substituta”, onde transmitem sinais que induzem o rearranjo dos genes da cadeia leve da Ig e maturação adicional. Essa necessidade de sinais iniciados pelas Igs é um mecanismo de controle de qualidade que

garante que a maturação prosseguirá somente se proteínas de Igs funcionais forem expressas. A agamaglobulinemia ligada ao X é causada por mutações em uma tirosina-cinase citoplasmática chamada de *tirosina-cinase de Bruton (Btk)*; o gene codificador está localizado no braço longo do cromossomo X, no Xq21.22. A Btk é uma proteína tirosina-cinase que está associada ao complexo do receptor de Ig das células pré-B e das células B maduras e é necessária para a transdução dos sinais a partir do receptor. Quando sofre mutação, o receptor das células pré-B não pode transmitir sinais e a maturação para neste estágio. Como não são produzidas cadeias leves, a molécula completa do receptor antigênico (que contém cadeias leves e pesadas de Ig) não pode ser montada e nem transportada até a membrana da célula.

Como doença ligada ao X, esse transtorno é visto quase inteiramente no sexo masculino, mas têm sido descritos casos esporádicos no sexo feminino, possivelmente causados por mutações em alguns outros genes que funcionam na mesma via. **A doença geralmente não se torna aparente até cerca de 6 meses de idade, à medida que ocorre depleção das imunoglobulinas maternas.** Na maioria dos casos, infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório, tais como a faringite aguda e crônica, sinusite, otite média, bronquite e pneumonia, chamam a atenção para o defeito imunológico subjacente. Quase sempre os microrganismos causadores são o *Haemophilus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae* ou o *Staphylococcus aureus.* Esses microrganismos normalmente são opsonizados por anticorpos e removidos por fagocitose. Como os anticorpos são importantes para neutralizar vírus infecciosos que estão presentes na corrente sanguínea ou nas secreções de mucosas ou que estão sendo transmitidos de célula a célula, os indivíduos com essa doença também são suscetíveis a certas infecções virais, especialmente as causadas por enterovírus, como os ecovírus, os poliovírus e os coxsackievírus. Esses vírus infectam o trato gastrointestinal e a partir daí podem disseminar-se para o sistema nervoso através do sangue. Desse modo, a imunização com poliovírus vivos traz o risco de poliomielite paralítica, e os ecovírus podem causar encefalite fatal. Por razões semelhantes, a *Giardia lamblia*, um protozoário intestinal que normalmente é rejeitado pela IgA secretada, causa infecções persistentes em pessoas com esse transtorno. Em geral, entretanto, a maioria das infecções virais, fúngicas e por protozoários intracelulares é bem manejada pela imunidade mediada por células T intactas.

A forma clássica desta doença tem as seguintes características:

- As células B estão ausentes ou estão intensamente diminuídas na circulação, e os níveis séricos de todas as classes de imunoglobulinas estão diminuídos. As células pré-B, que expressam o marcador da linhagem B CD19, mas não a Ig de membrana, são encontradas em número normal na medula óssea.
- Os centros germinativos dos linfonodos, das placas de Peyer, do apêndice e das tonsilas são subdesenvolvidos.
- Os plasmócitos estão ausentes em todo o corpo.
- As reações mediadas por células T estão normais.

Doenças autoimunes, como a artrite e a dermatomiosite, ocorrem em 35% dos indivíduos com essa doença, o que é paradoxal em associação com uma imunodeficiência. É provável que esses transtornos autoimunes sejam causados por um desarranjo da autotolerância, resultando na autoimunidade, mas as infecções crônicas associadas à imunodeficiência podem desempenhar um papel na indução das reações inflamatórias. O tratamento da agamaglobulinemia ligada ao X é a terapia de reposição com imunoglobulinas. No passado, a maioria dos pacientes sucumbia à infecção na infância. A terapia profilática com Ig intravenosa permite que a maioria dos indivíduos chegue à idade adulta.

Síndrome de DiGeorge (Hipoplasia Tímica)

A síndrome de DiGeorge é uma deficiência de células T que decorre da insuficiência no desenvolvimento da terceira e quarta bolsas faríngeas. A última dá origem ao timo, às paratireoides, a algumas das células C da tireoide e ao corpo ultimobranquial. Desse modo, indivíduos com essa síndrome têm uma perda variável da imunidade mediada por células T (decorrente da hipoplasia ou falta do timo), tetania (decorrente da falta das paratireoides) e defeitos congênitos do coração e dos grandes vasos. Além disso, o aspecto da boca, orelhas e face pode ser anormal. A ausência de imunidade celular é causada pelo baixo número de linfócitos T no sangue e tecidos linfoides e pela defesa ruim contra certas infecções fúngicas e virais. Há depleção das zonas de células T nos órgãos linfoides — áreas paracorticais dos linfonodos e bainhas periarteriolares do baço. Os níveis de Igs podem ser normais ou reduzidos, dependendo da gravidade da deficiência de células T.

Em muitos casos, a síndrome de DiGeorge não é um transtorno familiar. Ela resulta de uma deleção que se projeta para o cromossomo 22q11. Essa deleção é vista em mais de 50% dos pacientes, e a síndrome de DiGeorge

é hoje considerada um componente da *síndrome de deleção do 22q11*, discutida no Capítulo 5. Um gene da região suprimida é o *TBX1*, o qual é necessário para o desenvolvimento do arco branquial e dos grandes vasos. Notavelmente, o *TBX1* está envolvido por mutações de perda de função em alguns poucos casos de síndrome de DiGeorge que carecem de deleções do 22q11, sugerindo fortemente que a sua perda contribui para o fenótipo observado.

Outros Defeitos da Maturação dos Linfócitos

Muitas outras causas raras de imunodeficiência resultante da maturação defeituosa de linfócitos têm sido documentadas. Uma delas, a *síndrome do linfócito nu*, geralmente é causada por mutações nos fatores de transcrição necessários para a expressão de genes do MHC classe II. A falta de expressão de moléculas do MHC classe II impede o desenvolvimento de células T CD4+. As células T CD4+ estão envolvidas na imunidade celular e auxiliam as células B e, consequentemente, a deficiência do MHC classe II resulta em imunodeficiência combinada. Outros defeitos são causados por mutações em cadeias de receptores de antígenos ou moléculas de sinalização envolvidas na maturação das células T ou B.

Defeitos da Ativação e Função dos Linfócitos

Com a melhor compreensão sobre as vias moleculares na ativação e função dos linfócitos, também tem havido um crescente reconhecimento das imunodeficiências causadas por mutações que afetam vários componentes destas vias. Algumas dessas mutações causam síndromes bem definidas, enquanto outras são raras, mas informativas.

Síndrome de Hiper-IgM

Neste distúrbio, os pacientes afetados fabricam anticorpos IgM, mas têm deficiência em sua capacidade de produzir anticorpos IgG, IgA e IgE. Agora se sabe que o defeito nessa doença afeta a capacidade das células T auxiliares de transmitir sinais de ativação às células B e aos macrófagos. Como já discutido neste capítulo, muitas das funções das células T auxiliares CD4+ exigem a ligação do CD40 nas células B, macrófagos e células dendríticas ao CD40L (também chamado CD154) expresso nas células T ativadas por antígenos. Essa interação desencadeia mudança de classe da Ig e maturação por afinidade nas células B, e estimula as funções microbicidas dos macrófagos. Aproximadamente 70% dos indivíduos com a síndrome de hiper-IgM possuem a forma da doença ligada ao X, causada por mutações no gene codificador de CD40L, localizado no Xq26. No restante dos pacientes a doença é herdada em um padrão autossômico recessivo. A maioria desses pacientes apresenta mutações de perda de função envolvendo o CD40 ou a enzima chamada desaminase citidina induzida pela ativação (AID), uma enzima editora de DNA que é necessária para a mudança de classe da Ig e a maturação por afinidade.

O soro de pessoas com essa síndrome contém níveis normais ou elevados de IgM, ausência de IgA ou IgE e níveis extremamente baixos de IgG, embora o número de células B e T esteja normal. Clinicamente, os pacientes se apresentam com infecções piogênicas recorrentes porque o nível de anticorpos IgG opsonizantes é baixo. Além disso, aqueles com mutações de CD40L também são suscetíveis à pneumonia causada pelo organismo intracelular *Pneumocystis jiroveci,* porque a ativação de macrófagos mediada por CD40L, uma reação crucial da imunidade mediada por células, também apresenta defeitos. Ocasionalmente, os anticorpos IgM reagem com as células do sangue dando origem a anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia e neutropenia. Em pacientes com mais idade pode haver proliferação de plasmócitos produtores de IgM que infiltram a mucosa do trato gastrointestinal.

Imunodeficiência Variável Comum

Essa entidade relativamente frequente, porém mal definida, engloba um grupo heterogêneo de transtornos, nos quais a característica comum é a hipogamaglobulinemia, geralmente afetando todas as classes de anticorpos, mas, algumas vezes, apenas a IgG. O diagnóstico da imunodeficiência variável comum baseia-se na exclusão de outras causas bem definidas de decréscimo da produção de anticorpos.

Ocorrem tanto as formas esporádicas quanto as herdadas da doença. Na formas familiares não há um padrão

único de herança. Os parentes desses pacientes têm uma alta incidência de deficiência seletiva de IgA (ver adiante). Esses estudos sugerem que, pelo menos em alguns casos, a deficiência seletiva de IgA e a imunodeficiência variável comum podem representar diferentes expressões de um defeito genético comum na síntese de anticorpos. Diferentemente da agamaglobulinemia ligada ao X, a maioria dos indivíduos com imunodeficiência variável comum tem um número de células B no sangue e nos tecidos linfoides normal ou próximo do normal. Essas células B, contudo, não são capazes de se diferenciar em plasmócitos.

Tanto os defeitos intrínsecos das células B quanto as anomalias na ativação de células B mediada por células T auxiliares podem ser responsáveis pela deficiência de anticorpos nessa doença. Já foram feitos relatos de famílias nas quais a anomalia subjacente está em um receptor para uma citocina chamada BAFF, que promove a sobrevivência e a diferenciação de células B, ou em uma molécula chamada ICOS (coestimulador indutível), que é homóloga ao CD28 e está envolvida na ativação de células T e nas interações entre as células T e B. No entanto, as mutações conhecidas são responsáveis por uma minoria de casos.

As manifestações clínicas da imunodeficiência variável comum são causadas por deficiência de anticorpos, por isso assemelham-se às da agamaglobulinemia ligada ao X. Os pacientes tipicamente apresentam-se com infecções piogênicas sinopulmonares recorrentes. Além disso, cerca de 20% dos pacientes possuem infecções recorrentes por herpesvírus. Também podem ocorrer infecções graves por enterovírus, causando meningoencefalite. Indivíduos com esse distúrbio também estão propensos ao desenvolvimento de diarreia persistente causada pela *G. lamblia*. Em contraste com a agamaglobulinemia ligada ao X, a imunodeficiência variável comum afeta ambos os sexos de forma igual, e o surgimento dos sintomas é tardio, na infância ou adolescência. Histologicamente, as áreas de células B dos tecidos linfoides (i.e., os folículos linfoides nos linfonodos, baço e intestino) estão hiperplasiadas. O aumento das áreas das células B pode refletir a ativação incompleta, de forma que as células B podem proliferar em resposta ao antígeno, mas não podem produzir anticorpos.

Como na agamaglobulinemia ligada ao X, esses pacientes têm alta frequência de doenças autoimunes (aproximadamente 20%), incluindo artrite reumatoide. O risco de malignidade linfoide também está aumentado e já foi registrado aumento do número de casos de câncer gástrico.

Deficiência Isolada de IgA

A deficiência isolada de IgA é uma imunodeficiência comum. Nos Estados Unidos, ela ocorre em um a cada 600 indivíduos de descendência europeia. É bem menos comum em pessoas negras e asiáticas. Os indivíduos afetados têm **níveis extremamente baixos de IgA sérica e secretada.** Pode ser familiar ou adquirida, associada à toxoplasmose, o sarampo ou a alguma outra infecção viral. Já foi mencionada a associação da deficiência de IgA com a imunodeficiência variável comum. A maioria dos indivíduos com essa doença é assintomática. Como a IgA é o principal anticorpo nas secreções externas, as defesas da mucosa ficam enfraquecidas e ocorrem infecções nos tratos respiratório, gastrointestinal e urogenital. Os pacientes sintomáticos comumente se apresentam com infecções sinopulmonares recorrentes e diarreia. Alguns indivíduos com deficiência de IgA também são deficientes nas subclasses IgG2 e IgG4 da IgG. Esse grupo de pacientes é particularmente propenso a desenvolver infecções. Além disso, os pacientes com deficiência de IgA têm alta frequência de alergia do trato respiratório e de uma variedade de doenças autoimunes, particularmente LES e artrite reumatoide. Não se conhece a base do aumento da frequência de doenças autoimunes e alérgicas. Quando transfundidos com sangue contendo IgA normal, alguns desses pacientes desenvolvem graves reações anafiláticas, por vezes fatais, porque a IgA se comporta como um antígeno estranho (já que os pacientes não a produzem e não são tolerantes a ela).

O defeito na deficiência de IgA é o comprometimento da diferenciação de linfócitos B naive em plasmócitos produtores de IgA. A base molecular desse defeito, na maioria dos pacientes, é desconhecida. Foram descritos em alguns pacientes defeitos em um receptor para a citocina ativadora de células B, a BAFF.

Síndrome Linfoproliferativa Ligada ao X

A doença linfoproliferativa ligada ao X é caracterizada por uma incapacidade de eliminar o vírus de Epstein-Barr (EBV), levando eventualmente à mononucleose infecciosa fulminante e ao desenvolvimento de tumores de células B. Em cerca de 80% dos casos a doença ocorre devido a mutações no gene codificador de uma molécula adaptadora chamada de *proteína associada a SLAM* (*SAP*), que se liga a uma família de moléculas da superfície celular envolvidas na ativação das células NK e linfócitos T e B, incluindo a

molécula de sinalização da ativação linfocítica (SLAM, do inglês, *signaling lymphocyte activation molecule*). Defeitos na SAP contribuem para uma ativação atenuada das células NK e T e resultam em um aumento da suscetibilidade para infecções virais. A SAP também é necessária para o desenvolvimento de células T auxiliares foliculares, e, por causa desse defeito, pacientes com SLX são incapazes de formar centros germinativos ou de produzir anticorpos de alta afinidade, anomalias adicionais que possivelmente também contribuem para a suscetibilidade a infecções virais. Essa imunodeficiência se manifesta mais comumente por infecção grave por EBV, incluindo a mononucleose infecciosa grave e, por vezes, fatal (Cap. 8), mas não inclui outras infecções virais, por motivos que não estão claros.

Outros Defeitos da Ativação dos Linfócitos

Muitos casos raros de defeitos na ativação de linfócitos foram descritos, os quais afetam a sinalização do receptor de antígenos e várias vias bioquímicas. Defeitos nas respostas T_H1 estão associados a infecções por micobactérias atípicas, e respostas T_H17 defeituosas são a causa de candidíase mucocutânea crônica, bem como infecções bacterianas da pele (uma doença chamada *síndrome de Job*).

Imunodeficiências Associadas a Doenças Sistêmicas

Em algumas doenças sistêmicas congênitas, a deficiência imunológica é um problema clínico importante. Dois exemplos representativos de tais doenças são descritos a seguir.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma doença ligada ao X caracterizada por trombocitopenia, eczema e uma nítida vulnerabilidade a infecções recorrentes, resultando na morte precoce. O timo é morfologicamente normal, pelo menos no início do curso da doença, mas há perda progressiva de linfócitos T no sangue periférico e nas zonas de células T (áreas paracorticais) dos linfonodos, com defeitos variáveis na imunidade celular. Os pacientes não fabricam anticorpos contra antígenos polissacarídicos e a resposta a antígenos proteicos é insatisfatória. Os níveis de IgM no soro são baixos, mas os níveis de IgG geralmente são normais. Paradoxalmente, os níveis de IgA e de IgE costumam estar elevados. Os pacientes também estão mais propensos a desenvolver linfomas de células B. A síndrome de Wiskott-Aldrich é causada por mutações no gene codificador da proteína da *síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP)*, que está localizada no Xp11.23. A WASP pertence a uma família de proteínas que se acredita que liguem receptores da membrana, como os receptores de antígenos, aos elementos do citoesqueleto. A proteína WASP pode estar envolvida em respostas dependentes do citoesqueleto, incluindo a migração celular e transdução de sinais, mas as funções essenciais dessa proteína nos linfócitos e plaquetas ainda não estão claras. O único tratamento é o transplante da CTH.

Ataxia Telangiectasia

A ataxia telangiectasia é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela marcha anormal (ataxia), malformações vasculares (telangiectasias), *deficits* neurológicos, aumento da incidência de tumores e imunodeficiência. Os defeitos imunológicos possuem intensidade variável e podem afetar tanto as células B quanto as T. A anomalia imunológica humoral mais proeminente é a produção defeituosa de anticorpos de isotipos trocados, principalmente IgA e IgG2. Os defeitos das células T, que são geralmente menos pronunciados, estão associados à hipoplasia tímica. Os pacientes apresentam infecções bacterianas dos tratos respiratórios superior e inferior, vários fenômenos autoimunes e cânceres cada vez mais frequentes na idade avançada. O gene responsável por esse distúrbio está localizado no cromossomo 11 e codifica uma proteína chamada *ATM* (ataxia telangiectasia mutada), que está estruturalmente relacionada à fosfatidilinositol-3-cinase (PI-3), mas é uma proteína cinase. A proteína ATM é um detector de danos no DNA (quebras da cadeia dupla) e ativa o p53 através da fosforilação, a qual, por sua vez, pode ativar os pontos de checagem do ciclo celular e a apoptose nas células com o DNA danificado. Também tem sido visto que a ATM contribui para a estabilidade de complexos de quebra da cadeia dupla de DNA durante a recombinação V(D)J. Devido a essas anormalidades no reparo do DNA, a produção de receptores de antígenos pode ser anormal. Além disso, defeitos no reparo do DNA podem resultar em anomalias nos eventos de recombinação do DNA que estão envolvidos na troca de isotipo do anticorpo.

Conceitos-chave

Doenças da Imunodeficiência Primária (Congênita)

- Essas doenças são causadas pelas mutações hereditárias em genes envolvidos na maturação ou função dos linfócitos, ou na imunidade inata.
  - Deficiências na imunidade inata incluem defeitos na função dos fagócitos, complemento e receptores da imunidade inata.
  - Alguns dos distúrbios comuns que afetam os linfócitos e a resposta imunológica adaptativa são:
  - X-IDCG: falha na maturação das células T e B; mutação na cadeia γ comum de um receptor de citocina, resultando na falha da sinalização de IL-7 e linfopoiese defeituosa.
  - IDCG autossômica recessiva: falha no desenvolvimento das células T, defeito secundário nas respostas dos anticorpos; aproximadamente 50% dos casos causados por mutação no gene que codifica a ADA, resultando no acúmulo de metabólitos tóxicos durante a maturação e proliferação dos linfócitos.
  - Agamaglubulinemia ligada ao X (XLA): falha na maturação das células B, ausência de anticorpos; causada por mutações no gene *BTK*, o qual codifica a tirosina-cinase da célula B, necessária para os sinais de maturação dos receptores de pré-células B e de células B.
  - Imunodeficiência variável comum: defeitos na produção de anticorpos; causa desconhecida na maioria dos casos.
  - Deficiência de IgA seletiva: falha na produção de IgA; causa desconhecida.
  - Síndrome de hiper-IgM ligada ao X: falha na produção de anticorpos de alta afinidade que trocaram de isotipo (IgG, IgA, IgE); mutação no gene codificador de CD40L.
  - Doença linfoproliferativa ligada ao X (SLX): defeito em uma molécula sinalizadora, causando respostas defeituosas contra o vírus Epstein-Barr e linfoproliferação.
- Essas doenças apresentam-se clinicamente com aumento da suscetibilidade a infecções no início da vida.

Imunodeficiências Secundárias

Imunodeficiências secundárias (adquiridas) podem ser encontradas em indivíduos com câncer, diabetes e outras doenças metabólicas, desnutrição, infecção crônica e em pessoas que estão recebendo quimioterapia ou radioterapia para o câncer, medicamentos imunossupressores para evitar a rejeição do enxerto ou para o tratamento de doenças autoimunes (Tabela 6-13). Como grupo, as imunodeficiências secundárias são mais comuns do que os transtornos de origem genética primária. Alguns desses estados de imunodeficiência secundária podem ser causados por maturação defeituosa dos linfócitos (quando a medula óssea é lesada por radiação ou quimioterapia ou envolvida por tumores como as leucemias e os cânceres metastáticos), síntese inadequada de Igs (como na desnutrição) ou depleção linfocitária (por fármacos ou infecções graves). A imunodeficiência secundária mais comum é a AIDS, a qual será descrita na próxima seção.

Tabela 6-13

Causas das Imunodeficiências Secundárias (Adquiridas)

Causa	Mecanismo
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	Depleção das células T auxiliares CD4+
Tratamentos de irradiação e quimioterapia para o câncer	Queda nos precursores de todos os leucócitos na medula óssea
Envolvimento da medula óssea por câncer (metástases, leucemias)	Local reduzido para o desenvolvimento de leucócitos
Desnutrição proteico-calórica	Desarranjos metabólicos que inibem a maturação e função dos linfócitos
Remoção do baço	Queda da fagocitose dos microrganismos

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

A AIDS é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), um retrovírus, e caracteriza-se por profunda imunossupressão que leva a infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas. A magnitude dessa praga moderna é verdadeiramente impressionante. Até o

final de 2009 (o último ano para o qual estão disponíveis as estatísticas completas dos Estados Unidos), mais de um milhão de casos de AIDS tinham sido relatados nos Estados Unidos, onde a AIDS é a segunda causa de morte em homens entre 25 e 44 anos e a terceira causa de morte entre mulheres neste grupo etário. Embora tenha sido inicialmente reconhecida nos Estados Unidos, a AIDS é um problema global. Atualmente ela já foi reportada em mais de 190 países em todo o mundo, e o grupo de pessoas infectadas pelo HIV na África e na Ásia é grande e está em expansão. Até o ano de 2011, o HIV tinha infectado 60 milhões de pessoas em todo o mundo e quase 30 milhões de adultos e crianças tinham morrido da doença. Há cerca de 34 milhões de pessoas vivendo com o HIV, das quais 70% estão na África e mais de 20% na Ásia; a taxa de prevalência da infecção em adultos de países da África subsaariana fica acima de 8%. Estima-se que 2,5 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV no ano de 2011 e 1,7 milhão de óbitos foram causados pela AIDS. Nesse cenário lúgubre, há algumas notícias boas. Em razão de medidas de saúde pública, a taxa de infecção parece estar diminuindo, e algumas autoridades acreditam que pode ter atingido o pico no final da década de 1990. Além disso, a melhora das terapias antivirais tem resultado na morte de menos pessoas pela doença. No entanto, esses novos tratamentos não estão prontamente disponíveis em muitos países em desenvolvimento, e os efeitos colaterais tóxicos continuam sendo problemas. O advento desses medicamentos eleva seu interesse trágico; como mais pessoas estão vivendo com o HIV, o risco de propagação da infecção aumentará se houver relaxamento da vigilância.

O enorme ônus médico e social da AIDS tem levado a uma explosão de pesquisas com o objetivo de compreender o HIV e sua notável capacidade de debilitar as defesas do hospedeiro. A literatura científica sobre o HIV e a AIDS é vasta. Aqui, resumimos os dados atualmente disponíveis sobre epidemiologia, patogenia e aspectos clínicos da infecção pelo HIV.

No Brasil, desde o início da epidemia (em 1980) até junho de 2014, foram registrados 757.042 casos de AIDS. A distribuição proporcional dos casos de AIDS por região do Brasil mostra uma concentração dos casos nas Regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 54,4% e 20,0% do total de casos identificados. Nos últimos 5 anos, o Brasil tem registrado uma média de 39.700 casos de AIDS. O departamento de DST, AIDS e hepatites virais estima aproximadamente 734 mil pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil no ano de 2014, o que corresponde a uma prevalência de 0,4%. Desde o início da epidemia de AIDS (1980) até dezembro de 2013 foram identificados 278.306 óbitos tendo como causa básica a AIDS (CID10:B20 a B24), a maioria na Região Sudeste (61,8%). Entretanto, avaliando o coeficiente de mortalidade padronizado, observa-se uma tendência significativa de queda, passando de 6,1 óbitos para cada 100 mil habitantes, em 2004, para 5,7 em 2013, com queda de 6,6%.

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos identificaram cinco grupos de adultos com risco elevado de desenvolver AIDS. A distribuição de casos nesses grupos é a seguinte:

- **Homens homossexuais ou bissexuais** constituem o maior grupo, sendo responsáveis por mais de 50% dos casos relatados. Isso inclui cerca de 5% que também eram usuários de drogas intravenosas. A transmissão do HIV nessa categoria aparenta estar em declínio: em 2009, cerca de 60% dos novos casos foram atribuídos a contatos de homens homossexuais.
- **Usuários de drogas intravenosas** sem antecedentes de homossexualidade são o segundo maior grupo, representando cerca de 20% dos indivíduos infectados e 9% dos novos casos em 2009.
- **Hemofílicos**, especialmente aqueles que receberam grandes quantidades de concentrados de fator VIII ou fator IX antes de 1985, constituem cerca de 0,5% de todos os casos.
- **Receptores de sangue e componentes do sangue** que não sejam hemofílicos, mas que receberam transfusões de sangue total ou componentes (p. ex., plaquetas, plasma) infectados pelo HIV, representam cerca de 1% dos pacientes. (Órgãos obtidos de doadores infectados pelo HIV também podem transmitir o vírus.)
- **Contactantes heterossexuais** de membros de outros grupos de alto risco (principalmente usuários de drogas intravenosas) constituem cerca de 20% da população de pacientes. Cerca de 30% dos novos casos, em 2009, foram atribuídos ao contato heterossexual. A transmissão heterossexual, embora inicialmente de menor importância numérica nos Estados Unidos, é globalmente o modo mais comum pelo qual o HIV se propaga. Nos últimos anos, mesmo nos Estados Unidos, a taxa de aumento da transmissão heterossexual ultrapassou a transmissão por outros meios. Na África subsaariana, onde se estima que a taxa de infecção seja de cerca de 10.000 novos casos a cada dia, mais da metade dos indivíduos infectados são mulheres. A propagação do vírus

está ocorrendo mais rapidamente nas parceiras sexuais de homens usuários de drogas intravenosas. Como resultado, o número de mulheres com AIDS está se elevando rapidamente. Em contraste com a experiência nos Estados Unidos, a transmissão heterossexual sempre foi a principal forma de infecção pelo HIV na Ásia e na África.

- **Infecção pelo HIV em recém-nascidos.** A epidemiologia da AIDS é bem diferente nas crianças abaixo de 13 anos de idade. Quase 2% de todos os casos de AIDS ocorrem nessa população pediátrica, e em todo o mundo foram descritos mais de 500.000 casos novos e quase 400.000 mortes em crianças no ano de 2006. Neste grupo, a grande maioria adquiriu a infecção pela transmissão do vírus da mãe para a criança (discutido posteriormente).
- Em aproximadamente 5% dos casos, não podem ser determinados os fatores de risco.

Deve ficar aparente, pela discussão anterior, que a transmissão do HIV ocorre sob condições que facilitam a troca de sangue ou fluidos corporais que contêm o vírus ou células infectadas pelo vírus. **As três principais vias de transmissão são contato sexual, inoculação parenteral e passagem do vírus de mães infectadas para seus recém-nascidos.**

- A **transmissão sexual** é claramente o modo predominante de infecção no mundo todo, sendo responsável por mais de 75% de todos os casos de transmissão do HIV. Como a maioria das pessoas infectadas nos Estados Unidos é de homens que têm relações sexuais com homens, a maior parte da transmissão sexual ocorreu entre homens homossexuais. O vírus é carregado no sêmen e entra no corpo do receptor através de abrasões na mucosa retal ou oral ou por contato direto com as células de revestimento das mucosas. A transmissão do vírus ocorre de duas formas: (1) inoculação direta nos vasos sanguíneos que foram violados pelo trauma e (2) infecção das células dendríticas ou células CD4+ no interior da mucosa. Além da transmissão de homem para homem e de homem para mulher, há evidências apoiando a transmissão de mulher para homem.
  A transmissão sexual do HIV é elevada por doenças sexualmente transmissíveis coexistentes, especialmente as associadas à ulceração genital. Nesse contexto, sífilis, cancroide e herpes são particularmente importantes. Outras doenças sexualmente transmissíveis, incluindo gonorreia e clamídia, também são cofatores para a transmissão do HIV, talvez porque nesses estados inflamatórios genitais há maior concentração do vírus e de células contendo vírus nos fluidos genitais em decorrência do aumento do número de células inflamatórias no sêmen.
- A **transmissão parenteral** do HIV ocorre em três grupos de indivíduos: consumidores de drogas intravenosas, hemofílicos que receberam concentrados de fator VIII e IX, e receptores aleatórios de transfusão de sangue. Desses três, os usuários de drogas intravenosas constituem, de longe, o maior grupo. A transmissão ocorre pelo compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos contaminados com sangue contendo HIV.
  A transmissão do HIV por transfusão de sangue ou hemoderivados, como concentrados liofilizados dos fatores VIII e IX, foi virtualmente eliminada. Esse desfecho positivo resultou do aumento do uso de fatores da coagulação recombinantes e a partir de três medidas de saúde pública: triagem do sangue e plasma doados para anticorpos contra o HIV, critérios de pureza rigorosos para as preparações de fator VIII e IX. e triagem de doadores com base na histórica. No entanto, persiste um risco extremamente pequeno de adquirir AIDS por transfusão de sangue soronegativo, porque um indivíduo recém-infectado pode ser negativo para os anticorpos. Atualmente, estima-se que esse risco seja de 1 em mais de 2 milhões de unidades de sangue transfundido.
- Como mencionado, a **transmissão da mãe para a criança** é a principal causa de AIDS pediátrica. As mães infectadas podem transmitir a infecção ao seu filho por três vias: (1) intraútero por propagação transplacentária, (2) durante o parto através de um canal de parto infectado e (3) depois do nascimento, por ingestão de leite materno. Destas, a transmissão durante o nascimento (intraparto) e no período imediato daí em diante (periparto) é considerada a via mais comum nos Estados Unidos. As taxas de transmissão relatadas variam de 7% a 49% em diferentes partes do mundo. O risco de transmissão mais alto se associa à alta carga viral materna, às baixas contagens de células T CD4+ e à corioamnionite. Felizmente, a terapia antirretroviral oferecida a uma mulher gestante infectada nos Estados Unidos praticamente eliminou a transmissão de mãe para filho, mas continua sendo uma grande fonte de infecção em áreas nas quais esses tratamentos não estão prontamente disponíveis.

Tem surgido muita preocupação entre o público leigo e os profissionais da saúde sobre a propagação da infecção pelo HIV fora dos grupos de alto risco. Estudos extensos indicam que a infecção pelo HIV não pode ser

transmitida por contato pessoal casual no domicílio, local de trabalho ou escola. A propagação por picadas de insetos é virtualmente impossível. Considerando a transmissão da infecção pelo HIV aos trabalhadores na área da saúde, parece haver um risco extremamente pequeno, porém definido. Foi documentada a soroconversão depois de lesão por picada de agulha acidental ou exposição de pele não intacta a sangue infectado em acidentes de laboratório. Após os acidentes por picadas de agulhas, acredita-se que o risco de soroconversão seja de cerca de 0,3%, e a terapia antirretroviral administrada dentro de 24 a 48 horas pode reduzir em oito vezes o risco de infecção. Para comparação, aproximadamente 30% dos acidentalmente expostos ao sangue infectado pela hepatite B se tornam soropositivos.

Etiologia: As Propriedades do HIV

O HIV é um retrovírus humano não transformador que pertence à família dos lentivírus. Estão incluídos neste grupo o vírus da imunodeficiência felina, o vírus da imunodeficiência dos símios, o vírus visna dos carneiros, o vírus da imunodeficiência bovina e o vírus da anemia infecciosa equina.

Duas formas geneticamente diferentes, porém relacionadas de HIV, chamadas *HIV-1* e o *HIV-2*, foram isoladas de pacientes com AIDS. O HIV-1 é o tipo mais comumente associado à AIDS nos Estados Unidos, Europa e África Central, enquanto o HIV-2 causa uma doença semelhante principalmente no oeste da África e na Índia. Testes específicos para o HIV-2 estão disponíveis, e o sangue colhido para transfusão é triado, de rotina, para soropositividade para HIV-1 e HIV-2. A discussão a seguir relaciona-se principalmente com o HIV-1 e doenças causadas por ele, mas a informação geralmente também é aplicável ao HIV-2.

Estrutura do HIV

De modo semelhante à maioria dos retrovírus, o vírion do HIV-1 é esférico e contém um centro elétron-denso e em forma de cone cercado por um envoltório lipídico derivado da membrana celular do hospedeiro (Fig. 6-38). **O centro do vírus contém (1) a principal proteína do capsídeo p24; (2) a proteína do nucleocapsídeo p7/p9; (3) duas cópias do RNA genômico do vírus; e (4) as três enzimas virais (protease, transcriptase reversa e integrase).** O p24 é o antígeno viral mais abundante e é detectado por um teste imunoabsorvente ligado à enzima que é amplamente utilizado para o diagnóstico da infecção pelo HIV. O centro do vírus é cercado por uma proteína de matriz chamada p17, que se situa sob o envelope do virion. Salpicadas no envelope viral estão duas glicoproteínas virais, gp120 e gp41, que são críticas para a infecção das células pelo HIV.

FIGURA 6-38 A estrutura do virion do vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1. A partícula viral é revestida por uma bicamada lipídica oriunda da célula do hospedeiro e glicoproteínas virais gp41 e gp120.

O RNA genômico do HIV-1 contém os genes *gag*, *pol* e *env*, que são típicos dos retrovírus (Fig. 6-39). Os produtos dos genes *gag* e *pol* são grandes proteínas precursoras que são clivadas pela protease viral, produzindo as proteínas maduras. Além desses três genes retrovirais padrão, o HIV contém diversos outros genes secundários, incluindo o *tat, rev, vif, nef, vpr* e *vpu*, os quais regulam a síntese e montagem das partículas virais infecciosas e a patogenicidade do vírus. Por exemplo, o produto do gene *tat* (transativador) causa um aumento de 1.000 vezes na transcrição dos genes virais e é essencial para a replicação do vírus. As funções de outras proteínas acessórias estão indicadas na Figura 6-39.

RTL
Repetição Terminal Longa
- Necessária para o início de transcrição
- Contém regiões de controle que se ligam aos fatores de transcrição do hospedeiro (NF-κB, NFAT, Sp1, TBP)
- Contém o elemento de resposta transatuante do RNA (TAR), que se liga ao Tat

vif
Fator de Infectividade Viral (p23)
- Supera o efeito inibidor do fator do hospedeiro (APOBEC3G), promovendo a replicação viral

vpu
Proteína Viral U
- Promove a degradação do CD4 e aumenta a liberação de virions

env
Proteína do Envelope gp160
- Clivada no retículo endoplasmático para gp120 (SU) e gp41 (TM)
- gp120 faz a mediação da ligação do receptor do CD4 da quimiocina, enquanto a gp41 faz a mediação da fusão

nef
Efetor Negativo (p24)
- Promove a regulação negativa da expressão de CD4 de superfície e MHC I
- Promove a persistência viral
- A progressão para doença diminui significativamente na ausência de Nef

LTR gag pol vif vpr vpu env nef tat rev LTR

gag
Pr55gag
- **Poliproteína processada pela protease viral em:**
- **Proteína da matriz (p17)** Sofre miristilação que auxilia no direcionamento da poliproteína Gag a um conjunto de lipídios organizados, promovendo a montagem do vírus na superfície celular
- **Proteína do capsídeo (p24)** Liga a ciclofilina A
- **Proteína do nucleocapsídeo (p7)** Proteína de ligação do RNA
- **p6** Interage com a PRV; proteína do núcleo, participa nos estágios terminais da construção do virion

pol
Polimerase
- Codifica uma variedade de enzimas virais, incluindo a protease (p10), a transcriptase reversa, a RNAse H (p66/51) e a integrase (p32), todas processadas pela protease

vpr
Proteína Viral R (p15)
- Aumenta a replicação viral
- Facilita a infecção de macrófagos pelo HIV

rev
Regulador da Expressão Gênica Viral (p19)
- Promove a exportação nuclear de RNAs virais com *splicing* incompleto

tat
Ativador Transcricional (p14)
- Aumenta o alongamento do DNA viral integrado mediado por Pol II RNA

FIGURA 6-39 O genoma do HIV. Diversos genes virais e as funções das proteínas codificadas estão ilustrados. Os genes marcados em vermelho são exclusivos do HIV; os outros são compartilhados por todos os retrovírus.

A análise molecular de diferentes HIV-1 revelou considerável variabilidade em certas partes do genoma viral. A maioria das variações se agrupa em regiões específicas das glicoproteínas do envelope. Como a resposta imunológica humoral contra o HIV-1 é direcionada contra seu envelope, tal variabilidade traz problemas para o desenvolvimento de uma vacina com antígeno único. Com base na análise genética, o HIV-1 pode ser dividido em três subgrupos, designados como *M* (principal [do inglês *major*]), *O* (isolado [do inglês *outlier*]) e *N* (nem *M* nem *O*). Os vírus do grupo M são os mais comuns no mundo todo e são subdivididos em vários subtipos, ou clades, designados de A a K. Vários subtipos diferem em sua distribuição geográfica; por exemplo, o subtipo B é a forma mais comum na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, enquanto o subtipo E é o mais comum na Tailândia. Atualmente, o subtipo C é o que se propaga mais rapidamente no mundo, estando presente na Índia, Etiópia e sul da África.

Patogenia da Infecção pelo HIV e da AIDS

Enquanto o HIV pode infectar muitos tecidos, **os dois maiores alvos da infecção por HIV são o sistema imunológico e o sistema nervoso central.** Os efeitos da infecção pelo HIV em cada um desses dois sistemas serão discutidos em separado.

A imunodeficiência profunda, afetando primariamente a imunidade mediada por células, caracteriza a AIDS. Isso resulta principalmente da infecção e subsequente perda de células T CD4+, bem como do prejuízo na função das células T auxiliares sobreviventes. Conforme será discutido posteriormente, os macrófagos e células dendríticas também são alvos da infecção pelo HIV. O HIV entra no corpo através das mucosas e do sangue e infecta primeiro as células T, bem como as células dendríticas e os macrófagos. A infecção se estabelece nos tecidos linfoides, onde o vírus pode permanecer latente por longos períodos. A replicação viral ativa associa-se a maior infecção das células e progressão para a AIDS. Primeiramente, descreveremos os mecanismos envolvidos na

entrada do vírus nas células T e macrófagos e o ciclo de replicação do vírus no interior das células. Isto será seguido por uma revisão mais detalhada da interação entre o HIV e seus alvos celulares.

Ciclo de Vida do HIV

O ciclo de vida do HIV consiste na infecção das células, integração do provírus ao genoma das células do hospedeiro, ativação da replicação viral e produção e liberação dos vírus infecctivos (Fig. 6-40). As moléculas e os mecanismos de cada uma dessas etapas já estão compreendidos em detalhes.

FIGURA 6-40 O ciclo de vida do HIV mostrando os passos, desde a entrada viral até a produção dos virions infecciosos. (Adaptada com permissão de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 1996;384:117. Copyright 1996, Macmillan Magazines Limited.)

Infecção das Células pelo HIV

O HIV infecta as células usando a molécula CD4 como receptor e vários receptores de quimiocinas como correceptores (Fig. 6-40). A necessidade de ligação ao CD4 explica o tropismo seletivo do vírus por células T CD4+ e outras células CD4+, particularmente monócitos/macrófagos e células dendríticas. Entretanto, a ligação ao CD4 não é suficiente para a infecção. A gp120 do HIV também precisa ligar-se a outras moléculas da superfície celular (correceptores) para a entrada na célula. Os receptores de quimiocinas, particularmente o CCR5 e o CXCR4, apresentam essa função. Os vírus do HIV isolados são distinguidos pelo seu uso desses receptores: as cepas R5 usam CCR5, as cepas X4 usam CXCR4 e algumas cepas (R5X4) têm duplo tropismo. As cepas R5 preferencialmente infectam células da linhagem do monócito/macrófago, sendo chamadas de M-trópicas, enquanto as cepas X4 são T-trópicas, preferencialmente infectando as células T. Em aproximadamente 90% dos

casos, o tipo R5 (M- trópico) do HIV é o vírus predominantemente encontrado no sangue de indivíduos com infecção aguda e no início da evolução da infecção. Ao longo do curso da infecção, contudo, os vírus T-trópicos acumulam-se gradualmente; estes são especialmente virulentos porque são capazes de infectar muitas células T e até precursores tímicos das células T e causam maior depleção e comprometimento das células T.

Detalhes moleculares da ligação fatal entre as glicoproteínas do HIV e seus receptores na superfície celular foram elucidados e é importante compreendê-los porque podem fornecer a base da terapia anti-HIV. O envelope do HIV contém duas glicoproteínas, a gp120 da superfície, que se fixa de modo não covalente a uma proteína transmembrana, gp41. **O passo inicial na infecção é a ligação da glicoproteína do envelope gp120 às moléculas de CD4, o que resulta em uma mudança conformacional que leva à formação de um novo local de reconhecimento na gp120 para os correceptores CCR5 ou CXCR4.** A ligação aos correceptores induz mudanças de conformação na gp41 que resultam na exposição de uma região hidrofóbica, chamada peptídio de fusão, na extremidade da gp41. Esse peptídio insere-se na membrana celular e nas células-alvo (p. ex., células T ou macrófagos), resultando na fusão do vírus com a célula do hospedeiro. Após a fusão, o centro do vírus contendo o genoma do HIV entra no citosplama da célula. A necessidade da ligação do HIV aos correceptores tem importantes implicações para a patogenia da AIDS. As quimiocinas impedem a infecção das células em cultura pelo HIV pela ocupação de seus receptores, portanto o nível de quimiocinas nos tecidos pode influenciar a eficiência da infecção viral *in vivo*. De igual modo, polimorfismos no gene que codifica o CCR5 se associam a suscetibilidade diferente à infecção pelo HIV. Cerca de 1% dos americanos brancos herda duas cópias defeituosas do gene CCR5 e é resistente à infecção e ao desenvolvimento da AIDS associada ao HIV R5 isolado. Cerca de 20% dos indivíduos são heterozigotos para este alelo protetor, CCR5; essas pessoas não estão protegidas da AIDS, mas o surgimento da doença após a infecção é, de certa forma, adiado. Somente raros homozigotos para a mutação foram encontrados em populações africanas ou do leste da Ásia.

Replicação Viral

Uma vez internalizado, o RNA genômico do vírus sofre transcrição reversa, levando à síntese do DNA complementar de dupla fita (cDNA; DNA proviral) (Fig. 6-40). Nas células T em repouso, o cDNA do HIV pode continuar no citoplasma em uma forma epissomal linear. Nas células T que estão se dividindo, o cDNA torna-se circular, entra no núcleo e é então integrado ao genoma do hospedeiro. Depois dessa integração, o provírus pode ficar em silêncio por meses ou anos, uma forma de infecção latente. Alternativamente, o DNA proviral pode ser transcrito com a formação de partículas virais completas que brotam da membrana celular. Tal infecção produtiva, quando associada a extenso brotamento viral, leva à morte das células infectadas.

O HIV infecta células T de memória e ativadas, mas não é eficiente em infectar produtivamente as células T naive (não ativadas). As células T naive contêm a forma ativa de uma enzima que introduz mutações no genoma do HIV. Para essa enzima foi dado o incômodo nome de APOBEC3G (para polipeptídio tipo 3G, enzima catalítica, apolipoproteína B que modifica mRNA). Ela é uma desaminase citidina que introduz mutações citosina-uracil no DNA viral que é produzido pela transcrição reversa. Essas mutações inibem a replicação adicional do DNA por mecanismos que não estão inteiramente definidos. A ativação das células T converte a APOBEC3G celular em um complexo inativo com alta massa molecular, o que explica porque o vírus pode replicar em células T (p. ex., de memória) e linhagens de células T previamente ativadas. O HIV também evoluiu para neutralizar esse mecanismo de defesa celular; a proteína viral Vif liga-se a APOBEC3G e promove sua degradação por proteases celulares.

A finalização do ciclo de vida viral em células infectadas de forma latente ocorre somente depois da ativação celular e, no caso da maioria das células T CD4+, a ativação viral resulta em lise celular. A ativação das células T por antígenos ou citocinas regula para cima vários fatores de transcrição, incluindo NF-κB, que estimulam a transcrição dos genes que codificam citocinas como a IL-2 e seu receptor. Nas células T em repouso, o NF-κB é mantido inativo no citoplasma em um complexo com a proteína IκB (inibidora de κB). A estimulação das células por antígenos ou citocinas ativa cinases citoplasmáticas que fosforilam a IκB e tornam-a alvo da degradação enzimática, liberando assim NF-κB e permitindo que ele se transloque para o núcleo. No núcleo, o NF-κB liga-se a sequências no interior de regiões promotoras de vários genes, incluindo as de citocinas que são expressas nas células T ativadas. As sequências de repetição terminais longas que ficam ao lado do genoma do HIV também contêm locais de ligação do NF-κB que podem ser estimulados pelos mesmos fatores de transcrição. Imagine agora uma célula CD4+ com infecção latente que encontra um antígeno ambiental. A

indução do NF-κB nessa célula (uma resposta fisiológica) ativa a transcrição de DNA proviral do HIV (um resultado patológico) e leva, em última análise, à produção de virions e à lise da célula. Além disso, o TNF e outras citocinas produzidas por macrófagos ativados também estimulam a atividade de NF-κB e, desse modo, levam à produção do RNA do HIV. Assim, parece que o HIV se desenvolve quando as células T e macrófagos do hospedeiro estão ativados fisiologicamente, um ato que é mais bem descrito como "subversão partindo de dentro". Tal ativação *in vivo* resulta da estimulação antigênica pelo próprio HIV ou por outros microrganismos infectantes. As pessoas infectadas pelo HIV apresentam um risco aumentado de exposição recorrente a outras infecções, o que leva ao aumento da ativação dos linfócitos e produção de citocinas pró-inflamatórias. Estas, por sua vez, estimulam ainda mais a produção do HIV, a perda adicional de células T CD4+ e mais infecções. Desse modo, é fácil visualizar como, em indivíduos com AIDS, pode ser estabelecido um círculo vicioso que culmine na destruição inexorável do sistema imunológico.

Mecanismo da Depleção de Células T na Infecção pelo HIV

A perda de células T CD4+ ocorre principalmente devido à infecção das células e aos efeitos citopáticos diretos do vírus em replicação. Nos indivíduos infectados, aproximadamente 100 bilhões de novas partículas virais são produzidas todos os dias, e 1 ou 2 bilhões de células T CD4+ morrem a cada dia. Como a frequência das células infectadas na circulação é muito baixa, por muitos anos suspeitou-se que a imunodeficiência não era proporcional ao nível de infecção e não podia ser atribuída à morte das células infectadas. De fato, muitas células infectadas podem estar nas mucosas e em outros órgãos linfoides periféricos, e a morte dessas células é uma das principais causas da inexorável e eventualmente profunda perda celular. De igual modo, até certo ponto, o sistema imunológico pode substituir as células T que morrem, e por isso a taxa de perda de linfócitos T pode parecer baixa, mas à medida que a doença evolui, a renovação de células T CD4+ não consegue acompanhar as suas perdas. Os possíveis mecanismos pelos quais o vírus mata diretamente as células infectadas incluem o aumento da permeabilidade da membrana citoplasmática associado ao brotamento de partículas virais a partir das células infectadas e a replicação do vírus interferindo na síntese de proteínas.

Além da morte das células causada diretamente pelo vírus, outros mecanismos podem contribuir para a perda de células T. Eles incluem:

- A ativação crônica de células não infectadas, em resposta ao HIV por si só ou a outras infecções que são comuns em indivíduos com AIDS, resulta na apoptose dessas células através do processo de *morte celular induzida pela ativação*. Dessa forma, o número das células T CD4+ que morrem pode ser consideravelmente maior do que o número de células infectadas. O mecanismo molecular desse tipo de morte celular é desconhecido.
- A infecção não citopática (abortiva) pelo HIV ativa a via do inflamassomo e conduz a uma forma de morte celular que tem sido chamada de *piroptose* (Cap. 2). Durante esse processo, as citocinas inflamatórias e o conteúdo celular são liberados, potencializando o recrutamento de novas células e aumentando o número de células que podem ser infectadas. Essa forma de morte celular pode desempenhar um papel importante na propagação da infecção.
- O HIV infecta células nos órgãos linfoides (baço, linfonodos, tonsilas) e pode causar destruição progressiva da arquitetura e composição celular dos tecidos linfoides.
- Também pode ocorrer a perda de precursores imaturos das células T CD4+, seja por infecção direta das células progenitoras tímicas ou por infecção de células acessórias que secretam citocinas essenciais para a maturação da células T CD4+.
- Pode ocorrer a fusão entre células infectadas e não infectadas, com a formação de sincícios (células gigantes). Em culturas de tecidos, a gp120 expressa em células produtivamente infectadas liga-se a moléculas de CD4 em células T não infectadas, ocorrendo posteriormente a fusão celular. As células fusionadas morrem em algumas horas. Essa propriedade de formação de sincícios é geralmente restrita ao tipo T-trópico X4 do HIV-1. Por esse motivo, esse tipo é comumente referido como vírus que induz sincícios (IS), ao contrário do vírus R5.
- Embora a acentuada redução de células T CD4+, um marcador da AIDS, possa ser responsável pela maior parte da imunodeficiência tardia na evolução da infecção pelo HIV, há evidências de defeitos qualitativos nas células T até mesmo em pessoas assintomáticas infectadas pelo HIV. Os defeitos relatados incluem uma redução da proliferação de células T induzida por antígenos, uma diminuição das respostas tipo T_H1 quando comparadas às do tipo T_H2, defeitos de sinalização intracelular e muitos mais. A perda de respostas T_H1 resulta

em profunda deficiência da imunidade celular, levando ao aumento da suscetibilidade a infecções por vírus e outros microrganismos intracelulares. Também há uma perda seletiva do subgrupo de memória das células T auxiliares CD4+ no início da evolução da doença, o que explica as respostas de recordação ruins a antígenos previamente encontrados.

A infecção crônica de baixo nível ou latente das células T é uma importante característica da infecção pelo HIV. Acredita-se que o provírus integrado, sem a expressão dos genes virais (infecção latente), pode permanecer nas células por meses a anos. Mesmo com potente terapia antiviral, que praticamente esteriliza o sangue periférico, o vírus latente esconde-se dentro das células CD4+ (células T e macrófagos) nos linfonodos. De acordo com algumas estimativas, 0,05% das células T CD4+ nos linfonodos está infectado de forma latente. Como a maioria dessas células T CD4+ é constituída por células de memória, elas têm vida longa, de meses a anos, e desse modo proporcionam um reservatório persistente de vírus.

As células T CD4+ desempenham um papel fundamental na regulação das respostas imunológicas celulares e humorais. Portanto, a perda deste "regulador-mestre" tem efeitos em cascata sobre virtualmente todos os outros componentes do sistema imunológico, como resumido na Tabela 6-14.

Tabela 6-14

Principais Anormalidades da Função Imunológica na AIDS

Linfopenia
Predominantemente causada pela perda seletiva do subgrupo de células T auxiliares CD4+
Queda na Função das Células T *In Vivo*
Perda preferencial de células T ativadas e de memória
Redução da hipersensibilidade do tipo tardia
Suscetibilidade a infecções oportunistas
Suscetibilidade a neoplasias
Alteração na Função das Células T *In Vitro*
Redução da resposta proliferativa a mitógenos, aloantígenos e antígenos solúveis
Redução da citotoxidade
Redução da função auxiliar para a produção de anticorpos pelas células B
Redução da produção de IL-2 e IFN-γ
Ativação Policlonal das Células B
Hipergmaglobulinemia e imunocomplexos circulantes
Incapacidade de criar uma nova resposta de anticorpos para novos antígenos
Respostas de má qualidade para sinais normais de ativação de células B *in vitro*
Alteração nas Funções de Monócitos ou Macrófagos
Redução da quimiotaxia e fagocitose
Redução da expressão do HLA classe II
Diminuição da capacidade de apresentar antígenos às células T

HLA, Antígeno leucocitário humano; IFN-γ, interferon-γ; IL-2, interleucina-2; TNF, fator de necrose tumoral.

Infecção das Células não T pelo HIV

Além da infecção e perda das células T CD4+, **a infecção dos macrófagos e células dendríticas também é importante na patogenia da infecção pelo HIV**. Da mesma forma que com as células T, a maioria dos macrófagos infectados pelo HIV é encontrada nos tecidos, e o número de monócitos do sangue infectados pelo vírus é baixo. Em certos tecidos, como os pulmões e o cérebro, 10% a 50% dos macrófagos estão infectados. Devem ser enfatizados vários aspectos da infecção dos macrófagos pelo HIV:

- Embora a divisão celular seja necessária para a entrada no núcleo e replicação da maioria dos retrovírus, o HIV-1 pode infectar e multiplicar-se em macrófagos que estão no final da diferenciação e não se dividem. Essa propriedade do HIV-1 é dependente do seu gene viral *vpr*. A proteína Vpr permite que o complexo pré-integração do HIV tenha o núcleo como alvo através do poro nuclear.

- Os macrófagos infectados fazem brotar quantidades relativamente pequenas de vírus da superfície celular, mas essas células contêm grande número de partículas virais, frequentemente localizadas em vacúolos intracelulares. Ainda que os macrófagos permitam replicação viral, eles são bem resistentes aos efeitos citopáticos do HIV, diferentemente das células T CD4+. Desse modo, os macrófagos podem ser reservatórios da infecção cuja produção permanece protegida das defesas do hospedeiro. Nos estágios tardios da infecção pelo HIV, quando diminui muito o número de células T CD4+, os macrófagos são um importante local de replicação viral continuada.
- Macrófagos agem como portais de infecção. Lembre-se de que, em mais de 90% dos casos, a infecção aguda pelo HIV caracteriza-se predominantemente por cepas M-trópicas circulantes. Esse achado sugere que a infecção inicial dos macrófagos ou células dendríticas pode ser importante na patogenia da doença pelo HIV.
- Relata-se que até mesmo os monócitos não infectados tenham defeitos funcionais inexplicáveis que têm consequências importantes para a defesa do hospedeiro. Esses defeitos incluem comprometimento da atividade microbicida, diminuição da quimiotaxia e da secreção de IL-1, secreção imprópria do TNF e pouca capacidade de apresentar antígenos às células T. Além disso, até o pequeno número de monócitos do sangue infectados pode ser veículo para o HIV ser transportado para várias partes do corpo, inclusive o sistema nervoso.

Estudos documentaram que, além dos macrófagos, dois tipos de células dendríticas também são alvos importantes para o início e a manutenção da infecção pelo HIV: células dendríticas da mucosa e foliculares. Acredita-se que **as células dendríticas da mucosa sejam infectadas pelo vírus, podendo transportá-lo para os linfonodos regionais**, onde o vírus é transmitido para as células T CD4+. As células dendríticas também expressam um receptor tipo lectina que se liga especificamente ao HIV e o exibe em uma forma intacta e infectiva para as células T, promovendo, dessa forma, a infecção dessas células.

As células dendríticas foliculares nos centros germinativos dos linfonodos são potenciais reservatórios para o HIV. Embora algumas células dendríticas foliculares sejam suscetíveis à infecção pelo HIV, a maioria das partículas virais é encontrada na superfície dos seus processos dendríticos. As células dendríticas foliculares têm receptores para a porção Fc das imunoglobulinas e, por isso, aprisionam os virions do HIV revestidos com anticorpos anti-HIV. Os virions revestidos com anticorpos localizados nas células dendríticas foliculares retêm a capacidade de infectar células T CD4+ enquanto atravessam a malha intrincada formada pelos processos dendríticos das células dendríticas foliculares.

A Função das Células B na Infecção pelo HIV

Embora se tenha concentrado muita atenção nas células T, macrófagos e células dendríticas porque eles podem ser infectados pelo HIV, os indivíduos com AIDS também exibem anomalias profundas na função das células B. Paradoxalmente, há ativação policlonal das células B, resultando em hiperplasia das células B dos centros germinativos (particularmente no início da evolução da doença), plasmocitose na medula óssea, hipergamaglobulinemia e formação de imunocomplexos circulantes. Essa ativação pode resultar de múltiplos fatores que interagem entre si: pode ocorrer reativação ou reinfecção com o citomegalovírus e o EBV, que são ativadores policlonais das células B; a própria gp41 pode promover crescimento e diferenciação das células B; e os macrófagos infectados pelo HIV produzem quantidades aumentadas de IL-6, que estimula a proliferação das células B. Apesar da presença de células B ativadas espontaneamente, os pacientes com AIDS não são capazes de montar respostas de anticorpos contra os antígenos novos encontrados. Isso poderia dever-se, em parte, à falta de ajuda das células T, mas as respostas de anticorpos contra antígenos independentes de T também estão suprimidas e, por isso, deve haver outros defeitos intrínsecos nas células B. O comprometimento da imunidade humoral torna esses pacientes propensos a infecções disseminadas, causadas por bactérias encapsuladas, como o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae*, que precisam de anticorpos para a opsonização e remoção efetivas.

Patogenia do Envolvimento do Sistema Nervoso Central

A patogenia das manifestações neurológicas merece menção especial porque, além do sistema linfoide, o sistema nervoso é um alvo importante da infecção pelo HIV. Os macrófagos e a micróglia, células do sistema nervoso central que pertencem à linhagem dos macrófagos, são os tipos celulares no cérebro predominantemente infectados pelo HIV. Acredita-se que o HIV seja carregado para o cérebro por monócitos infectados. Em conformidade com isso, os vírus do HIV isolados do cérebro são quase exclusivamente M-trópicos. O mecanismo de lesão do cérebro induzida pelo HIV, contudo, continua obscuro. Como os neurônios não são infectados pelo

HIV, e a extensão das alterações neuropatológicas é frequentemente menor do que a esperada a partir da gravidade dos sintomas neurológicos, a maioria dos pesquisadores acredita que o *deficit* neurológico é causado indiretamente por produtos virais e por fatores solúveis produzidos pela micróglia infectada. Incluídos entre os fatores solúveis estão os culpados habituais, como a IL-1, o TNF e a IL-6. Além disso, foi relacionado o óxido nítrico, induzido nos neurônios pela gp41. Também foi postulada a lesão direta dos neurônios pela gp120 solúvel do HIV.

História Natural da Infecção pelo HIV

O vírus tipicamente entra pelos epitélios das mucosas. As manifestações patológicas e clínicas subsequentes da infecção podem ser divididas em várias fases: (1) uma síndrome retroviral aguda; (2) uma fase média crônica, na qual a maioria dos indivíduos é assintomática; e (3) AIDS clínica (Figs. 6-41 e 6-42).

Infecção das mucosas

Célula T CD4+

Célula dendrítica

Morte das células T CD4 + de memória das mucosas

Vírus transportados para os linfonodos

Infecção estabelecida nos tecidos linfoides, por exemplo, linfonodo

Propagação da infecção pelo corpo inteiro

Viremia

Resposta imunológica

Anticorpos anti-HIV

CTLs específicos para o HIV

Controle parcial da replicação viral

Latência clínica

Estabelecimento da infecção crônica; vírus concentrado em tecidos linfoides; baixo nível de produção de vírus

Outras infecções microbianas; citocinas

Aumento da replicação viral

AIDS

Destruição dos tecidos linfoides: depleção de células T CD4+

FIGURA 6-41 Patogenia da infecção pelo HIV-1. A infecção inicial começa nas mucosas, envolvendo principalmente células T de memória CD4+ e células dendríticas, e espalha-se para os linfonodos. A replicação viral leva à viremia e à semeadura estendida do tecido linfoide. A viremia é controlada pela resposta imunológica do hospedeiro, e o paciente entra em seguida em uma fase de latência clínica. Durante essa fase, a replicação viral nas células T e nos macrófagos continua ininterrupta, mas há alguma contenção imunológica do vírus (não ilustrada). Continua uma destruição gradual das células CD4+ e, por fim, a quantidade das células T CD4+ diminui e o paciente desenvolve os sintomas clínicos da AIDS totalmente desenvolvida. CTL, Linfócitos T citotóxicos.

FIGURA 6-42 Curso clínico da infecção pelo HIV. **A**, Durante o período inicial, após a infecção primária, há a disseminação do vírus, desenvolvimento de uma resposta imunológica ao HIV e frequentemente uma síndrome viral aguda. Durante o período de latência clínica, a replicação viral continua e a quantidade de células T CD4+ diminui gradualmente até que atinja um nível crítico abaixo do qual há um risco substancial de doenças relacionadas à AIDS. **B**, A resposta imunológica à infecção pelo HIV. Uma resposta de linfócitos T citotóxicos (CTL) ao HIV é detectável 2 a 3 semanas após a infecção inicial e seu pico é de 9 a 12 semanas. A expansão marcada de clones de células T CD8+ específicas contra o vírus ocorre durante esse momento, e até 10% dos CTLs de um paciente podem ser específicos contra o HIV na 12ª semana. A resposta imunológica humoral contra o HIV tem seu pico em 12 semanas. (**A**, Redesenhada de Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fauci AS, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, p 1791.)

Infecção Primária, Disseminação do Vírus e a Síndrome Retroviral Aguda

A infecção aguda (inicial) caracteriza-se por infecção das células T de memória CD4+ (que expressam CCR5) nos tecidos linfoides das mucosas e morte de muitas células infectadas. Como as mucosas são o maior reservatório de células T do corpo e o principal local de residência das células T de memória, essa perda local resulta em diminuição considerável dos linfócitos. Poucas células infectadas são detectáveis no sangue e em outros tecidos. A infecção das mucosas é comumente associada a lesão epitelial, defeitos nas funções de barreira da mucosa e a translocação de microrganismos através do epitélio.

A infecção das mucosas é seguida por disseminação do vírus e desenvolvimento de respostas imunológicas do hospedeiro. As células dendríticas nos epitélios, em locais de entrada de vírus, capturam-no e migram para os linfonodos. Uma vez nos tecidos linfoides, as células dendríticas passam o HIV para as células T CD4+ através de contato direto de célula com célula. Dias depois da primeira exposição ao HIV, a replicação viral é detectada nos linfonodos. Essa replicação leva à viremia, durante a qual um grande número de partículas do HIV está presente no sangue do paciente. O vírus dissemina-se pelo corpo e infecta células T auxiliares, macrófagos e células dendríticas nos tecidos linfoides periféricos.

Conforme a infecção pelo HIV se espalha, o indivíduo forma respostas imunológicas antivirais humorais e mediadas por células. Essas respostas são evidenciadas pela soroconversão (geralmente entre 3 e 7 semanas da exposição presumida) e através do desenvolvimento de células T citotóxicas CD8+ específicas para o vírus. As células T CD8+ específicas para o HIV são detectadas no sangue aproximadamente no momento em que os títulos virais começam a cair e são provavelmente responsáveis pela contenção inicial da infecção pelo HIV. Essas respostas imunológicas controlam parcialmente a infecção e a produção viral, e tal controle se reflete por uma queda da viremia a níveis baixos, porém detectáveis, cerca de 12 semanas depois da exposição primária.

A *síndrome retroviral aguda* é a apresentação clínica da disseminação inicial do vírus e da resposta do hospedeiro. Estima-se que de 40% a 90% dos indivíduos que adquirem uma infecção primária desenvolvam essa síndrome. Isso ocorre tipicamente 3 a 6 semanas depois da infecção e resolve-se espontaneamente em 2 a 4 semanas. Clinicamente, essa fase está associada a uma doença aguda autolimitada com sintomas inespecíficos,

incluindo faringite, mialgias, febre, perda de peso e fadiga, assemelhando-se a uma síndrome gripal. Também podem ocorrer outras manifestações clínicas, como exantema, adenopatia cervical, diarreia e vômitos.

A extensão da viremia, medida pelos níveis de RNA do HIV-1 no sangue, é um marcador útil da progressão da doença pelo HIV e possui valor clínico no tratamento de pessoas com infecção pelo HIV. A carga viral ao final da fase aguda reflete o equilíbrio alcançado entre o vírus e a resposta do hospedeiro, e em um dado paciente pode permanecer razoavelmente estável por vários anos. Esse nível estável de viremia, chamado *ponto de ajuste viral*, é um preditor da taxa de declínio das células T CD4+ e, portanto, de progressão da doença pelo HIV. Em um estudo, apenas 8% dos pacientes com uma carga viral de menos de 4.350 cópias de mRNA viral por microlitro de sangue prosseguiram para a AIDS clínica em 5 anos, enquanto 62% dos que possuíam uma carga viral acima de 36.270 cópias desenvolveram AIDS no mesmo período.

Como a perda de contenção imunológica se associa ao declínio das contagens de células T CD4+, a classificação do Centers for Disease Control (CDC) para a infecção pelo HIV estratifica três categorias, tendo por base as contagens de células CD4+: número de células CD4+ maior ou igual a 500 células/μL, entre 200 e 499 células/μL e menor que 200 células/μL (Tabela 6-15). Para a conduta clínica, as contagens de células T CD4+ talvez sejam o indicador de curto prazo mais confiável de progressão da doença. Por essa razão, as contagens de células CD4+, e não a carga viral, são as medidas clínicas primárias usadas para determinar quando iniciar a terapia antirretroviral.

Tabela 6-15

Categorias de Classificação da Infecção pelo HIV do CDC

Categorias Clínicas	Categorias das Células T CD4+		
	1	2	3
	≥500 Células/μL	200-499 Células/μL	<200 Células/μL
A. Assintomático, HIV agudo (primário) ou linfadenopatia generalizada persistente	A1	A2	A3
B. Sintomático, condições não A ou C	B1	B2	B3
C. Condições indicadoras da AIDS: incluindo doença constitucional, doença neurológica ou neoplasia			

Dados do CDC. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(RR-17):1.

Infecção Crônica: Fase de Latência Clínica

Na fase seguinte, fase crônica da doença, os linfonodos e o baço são locais de replicação do HIV e destruição celular contínuas (Fig. 6-41). Durante esse período da doença, estão presentes poucas ou nenhuma manifestação clínica da infecção pelo HIV. Portanto, essa fase da doença pelo HIV é chamada período de latência clínica. Embora a maioria das células T do sangue periférico não abrigue o vírus, a destruição das células T CD4+ nos tecidos linfoides continua durante essa fase, e o número de células T CD4+ circulantes no sangue declina de forma constante. Mais de 90% das aproximadamente 10^{12} células T do corpo são normalmente encontradas nos tecidos linfoides e estima-se que o HIV destrua até 1×10^9 a 2×10^9 células T CD4+ todos os dias. No início da evolução da doença, o corpo continua a fabricar novas células T CD4+ que, portanto, podem ser substituídas quase tão rapidamente quanto são destruídas. Nesse estágio, até 10% das células T CD4+ nos órgãos linfoides estão infectadas, mas a frequência de células T CD4+ circulantes infectadas, a qualquer momento, é inferior a 0,1% do total de células T CD4+. Finalmente, ao longo dos anos, o ciclo contínuo de infecção viral, a morte das células T e a nova infecção levam a um declínio constante do número de células T CD4+ nos tecidos linfoides e na circulação.

Concomitantemente com essa perda de células T CD4+, as defesas do hospedeiro começam a diminuir e aumenta a proporção de células CD4+ sobreviventes infectadas pelo HIV, assim como a carga viral por célula CD4+. Não é de surpreender que os níveis de RNA do HIV aumentam à medida que o hospedeiro começa a perder a batalha para o vírus. Como o HIV escapa do controle imunológico não está totalmente claro, mas diversos mecanismos foram propostos. Estes incluem a destruição das células T CD4+, que são essenciais para a

imunidade efetiva, a variação antigênica e a modulação para baixo das moléculas do MHC classe I em células infectadas, para que os antígenos virais não sejam reconhecidos por CTLs CD8+. Durante esse período o vírus pode evoluir e mudar da dependência única de CCR5 para entrar em suas células-alvo para a dependência de CXCR4 ou de CCR5 e CXCR4. Essa mudança de correceptores se associa ao declínio mais rápido das contagens de células T CD4+, presumivelmente em razão da maior infecção das células T.

Nessa fase crônica da infecção, os pacientes são assintomáticos ou desenvolvem infecções oportunistas menores, como a candidíase oral (sapinho), a candidíase vaginal, o herpes-zóster e a tuberculose (sendo esta última particularmente comum em regiões com poucos recursos, como a África subsaariana). Também pode ser observada trombocitopenia autoimune (Cap. 14).

AIDS

A fase final é a progressão para a AIDS, caracterizada por colapso das defesas do hospedeiro, aumento dramático do vírus no plasma e doença clínica grave que coloca a vida em risco. Tipicamente, o paciente apresenta febre de longa duração (mais de 1 mês), fadiga, perda de peso e diarreia. Após um período variável, infecções oportunistas graves, neoplasias secundárias ou doenças neurológicas clínicas (agrupadas sob a designação de *doenças indicadoras da AIDS* e discutidas adiante) emergem, e diz-se que o paciente desenvolveu AIDS.

Na ausência de tratamento, a maioria dos pacientes com infecção pelo HIV evolui para AIDS depois de uma fase crônica que dura 7 a 10 anos. Exceções a essa evolução típica são exemplificadas pelos progressores rápidos e os não progressores em longo prazo. Nos *progressores rápidos*, a fase crônica é encurtada para 2 a 3 anos depois da infecção primária. Entre 5% e 15% dos indivíduos infectados são *não progressores em longo prazo*, definidos como indivíduos não tratados e infectados pelo HIV-1 que continuam assintomáticos por 10 anos ou mais, com contagens estáveis de células T CD4+ e baixos níveis de viremia plasmática (geralmente menos de 500 cópias de RNA viral por mililitro). Notavelmente, cerca de 1% dos indivíduos infectados tem vírus indetectável no plasma (<50-75 cópias de RNA/mL); esses são chamados *controladores de elite*. Os indivíduos com uma evolução clínica tão incomum têm atraído grande atenção na esperança de que seu estudo possa esclarecer quais os fatores virais e do hospedeiro que influenciam a progressão da doença. Os estudos até aqui indicam que esse grupo é heterogêneo quando se refere às variáveis que influenciam a evolução da doença. Na maioria dos casos, os isolados virais não mostram anomalias qualitativas, sugerindo que a evolução da doença não pode ser atribuída a um vírus "fraquinho". Em todos os casos, há evidências de uma resposta imunológica anti-HIV vigorosa, mas os correspondentes imunológicos de proteção ainda são desconhecidos. Alguns desses indivíduos têm altos níveis de respostas de células T CD4+ e CD8+ específicas para o HIV, e esses níveis são mantidos ao longo da evolução da infecção. A herança de determinados alelos do HLA parece estar relacionada com a resistência à progressão da doença, talvez refletindo a capacidade de formação de respostas antivirais de células T. Espera-se que outros estudos deem respostas a essas e a outras perguntas críticas para compreender a progressão da doença.

Aspectos Clínicos da AIDS

As manifestações clínicas da infecção pelo HIV podem ser prontamente supostas a partir da discussão anterior. Elas variam de uma doença aguda leve à doença grave. Como as características clínicas mais proeminentes das fases inicial aguda e intermediária crônica da infecção pelo HIV foram descritas anteriormente, resumimos aqui as manifestações clínicas da fase terminal, a AIDS. Desde o início, deve-se destacar que as manifestações clínicas e as infecções oportunistas associadas à infecção pelo HIV podem diferir em diferentes partes do mundo. Igualmente, a evolução da doença tem sido muito modificada por novas terapias antirretrovirais, e um grande número de complicações que já foram devastadoras agora é infrequente.

Nos Estados Unidos, o paciente adulto típico com AIDS apresenta febre, perda de peso, diarreia, linfadenopatia generalizada, múltiplas infecções oportunistas, doença neurológica e, em muitos casos, neoplasias secundárias. As infecções e neoplasias relacionadas na Tabela 6-16 estão incluídas na definição de vigilância da AIDS.

Tabela 6-16

Infecções Oportunistas e Neoplasias Definidoras da AIDS Encontradas em Pacientes com Infecção pelo HIV

Infecções
Infecções por Protozoários e Helmintos
Criptosporidiose ou isosporidiose (enterite)
Pneumocistose (pneumonia ou infecção disseminada)
Toxoplasmose (pneumonia ou infecção do SNC)
Infecções Fúngicas
Candidíase (no esôfago, traqueia ou pulmão)
Criptococose (infecção do SNC)
Coccidioidomicose (disseminada)
Histoplasmose (disseminada)
Infecções Bacterianas
Micobacterioses (“atípica”, p. ex., *Mycobacterium avium-intracellulare*, disseminada ou extrapulmonar; *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonar ou extrapulmonar)
Nocardiose (pneumonia, meningite, disseminada)
Infecções por *Salmonella*, disseminada
Infecções Virais
Citomegalovírus (infecções pulmonar, intestinal, retinite ou do SNC)
Vírus Herpes Simples (infecção localizada ou disseminada)
Vírus Varicela-zóster (infecção localizada ou disseminada)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Neoplasias
Sarcoma de Kaposi
Linfoma primário do cérebro
Câncer invasivo do colo do útero
SNC, Sistema nervoso central.

Infecções Oportunísticas

As infecções oportunísticas são responsáveis pela maioria dos óbitos nos pacientes com AIDS não tratados. Muitas dessas infecções representam reativação de infecções latentes, normalmente mantidas sob controle por um sistema imunológico sadio, mas não completamente erradicadas porque os agentes infecciosos evoluíram para coexistir com seus hospedeiros. A frequência real das infecções varia em diferentes regiões do mundo e tem sido marcadamente reduzida pelo advento de terapias antirretrovirais altamente efetivas (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*), as quais dependem de uma combinação de três ou quatro medicamentos que bloqueiam diferentes passos do ciclo de vida do HIV. Um breve sumário de infecções oportunistas selecionadas pode ser encontrado aqui.

- Aproximadamente 15% a 30% das pessoas infectadas pelo HIV não tratadas desenvolvem pneumonia, em algum momento durante a evolução da doença, causada pelo fungo *Pneumocystis jiroveci* (reativação de uma infecção latente prévia). Antes do advento da HAART, essa infecção era a forma de apresentação em cerca de 20% dos casos, mas a incidência é muito menor em pacientes que respondem à HAART.
- Muitos pacientes apresentam uma infecção oportunística além da pneumonia por *P. jiroveci*. Entre os patógenos mais comuns estão *Candida*, citomegalovírus, micobactérias atípicas e típicas, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, vírus herpes simples, papovavírus e *Histoplasma capsulatum*.
- A *candidíase* é a infecção fúngica mais comum nos pacientes com AIDS, e a infecção da cavidade oral, da vagina e do esôfago é a sua manifestação clínica mais comum. Nos indivíduos assintomáticos infectados pelo HIV, a candidíase oral é um sinal de descompensação imunológica e costuma anunciar a transição para a AIDS. A candidíase invasiva é infrequente em pacientes com AIDS e geralmente ocorre quando há neutropenia induzida por medicamentos ou uso de cateteres de demora.
- O *citomegalovírus* pode causar doença disseminada, embora, mais comumente, afete o olho e o trato gastrointestinal. A coriorretinite foi vista em aproximadamente 25% dos pacientes antes do advento da HAART,

mas ela diminuiu dramaticamente depois do início da HAART. A retinite por citomegalovírus ocorre quase exclusivamente em pacientes com contagens de células T CD4+ abaixo de 50 por microlitro. A doença gastrointestinal, vista em 5% a 10% dos casos, manifesta-se como esofagite e colite, esta última associada a múltiplas ulcerações da mucosa.

- A infecção bacteriana disseminada por *micobactéria atípica* (principalmente *Mycobacterium avium-intracellulare*) também ocorre tardiamente no contexto de imunossupressão grave. Coincidentemente com a epidemia de AIDS, a incidência de tuberculose tem se elevado dramaticamente. Em todo o mundo, quase um terço de todos os óbitos em pacientes com AIDS é atribuível à tuberculose, mas essa complicação continua incomum nos Estados Unidos. Os pacientes com AIDS têm reativação da doença pulmonar latente, bem como eclosão de infecção primária. Diferentemente da infecção por micobactérias atípicas, o *M. tuberculosis* manifesta-se cedo na evolução da AIDS. Como com a tuberculose em outras situações, a infecção pode ser confinada aos pulmões ou pode envolver múltiplos órgãos. O padrão de expressão depende do grau de imunossupressão; a disseminação é mais comum nos pacientes com contagens muito baixas de células T CD4+. São mais preocupantes os relatos que indicam que um número cada vez maior de microrganismos isolados é resistente a múltiplos medicamentos antimicobacterianos.
- A *criptococose* ocorre em cerca de 10% dos pacientes com AIDS. Como em outras situações com imunossupressão, a meningite é a principal manifestação clínica da criptococose. O *Toxoplasma gondii*, outro invasor frequente do sistema nervoso central na AIDS, causa encefalite e é responsável por 50% de todos os processos expansivos no sistema nervoso central.
- O *vírus JC*, um papovavírus humano, é mais uma causa importante de infecções no sistema nervoso central em pacientes infectados pelo HIV. Ele causa leucoencefalopatia multifocal progressiva (Cap. 28). *A infecção pelo vírus herpes simples* manifesta-se por ulcerações cutaneomucosas envolvendo a boca, o esôfago, a genitália externa e a região perianal. *Diarreia persistente*, que é comum nos pacientes não tratados com AIDS avançada, costuma ser causada por infecções por protozoários como o *Cryptosporidium*, a *Isospora belli* ou os microsporídeos. Esses pacientes têm diarreia crônica, profusa e aquosa com perda maciça de líquidos. A diarreia também pode decorrer de infecção por bactérias entéricas, como a *Salmonella* e a *Shigella*, além do *M. avium-intracellulare.*

Tumores

Pacientes com AIDS possuem uma incidência alta de certos tumores, especialmente *sarcoma de Kaposi (SK),* linfoma de células B, câncer do colo do útero em mulheres e câncer anal em homens. Estima-se que entre 25% e 40% dos indivíduos infectados pelo HIV não tratados irão eventualmente desenvolver uma neoplasia maligna. Uma característica comum dessas neoplasias é que elas são causadas por vírus de DNA oncogênicos, especificamente o herpesvírus do sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi), EBV (linfoma de células B) e papilomavírus humano (carcinomas cervical e anal). Até mesmo em pessoas saudáveis, qualquer um desses vírus pode estabelecer infecções latentes que são mantidas sob controle por um sistema imunológico competente. Existe um aumento do risco de malignidade em pacientes com AIDS, principalmente em razão da falha em conter as infecções e reativação dos vírus, bem como diminuição da imunidade contra os tumores.

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi, um tumor vascular que de outra maneira é raro nos Estados Unidos, é a neoplasia mais comum nos pacientes com AIDS. A morfologia do SK e sua ocorrência em pacientes não infectados com HIV serão discutidas no Capítulo 11. No início da epidemia da AIDS, até 30% dos homens homossexuais ou bissexuais infectados apresentavam SK, mas nos últimos anos com o uso da HAART tem havido um diminuição dramática na sua incidência. Em contrapartida, em áreas da África subsaariana onde a infecção pelo HIV é frequentemente e tem a maioria dos indivíduos não tratados, o sarcoma de Kaposi é um dos tumores mais comuns.

As lesões do SK caracterizam-se pela proliferação de células fusiformes que expressam marcadores de células endoteliais (vasculares ou linfáticas) e de células musculares lisas. Também há uma grande quantidade de espaços vasculares em fenda, sugerindo que as lesões possam originar-se de precursores mesenquimais primitivos dos canais vasculares. Além disso, as lesões do SK exibem infiltrados de células inflamatórias crônicas. Muitas das características do SK sugerem que ele não é um tumor maligno (apesar de seu nome ameaçador). Por exemplo,

as células fusiformes em muitas lesões por SK são policlonais ou oligoclonais, apesar de lesões mais avançadas ocasionalmente apresentarem monoclonalidade. O atual modelo da patogenia do SK é que as células fusiformes produzem fatores pró-inflamatórios e angiogênicos, que recrutam os componentes inflamatórios e neovasculares da lesão, e estes últimos componentes fornecem sinais que auxiliam na sobrevida e no crescimento das células fusiformes.

Há evidências convincentes de que o SK é causado pelo *herpesvírus do SK (KSHV)*, também chamado de *herpesvírus humano 8* (HHV8). Ainda não está claro como exatamente a infecção pelo KSHV resulta no SK. Como outros herpesvírus, o KSHV estabelece uma infecção latente durante a qual são produzidas várias proteínas com papéis em potencial em estimular a proliferação de células fusiformes e prevenir a apoptose. Elas incluem um homólogo viral da ciclina D e vários inibidores de p53. No entanto, embora a infecção pelo KSHV seja necessária para o desenvolvimento do KS, ela não é suficiente e são necessários cofatores adicionais. Na forma relacionada à AIDS, o cofator é claramente o HIV. (Os cofatores relevantes para o SK no HIV-negativo continuam desconhecidos.) A imunossupressão mediada pelo HIV pode ajudar na disseminação do KSHV no hospedeiro.

A infecção pelo KSHV não está restrita às células endoteliais. O vírus está filogeneticamente relacionado à subfamília linfotrópica dos herpesvírus (γ-herpesvírus); de acordo com isso, o seu genoma é encontrado em células B de indivíduos infectados. De fato, a infecção pelo KSHV também está ligada a linfomas de células B raros em pacientes com AIDS (chamados de *linfoma primário de efusão*) e à doença de Castleman multicêntrica, uma desordem linfoproliferativa de células B.

Clinicamente, o SK associado à AIDS é bem diferente da forma esporádica (Cap. 11). Nos indivíduos infectados pelo HIV, o tumor é geralmente disseminado, afetando a pele, as mucosas, o trato gastrointestinal, os linfonodos e os pulmões. Essas neoplasias também tendem a ser mais agressivas do que o SK clássico.

Linfomas

O linfoma ocorre a uma taxa significativamente aumentada em indivíduos com AIDS, tornando-o uma das várias condições definidoras da AIDS. Grosseiramente, 5% dos pacientes com AIDS se apresentam com linfoma, e aproximadamente outros 5% desenvolvem linfoma durante o curso subsequente da doença. Com o advento da terapia antirretroviral eficaz, a incidência do linfoma diminuiu substancialmente em algumas populações infectadas pelo HIV. No entanto, mesmo na era da terapia retroviral, o linfoma continua a ocorrer em pessoas infectadas pelo HIV com uma incidência que é pelo menos 10 vezes maior do que a média da população. Esses achados epidemiológicos sugerem que a associação do linfoma com a infecção pelo HIV é apenas parcialmente explicada pela imunodeficiência de células T. De fato, com base na caracterização molecular dos linfomas associados ao HIV e nas considerações epidemiológicas citadas, pelo menos dois mecanismos parecem estar subjacentes ao aumento do risco de tumores de células B em indivíduos infectados pelo HIV (Fig. 6-43).

FIGURA 6-43 Um modelo para a patogenia dos linfomas de células B na infecção pelo HIV. A infecção pelo HIV resulta em diversas alterações que podem auxiliar no desenvolvimento de linfomas das células B.

- **A proliferação descontrolada das células B infectadas com herpesvírus oncogênicos em um ambiente de depleção profunda de células T (AIDS).** A imunidade de células T é necessária para impedir a proliferação de células B infectadas com vírus oncogênicos, tais como o EBV e o KSHV. Com o surgimento da depleção grave de células T tardiamente ao longo da infecção pelo HIV, este controle é perdido. Como resultado, os pacientes com AIDS possuem alto risco de desenvolvimento de linfomas de células B agressivos, compostos por células tumorais infectadas por vírus oncogênicos, particularmente o EBV.
  Na idade adulta, a maioria dos indivíduos normais é infectada pelo EBV. Uma vez que a imunidade é estabelecida, o EBV persiste nesses indivíduos como uma infecção latente em aproximadamente uma a cada 100.000 células B, sendo que a maioria delas possui um fenótipo de célula B de memória. A ativação dessas células, seja por antígenos ou por citocinas, desperta um programa de expressão gênica codificado pelo EBV que resulta na proliferação de células B. Pacientes com AIDS têm altos níveis de várias citocinas, algumas das quais, incluindo a IL-6, são fatores de crescimento para células B. Esses pacientes também estão cronicamente infectados com agentes patogênicos que podem resultar na estimulação de células B. Na ausência da imunidade de células T, esses clones ativados infectados por EBV proliferam e eventualmente adquirem mutações somáticas adicionais, resultando no seu crescimento como linfomas de células B EBV-positivos completos. Os tumores frequentemente ocorrem em sítios extranodais, como o sistema nervoso central, mas também no intestino, na órbita, nos pulmões e em outros locais. Pacientes com AIDS também estão propensos a linfomas raros que se apresentam como efusões malignas (chamados de linfoma primário de efusão), que são dignos de nota porque as células tumorais são geralmente coinfectadas pelo EBV e pelo KSHV, um exemplo bastante incomum de cooperatividade entre dois vírus oncogênicos.
- **Hiperplasia das células B nos centros germinativos no contexto da infecção inicial pelo HIV.** Conforme mencionado, mesmo diante de uma terapia antirretroviral eficaz, a taxa global de linfomas na população infectada pelo HIV permanece elevada, mesmo naqueles indivíduos com contagens normais de células T CD4+. Como pode ser antecipado, a maioria dos linfomas que surgem em pacientes com contagens de células T CD4 conservadas não está associada ao EBV ou KSHV. O que explica então o risco continuamente aumentado de linfoma? A resposta não é conhecida, mas pode estar relacionada com a intensa hiperplasia de células B no centro germinativo que ocorre no início da infecção pelo HIV. Lembre-se de que nos centros germinativos, as células B diversificam os seus genes de imunoglobulinas através de lesões introduzidas no seu DNA pela enzima desaminase induzida pela ativação (AID). Esse processo é imperfeito, e existe evidência experimental que mostra que a AID pode causar mutações nos oncogenes implicados na linfomagênese das células B. É válido comentar que os tumores de células B agressivos que surgem em indivíduos infectados pelo HIV fora do ambiente da AIDS totalmente desenvolvida, tais como o linfoma de Burkitt e o linfoma difuso de grandes células B, são frequentemente associados com mutações em oncogenes como o *MYC* e o *BCL6*, os quais carregam as características moleculares dos "erros" cometidos durante a tentativa de troca de classe das imunoglobulinas e hipermutações somáticas, dois eventos dependentes da AID que ocorrem nas células B do centro germinativo. Dessa forma, a marcante hiperplasia das células B do centro germinativo que ocorre no início da infecção pelo HIV pode contribuir para a linfomagênese simplesmente aumentando o número de células B que estão "em risco" de adquirir eventos potencialmente iniciadores de linfoma.

Várias outras proliferações relacionadas com o EBV também merecem referência. O linfoma de Hodgkin, um tumor de células B incomum associado a uma intensa resposta inflamatória tecidual (Cap. 13), também ocorre em maior frequência em indivíduos infectados pelo HIV. Em praticamente todos os casos de linfoma de Hodgkin associado ao HIV, as células tumorais características (células de Reed-Sternberg) estão infectadas pelo EBV. Muitos (mas não todos) dos pacientes infectados pelo HIV e que têm linfoma de Hodgkin apresentam baixa contagem de CD4 no momento da apresentação da doença. A infecção pelo EBV também é responsável pela leucoplasia pilosa oral (projeções brancas na língua), decorrente da proliferação de células escamosas da mucosa oral acionada pelo EBV (Cap. 16).

Outras Neoplasias

Além do SK e dos linfomas, os pacientes com AIDS também têm aumento da ocorrência de carcinoma do colo uterino e de câncer anal. Isto ocorre provavelmente devido à reativação da infecção pelo papilomavírus humano latente (HPV) no contexto da imunossupressão. Esse vírus está intimamente associado ao carcinoma de células escamosas do colo uterino e suas lesões precursoras, displasia cervical e carcinoma *in situ* (Caps. 7 e 22). A

displasia cervical associada ao HPV é 10 vezes mais comum nas mulheres infectadas pelo HIV, em comparação às mulheres não infectadas que são atendidas em clínicas de planejamento familiar. Por isso, recomenda-se que o exame ginecológico faça parte de uma investigação de rotina de mulheres infectadas pelo HIV.

Doença do Sistema Nervoso Central

O envolvimento do sistema nervoso central é uma manifestação comum e importante da AIDS. Noventa por cento dos pacientes demonstram alguma forma de envolvimento neurológico na autópsia, e 40% a 60% têm disfunção neurológica clinicamente aparente. É importante observar que em alguns pacientes as manifestações neurológicas são a única característica ou a apresentação mais precoce da infecção pelo HIV. Além das infecções oportunistas e neoplasias, ocorrem várias alterações neuropatológicas determinadas pelo vírus. Estas incluem uma meningoencefalite autolimitada que ocorre no momento da soroconversão, meningite asséptica, mielopatia vacuolar, neuropatias periféricas e, mais comumente, uma encefalopatia progressiva designada clinicamente como distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (Cap. 28).

Efeito da Terapia com Antirretrovirais sobre a Evolução Clínica da Infecção pelo HIV

O advento de novos antirretrovirais direcionados contra a transcriptase reversa, protease e integrase virais modificou a aparência clínica da AIDS. Esses medicamentos são ministrados de forma combinada para reduzir a emergência de mutantes que desenvolvam resistência a qualquer um deles; os esquemas de tratamento são comumente chamados de *terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)* ou *terapia antirretroviral combinada*. Foram desenvolvidos mais de 25 antirretrovirais de seis classes medicamentosas distintas para o tratamento da infecção pelo HIV. Quando se usa uma combinação de pelo menos três medicamentos eficazes em um paciente motivado e com alta adesão ao tratamento, a replicação do HIV é reduzida abaixo do nível de detecção (<50 cópias de RNA por mililitro) e continua assim indefinidamente (enquanto o paciente aderir à terapia). Mesmo quando surge um vírus resistente aos medicamentos, há várias opções de segunda e terceira linhas para combater o vírus. Uma vez que o vírus está suprimido, a perda progressiva de células T CD4+ é suspensa. Ao longo de alguns anos, a contagem de células T CD4+ periféricas aumenta lentamente e muitas vezes retorna ao nível normal. Com o uso desses medicamentos, nos Estados Unidos a taxa de mortalidade anual pela AIDS diminuiu do seu pico, de 16 a 18 a cada 100.000 pessoas em 1995-1996, para menos de quatro a cada 100.000. Muitas doenças associadas à AIDS, tais como as infecções oportunistas pelo *P. jiroveci* e o sarcoma de Kaposi, são muito raras atualmente. A terapia antirretroviral eficaz reduziu a transmissão do vírus, especialmente de mães infectadas para os recém-nascidos. No entanto, devido à redução da mortalidade, mais pessoas estão vivendo com o HIV, e uma vez que elas não estão livres do vírus, há o temor de que o risco de propagação da infecção possa aumentar caso diminua a vigilância. De fato, há evidências convincentes de que até os pacientes tratados que permanecem assintomáticos, com o vírus indetectável no plasma por anos, desenvolvem infecção ativa se interromperem o tratamento.

Apesar dessas melhoras dramáticas, várias novas complicações associadas à infecção pelo HIV e seu tratamento têm emergido. Alguns pacientes com doença avançada que recebem terapia antirretroviral desenvolvem uma deterioração clínica paradoxal durante o período de recuperação do sistema imunológico. Isto ocorre apesar do aumento das contagens de células T CD4+ e da diminuição da carga viral. Esse distúrbio tem sido chamado de *síndrome inflamatória da reconstituição imunológica*. Sua base não é compreendida, mas postula-se que seja uma resposta mal regulada do hospedeiro à alta carga antigênica de microrganismos persistentes. Talvez uma complicação mais importante da HAART em longo prazo se deva aos efeitos colaterais dos medicamentos. Esses incluem a lipoatrofia (perda de gordura facial), lipoacumulação (excesso de deposição de gordura centralmente), elevação dos lipídios, resistência à insulina, neuropatia periférica, doenças cardiovascular, renal e hepática prematuras. Por fim, a morbidade não AIDS é muito mais comum do que a clássica morbidade relacionada com a AIDS nos pacientes tratados com HAART por longos períodos. As principais causas da morbidade são o câncer e as doenças cardiovascular, renal e hepática aceleradas. O mecanismo dessas complicações não relacionadas com a AIDS é desconhecido, mas a inflamação persistente e a disfunção das células T podem estar desempenhando algum papel.

Morfologia

As alterações anatômicas nos tecidos (com exceção das lesões no cérebro) não são específicas nem diagnósticas. Características patológicas comuns da AIDS incluem infecções oportunistas, SK e linfomas de células B. A maioria dessas lesões será discutida em outros capítulos porque também ocorrem em indivíduos que não têm infecção pelo HIV. As lesões do SNC são descritas no Capítulo 28.

Espécimes de biópsia de linfonodos aumentados nos primeiros estágios da infecção pelo HIV revelam acentuada hiperplasia folicular das células B. Os folículos são aumentados e frequentemente possuem formatos incomuns, serpiginosos. As zonas do manto que circundam os folículos são atenuadas e os centros germinativos vão de encontro às áreas de células T interfoliculares. Essa hiperplasia das células B é o reflexo morfológico da ativação de células B policlonais e hipergamaglobulinemia vistas nos indivíduos infectados pelo HIV.

Com a progressão da doença, diminui o furor da proliferação de células B, dando lugar a um padrão de involução linfoide intensa. Os linfonodos sofrem depleção de linfócitos e a rede organizada de células dendríticas foliculares é rompida. Os centros germinativos podem até se tornar hialinizados. Durante esse estágio avançado reduz-se a carga viral nos linfonodos, em parte pela ruptura das células foliculares dendríticas. Esses linfonodos “destruídos” são atróficos, pequenos e podem abrigar numerosos patógenos oportunistas, frequentemente dentro dos macrófagos. Em razão da imunossupressão profunda, a resposta inflamatória às infecções nos linfonodos e nos sítios extranodais pode ser esparsa ou atípica. Por exemplo, as microbactérias podem não provocar formação de granulomas porque há deficiência de células CD4+. Nos linfonodos com aspecto vazio e em outros órgãos, a presença de agentes infecciosos pode não estar aparente sem colorações especiais. Como se poderia esperar, a involução linfoide não é confinada aos linfonodos; em estágios posteriores da AIDS, o baço e o timo também são convertidos a “terrenos destruídos” onde os linfócitos estão vitualmente ausentes.

Apesar dos espetaculares avanços dos nossos conhecimentos sobre a infecção pelo HIV, o prognóstico em longo prazo para os pacientes com AIDS continua lúgubre. Embora a taxa de mortalidade tenha declinado nos Estados Unidos com uma terapia medicamentosa eficaz, os pacientes tratados ainda carregam o DNA viral em seus tecidos linfoides. Pode haver cura com um vírus persistente? Embora um esforço considerável tenha sido feito para desenvolver uma vacina, muitos obstáculos precisam ser ultrapassados antes que a vacinação profilática torne-se uma realidade. Análises moleculares revelaram um nível alarmante de variação em vírus isolados de pacientes; isso torna a tarefa de produzir uma vacina extremamente difícil. Esforços recentes concentraram-se na produção de anticorpos contra partes relativamente não variáveis das proteínas do HIV. A tarefa de desenvolver uma vacina eficaz é complicada pelo fato de que os correlatos da proteção imunológica não são inteiramente compreendidos. Atualmente, portanto, prevenção, medidas de saúde pública e medicamentos antirretrovirais continuam a ser os pilares na luta contra a AIDS.

Conceitos-chave

Patogenia e Curso da Infecção pelo HIV e AIDS

- A entrada do vírus nas células: requer CD4 e correceptores, que são receptores de quimiocinas; envolve a ligação da gp120 viral e a fusão com a célula mediada pela proteína viral gp41; os principais alvos celulares são as células T auxiliares CD4+, macrófagos e células dendríticas.
  - Replicação viral: o genoma do provírus integra-se ao DNA da célula hospedeira; a expressão gênica viral é desencadeada por estímulos que ativam as células infectadas (p. ex., microrganismos infecciosos, citocinas produzidas durante as respostas imunológicas normais)
  - A progressão da infecção: infecção aguda de células T da mucosa e CDs; viremia com a disseminação do vírus; infecção latente das células no tecido linfoide; replicação viral continuada e perda progressiva de células T CD4+
  - Mecanismos da imunodeficiência:
  - Perda das células T CD4+: morte das células T durante a replicação e o brotamento viral (semelhante a outras infecções citopáticas); apoptose como um resultado da estimulação crônica; diminuição da produção do timo; defeitos funcionais
  - Macrófagos defeituosos e funções das CD

- Destruição da arquitetura dos tecidos linfoides (tardia)
- As manifestações clínicas da AIDS incluem infecções oportunistas, tumores como os linfomas de células B, e anomalias do SNC.

Amiloidose

A amiloidose é uma condição associada a diversas doenças hereditárias e inflamatórias nas quais depósitos extracelulares de proteínas fibrilares são responsáveis por dano tecidual e comprometimento funcional. Essas fibrilas anormais são produzidas pela agregação de proteínas deformadas (que são solúveis na sua configuração dobrada normal). Os depósitos fibrilares ligam-se a uma ampla variedade de proteoglicanas e glicosaminoglicanos, incluindo o heparan sulfato e o sulfato de dermatano e proteínas plasmáticas, especialmente o componente amiloide P do soro (SAP). A presença de grande quantidade de grupos de açúcares carregados nessas proteínas adsorvidas confere as características de coloração dos depósitos que pensava-se que tinham semelhança com o amido (amilose). Dessa forma, os depósitos foram chamados de *amiloide*, um nome que está firmemente enraizado apesar da constatação de que os depósitos não estão relacionados com o amido.

O amiloide é depositado no espaço extracelular em vários tecidos e órgãos do corpo em uma variedade de situações clínicas. Como a deposição do amiloide aparece de forma insidiosa e algumas vezes misteriosa, o seu reconhecimento clínico depende da identificação morfológica dessa substância em espécimes de biópsia apropriados. À microscopia óptica e com as colorações de hematoxilina e eosina, o amiloide se apresenta como uma substância amorfa, eosinófila, hialina e extracelular. *Com o acúmulo progressivo, ele invade e produz atrofia por pressão das células adjacentes.* Para diferenciar o amiloide de outros materiais hialinos (p. ex., colágeno, fibrina), são usadas várias técnicas histoquímicas, que serão descritas posteriormente. Talvez a mais amplamente utilizada seja a coloração pelo vermelho Congo, que sob a luz comum confere uma cor rósea ou vermelha aos depósitos teciduais, porém muito mais impressionante e específica é a birrefringência verde do amiloide corado quando observado à microscopia polarizante (ver adiante).

Propriedades das Proteínas Amiloides

Apesar de todos os depósitos de amiloide terem aparência e coloração semelhantes, o amiloide não é uma entidade química única. Na verdade, mais de 20 (na última contagem, 23) proteínas diferentes podem se agregar e formar fibrilas com a aparência do amiloide. Existem três formas bioquímicas principais e diversas formas menores, as quais são depositadas por mecanismos patogênicos diferentes. Dessa forma, a amiloidose não deve ser considerada uma doença única; pelo contrário, é um grupo de doenças que têm em comum a deposição de proteínas com aspecto semelhante. No centro da semelhança morfológica está a organização física notavelmente uniforme da proteína amiloide, que consideraremos primeiro.

A Natureza Física do Amiloide

Por microscopia eletrônica, todos os tipos de amiloide são compostos por fibrilas contínuas não ramificadas com um diâmetro de 7,5 a 10 nm. A cristalografia com raio X e a espectroscopia infravermelha demonstram uma conformação característica em lâminas β cruzadas e dobradas (Fig. 6-44). Essa conformação é vista independentemente do cenário clínico ou da sua composição química e é responsável pela coloração distinta e pela birrefringência do amiloide no vermelho Congo.

FIGURA 6-44 Estrutura do amiloide. **A**, Um diagrama esquemático de uma fibra amiloide exibindo quatro fibrilas (pode haver até seis em cada fibra) enroladas em torno de si mesmas com uma ligação espaçada regularmente de coloração pelo vermelho Congo. **B**, A coloração pelo vermelho congo mostra uma birrefringência verde-maçã sob a luz polarizada, uma característica diagnóstica do amiloide. **C**, Microfotografia eletrônica de fibrilas amiloides de 7,5 a 10 nm (De Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003;349:583-596, com permissão da Massachusetts Medical Society.)

A Natureza Química do Amiloide

Aproximadamente 95% do material amiloide consiste em proteínas fibrilares, sendo os 5% restantes o componente P e outras glicoproteínas. As três formas mais comuns de amiloide são as seguintes:

- **A proteína AL (cadeia leve do amiloide) é composta por cadeias leves de imunoglobulinas completas, fragmentos aminoterminais das cadeias leves, ou por ambos**. A maior parte das proteínas AL analisadas é composta por cadeias leves λ ou seus fragmentos, mas as cadeias κ estão presentes em alguns casos. A proteína fibrilar amiloide do tipo AL é produzida a partir de cadeias leves Ig livres secretadas por uma população monoclonal de plasmócitos, e a sua deposição está associada a certas formas de tumores de plasmócitos (Cap. 13).
- **A proteína fibrilar amiloide tipo AA (associada ao amiloide) é derivada de uma única proteína não Ig produzida pelo fígado.** Tem um peso molecular de 8.500 e consiste em 76 resíduos de aminoácidos. As fibrilas AA são derivadas por proteólise de um precursor maior (12.000 dáltons) no soro chamado proteína SAA

(associada ao amiloide sérico), que é sintetizada no fígado e circula ligada a lipoproteínas de alta densidade. A produção da proteína SAA está aumentada em estados inflamatórios como parte da resposta de fase aguda; portanto, essa forma de amiloidose está associada à inflamação crônica e costuma ser chamada *amiloidose secundária.*

- **A proteína β-amiloide (Aβ) constitui o centro das placas cerebrais encontradas na doença de Alzheimer**, bem como o amiloide depositado nas paredes dos vasos sanguíneos cerebrais em indivíduos com essa doença. A proteína Aβ é um peptídio de 4.000 dáltons derivado por proteólise de uma glicoproteína transmembrana muito maior, chamada *proteína precursora do amiloide*. Essa forma de amiloide é discutida no Capítulo 28.

Conforme mencionado, muitas outras proteínas bioquimicamente distintas também podem ser depositadas, como o amiloide, em diversas situações clínicas. Entre essas causas mais raras de amiloidose, as proteínas mais comumente envolvidas são as seguintes:

- A *transtiretina (TTR)* é uma proteína normal do soro que se liga e transporta tiroxina e retinol. Diversas formas mutantes distintas da TTR (e seus fragmentos) são depositadas em um grupo de distúrbios geneticamente determinados, referidos como polineuropatias amiloides familares. A TTR normal também é depositada no coração de indivíduos com mais idade (amiloidose sistêmica senil).
- A *β_2-microglobulina*, um componente das moléculas do MHC classe I e uma proteína normal do soro, foi identificada como a subunidade fibrilar do amiloide ($A\beta_2m$) na amiloidose que complica a evolução de pacientes em hemodiálise por longos períodos.
- Em uma minoria de casos de doença por príons no sistema nervoso central, *proteínas priônicas* dobradas de forma errada agregam-se no espaço extracelular e adquirem as características estruturais e de coloração da proteína amiloide.
- Além disso, outros componentes menores estão sempre presentes no amiloide. Esses incluem componente P do amiloide sérico, proteoglicanas e glicosaminoglicanos altamente sulfatados. A proteína amiloide P sérica contribui para a deposição de amiloide por estabilizar as fibrilas e diminuir sua remoção.

Patogenia e Classificação da Amiloidose

A amiloidose resulta da dobradura anormal de proteínas que se tornam insolúveis, agregadas, e se depositam como fribrilas nos tecidos extracelulares. Normalmente, as proteínas dobradas de forma errada são degradadas dentro das células, em proteossomos, ou fora das células, por macrófagos. Parece que na amiloidose esses mecanismos de controle de qualidade falham, resultando no acúmulo de proteínas dobradas de forma errada fora das células. As proteínas que formam o amiloide incluem-se em duas categorias gerais (Fig. 6-45): (1) proteínas normais que têm uma tendência inerente de se dobrar inadequadamente, associar-se e formar fibrilas, e o fazem quando são produzidas em quantidades aumentadas; e (2) proteínas mutantes que têm mais propensão ao dobramento errado e subsequente agregação. Os mecanismos de deposição dos diferentes tipos de amiloide são discutidos a seguir, juntamente com a classificação.

FIGURA 6-45 Patogenia da amiloidose, exibindo os mecanismos propostos subjacentes à deposição das principais formas de fibrilas amiloides.

Como uma dada forma bioquímica do amiloide (p. ex., AA) pode estar associada à sua deposição em diversas situações clínicas, nós seguiremos uma classificação combinada bioquímico-clínica para discussão (Tabela 6-17). O amiloide pode ser *sistêmico* (generalizado), envolvendo vários sistemas orgânicos, ou pode ser *localizado*, quando os depósitos se limitam a um único órgão, como o coração.

Tabela 6-17
Classificação da Amiloidose

Categoria Clinicopatológica	Doenças Associadas	Proteína Fibrilar Principal	Proteína Precursora Quimicamente Relacionada
Amiloidose Sistêmica (Generalizada)			
Discrasias dos imunócitos com amiloidose (amiloidose primária)	Mieloma múltiplo e outras proliferações de plasmócitos monoclonais	AL	Cadeias leves de imunoglobulina, principalmente do tipo λ
Amiloidose sistêmica reativa (amiloidose secundária)	Condições inflamatórias crônicas	AA	SAA
Amiloidose associada à hemodiálise	Insuficiência renal crônica	$A\beta_2m$	β_2-microglobulina
Amiloidose hereditária			
Febre familiar do Mediterrâneo		AA	SAA
Neuropatias amiloidóticas familiares (diversos tipos)		ATTR	Transtiretina
Amiloidose sistêmica senil		ATTR	Transtiretina
Amiloidose Localizada			
Cerebral senil	Doença de Alzheimer	Aβ	APP
Endócrina	Diabetes tipo 2		
Carcinoma medular da tireoide		A Cal	Calcitonina
Ilhotas de Langerhans		AIAPP	Peptídio amiloide das ilhotas
Amiloidose atrial isolada		AANF	Fator natriurético atrial

Clinicamente, o padrão sistêmico ou generalizado é subclassificado em *amiloidose primária*, quando está associada a algum distúrbio plasmocitário, ou *amiloidose secundária*, quando ocorre como uma complicação de

um processo inflamatório crônico adjacente ou processo de destruição tecidual. A *amiloidose hereditária* ou *familiar* constitui um grupo separado, embora heterogêneo, com diversos padrões distintos de envolvimento de órgãos.

Amiloidose Primária: Distúrbios dos Plasmócitos Associados com a Amiloidose

O amiloide nessa categoria geralmente tem distribuição sistêmica e é do tipo AL. Essa é a forma mais comum de amiloidose nos Estados Unidos, com aproximadamente 2.000 a 3.000 casos novos por ano. Em todos os casos, a doença é causada por uma proliferação clonal de plasmócitos que sintetiza uma Ig que tem a tendência de formar amiloide devido às suas propriedades fisioquímicas intrínsecas. A ocorrência da amiloidose sistêmica em 5% a 15% dos indivíduos com mieloma múltiplo, uma neoplasia de plasmócitos caracterizada por múltiplas lesões osteolíticas em todo o sistema esquelético (Cap. 13), está mais bem definida. Os plasmócitos malignos sintetizam quantidades anormais de uma única Ig (gamopatia monoclonal), produzindo um pico de proteína M (mieloma) à eletroforese do soro. Além da síntese de moléculas inteiras de Ig, os plasmócitos malignos muitas vezes secretam cadeias leves κ ou λ livres, não pareadas (conhecidas como *proteína de Bence-Jones*). Elas podem ser encontradas no soro, e devido ao seu pequeno tamanho molecular, as proteínas de Bence-Jones são excretadas e concentradas na urina. Na amiloidose primária, as cadeias leves livres não estão presentes só no soro e na urina, mas também são depositadas nos tecidos como amiloide. Deve-se notar, no entanto, que a maioria dos pacientes com mieloma que possui cadeias leves livres no soro e na urina não desenvolve amiloidose. Evidentemente, nem todas as cadeias leves livres estão igualmente aptas para produzir amiloide, e acredita-se que o *potencial amiloidogênico* de qualquer cadeia leve seja determinado, em grande parte, pela sua sequência específica de aminoácidos.

A maioria das pessoas com amiloide AL não tem mieloma múltiplo clássico ou qualquer outro tipo de neoplasia de células B manifesta; tais casos têm sido tradicionalmente classificados como amiloidose primária porque seu quadro clínico deriva dos efeitos da deposição do amiloide sem qualquer outra doença associada. Virtualmente em todos esses casos, contudo, imunoglobulinas monoclonais ou cadeias leves livres, ou ambas, podem ser encontradas no soro ou na urina. A maioria desses pacientes também tem um aumento moderado do número de plasmócitos na medula óssea, que provavelmente secretam os precursores da proteína AL. Dessa forma, esses pacientes têm uma proliferação monoclonal de plasmócitos subjacente (*gamopatia monoclonal*), na qual a manifestação perdominante é a produção de uma proteína anormal, e não a produção de massas tumorais.

Amiloidose Sistêmica Reativa

Os depósitos de amiloide nesse padrão têm distribuição sistêmica e são compostos pela proteína AA. Essa categoria era denominada *amiloidose secundária* porque é secundária a uma condição inflamatória associada. A tuberculose, a bronquiectasia e a osteomielite crônica já foram consideradas as condições subjacentes mais importantes, mas com o advento da quimioterapia antimicrobiana efetiva, a importância dessas afecções diminuiu. Atualmente é mais comum a amiloidose sistêmica reativa como complicação da artrite reumatoide, outras doenças do tecido conjuntivo, como a espondilite anquilosante, e a doença inflamatória intestinal, particularmente doença de Crohn e colite ulcerativa. Entre essas, a afecção mais frequentemente associada é a artrite reumatoide. Relata-se que a amiloidose ocorre em aproximadamente 3% dos pacientes com artrite reumatoide, sendo clinicamente significativa em metade dos afetados. Os usuários de heroína que injetam a droga no subcutâneo também têm uma elevada taxa de ocorrência de amiloidose AA generalizada. As infecções crônicas da pele associadas à “pele pipocada” pelos narcóticos parecem ser responsáveis pela amiloidose. Amiloidose sistêmica reativa também pode ocorrer em associação com tumores sólidos, sendo os mais comuns o carcinoma de células renais e o linfoma de Hodgkin.

Nessa forma de amiloidose, a síntese de SAA pelas células do fígado é estimulada por citocinas como IL-6 e IL-1, as quais são produzidas durante a inflamação; dessa forma, a inflamação de longa duração resulta na elevação sustentada dos níveis de SAA. No entanto, o aumento da produção de SAA por si só não é suficiente para a deposição do amiloide. Há duas explicações possíveis para isso. De acordo com um ponto de vista, a SAA é normalmente degradada em produtos finais solúveis pela ação de enzimas derivadas de monócitos. Imagina-se que indivíduos que desenvolvem amiloidose têm um defeito enzimático que resulta na degradação incompleta da SAA, gerando moléculas AA insolúveis. Alternativamente, uma anomalia estrutural determinada geneticamente na molécula SAA pode torná-la resistente à degradação pelos macrófagos.

Amiloidose Heredofamiliar

Foram descritas várias formas familiares de amiloidose. A maioria delas é rara e ocorre em áreas geográficas limitadas. A mais comum e mais bem estudada é uma condição autossômica recessiva chamada *febre familiar do Mediterrâneo*. Esta é uma síndrome "autoinflamatória" associada à produção excessiva da citocina IL-1 como resposta a estímulos inflamatórios. Ela caracteriza-se clinicamente por ataques de febre acompanhados pela inflamação de superfícies serosas, incluindo o peritônio, a pleura e a membrana sinovial. O gene da febre familiar do Mediterrâneo codifica uma proteína chamada *pirina* (por sua relação com a febre), que é uma de um complexo de proteínas que regula as reações inflamatórias através da produção de citocinas pró-inflamatórias (Cap. 3). Esse transtorno é encontrado, em grande parte, em indivíduos de origem armênia, judaica sefárdica e árabe. Algumas vezes associa-se à amiloidose generalizada. As proteínas fibrilares amiloides são compostas por proteínas AA, sugerindo que essa forma de amiloidose esteja relacionada com as crises recorrentes de inflamação.

Em contraste com a febre familiar do Mediterrâneo, um grupo de transtornos familiares autossômicos dominantes caracteriza-se por deposição de amiloide predominantemente nos nervos periféricos e autonômicos. Essas polineuropatias amiloidóticas familiares foram descritas em diferentes partes do mundo. Como mencionado, em todos esses transtornos genéticos, as fibrilas são compostas por TTRs mutantes. Nesses transtornos, as TTRs são depositadas como fibrilas amiloides, pois as alterações estruturais determinadas geneticamente aparentam tornar as TTRs propensas ao dobramento de forma errada e à agregação, além de resistentes à proteólise.

Amiloidose Associada à Hemodiálise

Os pacientes em hemodiálise para insuficiência renal por longos períodos podem desenvolver amiloidose em decorrência da deposição de β_2-microglobulina. Essa proteína está presente em altas concentrações no soro das pessoas com doença renal, e no passado era retida na circulação porque não podia ser filtrada através das membranas de diálise. Os pacientes às vezes se apresentavam com síndrome do túnel do carpo em razão da deposição da β_2-microglobulina. Com os novos filtros de diálise, a incidência dessa complicação caiu substancialmente.

Amiloidose Localizada

Algumas vezes, os depósitos de amiloide são limitados a um único órgão ou tecido, sem envolvimento de qualquer outro local do corpo. Os depósitos podem produzir massas nodulares macroscopicamente detectáveis ou ser evidentes somente ao exame microscópico. Os depósitos nodulares de amiloide são mais frequentemente encontrados no pulmão, laringe, pele, bexiga, língua e na região em torno do olho. Frequentemente, há infiltrados de linfócitos e plasmócitos na periferia dessas massas de amiloide. Pelo menos em alguns casos, o amiloide consiste em proteína AL e pode, portanto, representar uma forma localizada de amiloide derivado de plasmócitos.

Amiloide Endócrino

Depósitos microscópicos localizados de amiloide podem ser encontrados em certas neoplasias endócrinas, como o carcinoma medular da tireoide, neoplasias das ilhotas do pâncreas, feocromocitomas e carcinomas indiferenciados do estômago, e nas ilhotas de Langerhans em indivíduos com diabetes melito tipo 2. Nessas situações, as proteínas amiloidogênicas parecem ser derivadas de hormônios polipeptídicos (p. ex., carcinoma medular) ou de proteínas peculiares (p. ex., polipeptídio amiloide das ilhotas do pâncreas). Nos carcinomas medulares da tireoide, a presença do amiloide é uma característica essencial para o diagnóstico.

Amiloide do Envelhecimento

Várias formas bem documentadas de deposição de amiloide ocorrem com o envelhecimento. A *amiloidose sistêmica senil* refere-se à deposição sistêmica de amiloide nos pacientes idosos (geralmente na 8ª e 9ª décadas de vida). Em razão do envolvimento predominante e disfunção relacionada do coração, essa forma era previamente chamada de *amiloidose cardíaca senil*. Os pacientes sintomáticos apresentam uma cardiomiopatia restritiva e arritmias (Cap. 12). O amiloide, nessa forma, é derivado da TTR normal. Além da amiloidose sistêmica senil esporádica, também foi reconhecida uma outra forma, que afeta predominantemente o coração, e resulta da

deposição de uma forma mutante de TTR. Aproximadamente 4% da população negra nos Estados Unidos expressa essa forma mutante da TTR, e a cardiomiopatia foi identificada em pacientes homozigóticos e heterozigóticos. Não se sabe qual é a prevalência precisa dos pacientes com essa mutação que desenvolvem doença cardíaca clinicamente manifesta.

Morfologia

Não há padrões consistentes ou distintivos de distribuição dos depósitos de amiloide nos órgãos ou tecidos em nenhuma das categorias citadas. No entanto, algumas generalizações podem ser feitas. Na amiloidose secundária aos distúrbios inflamatórios crônicos, rins, fígado, baço, linfonodos, glândulas suprarrenais, tireoide e muitos outros tecidos são normalmente afetados. Embora a amiloidose associada a proliferações de plasmócitos não possa ser distinguida com certeza da forma secundária pela sua distribuição pelos órgãos, ela envolve com maior frequência o coração, o trato gastrointestinal, o trato respiratório, os nervos periféricos, a pele e a língua. A localização dos depósitos de amiloide nas síndromes hereditárias é variada. Na febre familiar do Mediterrâneo, a amiloidose é disseminada, envolvendo os rins, vasos sanguíneos, baço, trato respiratório e (raramente) o fígado. A localização do amiloide nas outras síndromes hereditárias pode ser inferida a partir da designação dessas entidades.

Qualquer que seja o distúrbio clínico, a amiloidose pode ou não ser aparente no exame macroscópico. Quando o amiloide se acumula em quantidades maiores, o órgão está frequentemente aumentado e o tecido se mostra cinza, com consistência firme. **Histologicamente, o depósito amiloide é sempre extracelular e começa entre as células,** frequentemente próximo das membranas basais (Fig. 6-46*A*). À medida que o amiloide se acumula, ele invade as células, circundando-as e destruindo-as. Na forma associada com a proliferação de plasmócitos, depósitos perivasculares e vasculares são comuns.

FIGURA 6-46 Amiloidose. **A**, Um corte histológico do fígado corado pelo vermelho Congo revela depósitos rosa-avermelhados de amiloide nas paredes dos vasos sanguíneos e ao longo dos sinusoides. **B**, Perceba a birrefringência amarelo-esverdeada dos depósitos quando observados em um microscópio de luz polarizada. (Cortesia dos Drs. Trace Worrell e Sandy Hinton, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

O diagnóstico histológico do amiloide é baseado quase que totalmente nas suas características de coloração. A técnica de coloração mais comum utiliza o corante vermelho Congo, que sob luz comum confere uma cor rósea ou vermelha aos depósitos de amiloide. Sob luz polarizada, o amiloide corado pelo vermelho Congo mostra uma birrefringência verde-maçã (Fig. 6-46*B*). Essa reação é compartilhada por todas as formas de amiloide e é causada pela configuração β cruzada e dobrada das fibrilas de amiloide. A confirmação pode ser obtida por microscopia eletrônica, que revela fibrilas finas, não orientadas e amorfas. Os tipos AA, AL e ATTR de amiloide também podem ser distinguidos por coloração imuno-histoquímica específica.

O padrão de envolvimento dos órgãos nas diferentes formas clínicas da amiloidose é variável.

Rim

A amiloidose do rim é a forma mais comum e potencialmente mais grave de envolvimento dos órgãos. Macroscopicamente, os rins podem ser de tamanho e cor normais ou, em casos avançados, podem estar diminuídos em razão da isquemia causada pelo estreitamento vascular induzido pela deposição de amiloide no interior das paredes arteriais e arteriolares.

Histologicamente, o amiloide é depositado primariamente nos glomérulos, mas o tecido intersticial peritubular, as artérias e arteríolas também são afetados. Os depósitos glomerulares aparecem primeiramente como espessamentos sutis da matriz mesangial, acompanhados geralmente por um espessamento irregular das membranas basais dos capilares glomerulares. Com o passar do tempo, os depósitos mesangiais e os depósitos ao longo das membranas basais causam estreitamento capilar e distorção do tufo vascular glomerular. Com a progressão da amiloidose glomerular, as luzes capilares obliteram-se, e os glomérulos obsoletos são preenchidos por massas confluentes ou fitas largas e entrelaçadas de amiloide (Fig. 6-47).

FIGURA 6-47 Amiloidose renal. A arquitetura glomerular está quase totalmente obliterada pelo acúmulo maciço de amiloide.

Baço

A amiloidose do baço pode ser inaparente macroscopicamente ou pode causar esplenomegalia moderada ou acentuada (até 800 g). Por razões completamente misteriosas, vê-se um de dois padrões de deposição. Em um, os depósitos são limitados aos folículos esplênicos, produzindo grânulos semelhantes a tapioca à inspeção macroscópica, designados baço com grãos de sagu. No outro padrão, o amiloide envolve as paredes dos seios esplênicos e a estrutura de tecido conjuntivo na polpa vermelha. A fusão dos depósitos iniciais dá origem a grandes áreas de amiloidose em forma de mapa, criando o designado baço lardáceo.

Fígado

Os depósitos podem ser inaparentes macroscopicamente ou podem causar hepatomegalia moderada a acentuada. O amiloide aparece primeiramente no espaço de Disse e depois invade progressivamente as células do parênquima hepático adjacente e os sinusoides (Fig. 6-46). Com o passar do tempo, ocorrem deformidade, atrofia por pressão e desaparecimento dos hepatócitos, causando substituição total de grandes áreas de parênquima hepático. São frequentes o envolvimento vascular e os depósitos nas células de Kupffer. A função hepática normal geralmente está preservada, apesar de algumas vezes haver envolvimento bastante severo do

fígado.

Coração

A amiloidose do coração (Cap. 12) pode ocorrer em qualquer forma de amiloidose sistêmica. Também é o principal órgão envolvido na amiloidose sistêmica senil. O coração pode estar aumentado e firme, porém, mais frequentemente, não mostra alterações à inspeção macroscópica. Histologicamente, os depósitos começam como acúmulos subendocárdicos focais e no miocárdio, entre as fibras musculares. A expansão desses depósitos no miocárdio eventualmente causam atrofia por pressão das fibras miocárdicas. Quando os depósitos de amiloide são subendocárdicos, o sistema de condução pode ser lesado, o que resulta nas anormalidades eletrocardiográficas observadas em alguns pacientes.

Outros Órgãos

Deposições nodulares na língua podem causar macroglossia, dando origem à designação amiloide formador de tumor da língua. O trato respiratório pode ser envolvido focal ou difusamente, da laringe aos menores bronquíolos. Como mencionado, uma forma distinta de amiloide é encontrada nos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer. Ela pode estar presente nas chamadas placas ou nos vasos sanguíneos (Cap. 28). A amiloidose dos nervos periféricos e autônomos é uma característica das várias neuropatias amiloidóticas familiares. Depósitos de amiloide em pacientes que fazem hemodiálise há muito tempo são mais proeminentes no ligamento do carpo no punho, resultando em compressão do nervo mediano (síndrome do túnel do carpo). Esses pacientes também podem ter extensa deposição de amiloide nas articulações.

Aspectos Clínicos

A amiloidose pode ser encontrada como alteração anatômica insuspeita, não tendo produzido manifestações clínicas, ou ela pode causar problemas clínicos graves, ou mesmo a morte. Os sintomas dependem da magnitude dos depósitos e dos locais ou órgãos afetados. As manifestações clínicas, a princípio, costumam ser inteiramente inespecíficas, como fraqueza, perda de peso, tonteira ou síncope. Achados um pouco mais específicos aparecem mais tarde e mais frequentemente se relacionam com o envolvimento renal, cardíaco e gastrointestinal.

O *envolvimento renal* dá origem à proteinúria, que pode ser intensa o suficiente para causar síndrome nefrótica (Cap. 20). A obliteração progressiva dos glomérulos, em casos avançados, leva à insuficiência renal e à uremia. A insuficiência renal é uma causa comum de óbito. A *amiloidose cardíaca* pode apresentar-se como insuficiência cardíaca congestiva insidiosa. Os aspectos mais graves da amiloidose cardíaca são os distúrbios de condução e as arritmias, que podem ser fatais. Ocasionalmente, a amiloidose cardíaca produz um padrão de cardiomiopatia restritiva disfarçando-se como uma pericardite constritiva crônica (Cap. 12). A *amiloidose gastrointestinal* pode ser inteiramente assintomática ou pode apresentar-se de várias maneiras. A amiloidose da língua pode causar aumento de volume e falta de elasticidade, que atrapalham a fala e a deglutição. Os depósitos no estômago e no intestino podem levar a má absorção, diarreia e distúrbios da digestão. A *amiloidose vascular* provoca fragilidade vascular, que pode levar a hemorragia, às vezes maciça, que pode ocorrer espontaneamente ou após trauma aparentemente trivial. Além disso, em alguns casos o amiloide AL se liga e inativa o fator X (um fator de coagulação importante), levando a um distúrbio de sangramento que ameaça a vida.

O diagnóstico de amiloidose depende da demonstração histológica de depósitos de amiloide nos tecidos. Os locais mais comumente biopsiados são o rim, quando as manifestações renais estão presentes, ou os tecidos retais ou gengivais, em pacientes com suspeita de amiloidose sistêmica. O exame de aspirados de gordura abdominal corados com vermelho Congo também pode ser usado para o diagnóstico de amiloidose sistêmica. O teste é bem específico, mas sua sensibilidade é baixa. Nos casos com suspeita de amiloidose AL, devem ser realizadas a eletroforese de proteínas do soro e da urina e a imunoeletroforese. Aspirados da medula óssea nesses casos costumam mostrar plasmocitose monoclonal, mesmo na ausência de mieloma múltiplo manifesto. A cintilografia com o componente amiloide P do soro (SAP) radiomarcado é um teste rápido e específico, já que o SAP se liga a depósitos de amiloide e revela sua presença. Também dá uma medida da extensão da amiloidose e pode ser usado para seguimento dos pacientes submetidos a tratamento.

O prognóstico para os indivíduos com amiloidose generalizada é ruim. Aqueles com amiloidose AL (não incluindo o mieloma múltiplo) têm uma sobrevida média de 2 anos após o diagnóstico. As pessoas com amiloidose associada ao mieloma têm um prognóstico ainda pior. A perspectiva para os indivíduos com amiloidose sistêmica reativa é um pouco melhor e depende, em certo grau, do controle da afecção subjacente. Foi

relatada a reabsorção do amiloide depois do tratamento da afecção associada, mas isso é uma ocorrência rara. Estão sendo desenvolvidas novas estratégias terapêuticas visando corrigir a deformidade das proteínas e inibir a fibrilogênese.

Conceitos-chave

Amiloidose

- A amiloidose é um distúrbio caracterizado por depósitos extracelulares de proteínas dobradas de forma errada que se agregam para formar fibrilas insolúveis.
- A deposição dessas proteínas pode resultar de: produção excessiva de proteínas que são propensas a apresentar conformação errada e agregação; mutações que produzem proteínas que não se dobram corretamente e tendem a se agregar; degradação proteolítica defeituosa ou incompleta de proteínas extracelulares.
- A amiloidose pode ser localizada ou sistêmica. Ela é vista em associação com uma variedade de distúrbios primários, incluindo as proliferações de células B monoclonais (em que os depósitos de amiloides consistem em cadeias leves de imunoglobulina); doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide (depósitos da proteína amiloide A, derivada de uma proteína de fase aguda produzida na inflamação); doença de Alzheimer (proteína amiloide b); condições familiares nas quais os depósitos de amiloides consistem em mutantes de proteínas normais (p. ex., a transtiretina na polineuropatia amiloide familiar); amiloidose associada à diálise (depósitos de β_2-microglobulina, cuja remoção é defeituosa).
- Depósitos de amiloides causam lesão tecidual e prejudicam a função normal por exercerem pressão sobre as células e os tecidos. Eles não evocam uma resposta inflamatória.

Leituras sugeridas

Imunidade Inata

Goubau, D., Deddouche, S., Reis, E., et al. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity*. 2013; 38:855–869. *[Um excelente estudo dos numerosos mecanismos utilizados pelas células para reconhecer DNA e RNA virais.]*

Kumar, H., Kawai, T., Akira, S. Pathogen recognition by the innate immune system. *IntRev Immunol*. 2011; 30:16–34. *[Um estudo abrangente sobre receptores utilizados pelo sistema de imunidade inata para localizar microrganismos.]*

Park, H., Bourla, A. B., Kastner, D. L., et al. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12:570–580. *[Uma discussão sobre o inflamassomo e doenças autoinflamatórias que resultam das mutações de ganho de função em componentes do inflamassomo, bem como outros distúrbios envolvendo atividades anormais do inflamassomo.]*

Schenten, D., Medzhitov, R. The control of adaptive immune responses by the innate immune system. *Adv Immunol*. 2011; 109:87–124. *[Uma discussão profunda sobre como as respostas imunes inatas fornecem os sinais de perigo que estimulam a imunidade adaptativa.]*

Walker, J. A., Barlow, J. L., McKenzie, A. N. Innate lymphoid cells–how did we miss them? *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:75–87. *[Uma discussão sobre uma família recentemente apreciada de células da imunidade inata, e suas funções na defesa do hospedeiro e regulação imune.]*

Imunidade Mediada por Células

Liao, W., Lin, J. X., Leonard, W. J. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity*. 2013; 38:13–25. *[Um excelente estudo sobre as funções estabelecidas e recém-descobertas de uma citocina bem conhecida, a IL-2.]*

O'Shea, J. J., Paul, W. E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. 2010; 327:1098. *[Um excelente estudo do desenvolvimento e funções dos subjconjuntos das células T auxiliares, e as incertezas no campo.]*

Pulendran, B., Artis, D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*. 2012; 337:431–435. *[Uma discussão sobre os mecanismos e funções das respostas de TH2.]*

(Nota: os artigos sobre as células TH17 estão listados adiante, sob a parte “Outras Reações de Hipersensibilidade”.)

Imunidade Humoral

Craft, J. E. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8:337–347. *[Uma discussão sobre as propriedades e geração das células T auxiliares foliculares e seus papéis na produção de anticorpos e autoimunidade.]*

Crotty, S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:621–663. *[Um estudo abrangente sobre o desenvolvimento e funções das células T auxiliares foliculares.]*

Goodnow, C. C., Vinuesa, C. G., Randall, K. L., et al. Control systems and decision making for antibody production. *Nat Immunol*. 2010; 11:681–688. *[Uma excelente discussão sobre os pontos principais de controle no processo da produção de anticorpos.]*

Victora, G. D., Nussenzweig, M. C. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:429–457. *[Um excelente estudo sobre as propriedades e formação dos centros germinativos e seus papéis nas respostas dos anticorpos e doenças autoimunes.]*

Imunorregulação

Chaudhry, A., Rudensky, A. Y. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2013; 123:939–944. *[Uma discussão reflexiva sobre como as células T reguladores controlam as respostas inflamatórias e mantêm a homeostase no sistema imunológico.]*

Josefowicz, S. Z., Lu, L. F., Rudensky, A. Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:531–564. *[Um exame detalhado sobre a geração e funções das células T reguladoras.]*

Ohkura, N., Kitagawa, Y., Sakaguchi, S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*. 2013; 38:414–423. *[Um excelente estudo sobre os mecanismos moleculares adjacentes à geração, manutenção e estabilidade das células T reguladoras.]*

Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantino, C. M., et al. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10:490. *[Uma excelente discussão das propriedades e do papel das células T reguladoras em humanos.]*

Hipersensibilidade e Alergia Imediatas

Galli, S. J. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008; 454:445. *[Um excelente estudo dos mecanismos da inflamação em doenças alérgicas.]*

Galli, S. J., Tsai, M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012; 18:693–704. *[Um excelente estudo sobre os papéis do anticorpo IgE e mastócitos nas doenças alérgicas crônicas.]*

Gurish, M. F., Austen, K. F. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity*. 2012; 37:25–33. *[Uma discussão moderna sobre as populações de mastócitos em diferentes tecidos, e seus desenvolvimentos e funções.]*

Holgate, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med*. 2012; 18:673–683. *[Uma discussão abrangente sobre os papéis das células TH2, citocinas e outras células do sistema imunológico no desenvolvimento e resolução da asma.]*

Holloway, J. W., Yang, I. A., Holgate, S. T. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:S81–94. *[Uma atualização sobre os genes de suscetibilidade para doenças alérgicas e o que eles nos dizem sobre a fisiopatologia.]*

Kauffmann, F., Demenais, F. Gene-environment interactions in asthma and allergic diseases: challenges and perspectives. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:1229–1240. *[Uma discussão reflexiva sobre as interações complexas entre os genes de suscetibilidade e as influências ambientais que podem estar subjacentes às doenças alérgicas.]*

Outras Reações de Hipersensibilidade

Jancar, S., Sanchez Crespo, M. Immune complex–mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol*. 2005; 26:48. *[Um resumo dos mecanismos da lesão do tecido mediado por imunocomplexos.]*

Maddur, M. S., Miossec, P., Kaveri, S. V., et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol*. 2012; 181:8–18. *[Um excelente estudo sobre o desenvolvimento e relações de linhagem das células TH17 e seus papéis nas doenças autoimunes e outras doenças inflamatórias.]*

Sturfelt, G., Truedsson, L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8:458–468. *[Um estudo sobre as deficiências de complemento e o papel do sistema complemento nas doenças autoimunes.]*

Weaver, C. T., Elson, C. O., Fouser, L. A., et al. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol*. 2013; 8:477–512. *[Uma discussão detalhada sobre a biologia das células TH17 e seu envolvimento nas doenças inflamatórias.]*

Tolerância Imunológica

Basten, A., Silveira, P. A. B-cell tolerance: mechanisms and implications. *Curr Opin Immunol*. 2010; 22:566–574. *[Um estudo abrangente dos mecanismos moleculares da tolerância central e periférica nas células B, e como a escolha entre a ativação e a tolerância é determinada.]*

Kyewski, B., Klein, L. A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24:571. *[Uma discussão sobre os mecanismos da tolerância central, com foco nas células T.]*

Mueller, D. L. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol*. 2010; 11:21. *[Uma discussão sobre os mecanismos da tolerância periférica, com ênfase nas células T.]*

Odorizzi, P. M., Wherry, E. J. Inhibitory receptors on lymphocytes: insights from infections. *J Immunol*. 2012; 188:2957–2965. *[Um excelente estudo sobre os receptores inibidores utilizados pelos linfócitos T para controlar sua ativação, os papéis desses receptores na influência dos resultados de infecções, e o potencial de alvo desses receptores para a imunoterapia do câncer e infecções crônicas.]*

Schwartz, R. H. Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4:a006908. *[Um resumo reflexivo sobre os mecanismos da tolerância, os estudos experimentais por trás da elucidação de tais mecanismos e como eles podem ser rompidos para que a autoimunidade possa surgir.]*

Mecanismos da Autoimunidade: Gerais

Cheng, M. H., Anderson, M. S. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:393–427. *[Um excelente estudo das síndromes autoimunes causadas por mutações de um único gene, e como elas nos ensinam sobre as vias da tolerância imunológica.]*

Goodnow, C. C. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007; 130:25. *[Uma excelente discussão sobre os pontos de checagem*

que previnem a autoimunidade e por qual motivo eles podem falhar.]

Mathis, D., Benoist, C. Microbiota and autoimmune disease: the hosted self. *Cell Host Microbe*. 2011; 10:297–301. *[Um estudo da evidência de que o microbioma influencia a ativação imune e autoimunidade, e a relevância dessas descobertas para as doenças autoimunes em humanos.]*

Palmer, M. T., Weaver, C. T. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineage. *Nat Immunol*. 2010; 11:36. *[Uma discussão reflexiva sobre o papel central das células T CD4+ na patogenia das doenças autoimunes.]*

Voight, B. F., Cotsapas, C. Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24:552–557. *[Uma discussão sobre as associações genéticas com as doenças autoimunes e as implicações para compreender as vias da autoimunidade.]*

Wehrens, E. J., Prakken, B. J., van Wijk, F. T cells out of control–impaired immune regulation in the inflamed joint. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9:34–42. *[Um estudo sobre como anomalias na regulação imunológica podem contribuir para a lesão e inflamação do tecido em doenças autoimunes.]*

Zenewicz, L., Abraham, C., Flavell, R. A., et al. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*. 2010; 140:791. *[Uma atualização sobre os genes de suscetibilidade para doenças autoimunes, como são definidos e sua significância.]*

Lúpus Eritematoso Sistêmico

Banchereau, J., Pascual, V. Type I interferon in systemic lupus erythema- tosus and other autoimmune diseases. *Immunity*. 2006; 25:383. *[Um estudo sobre o papel recém-descoberto dos interferons no LES e outras doenças autoimunes, e o potencial de alvo dessa família de citocinas para a terapia.]*

Liu, Z., Davidson, A. Taming lupus-a new understanding of patho¬genesis is leading to clinical advances. *Nat Med*. 2012; 18:871–882. *[Um excelente estudo sobre os avanços recentes na compreensão da genética do lúpus e os papéis das respostas imunes inatas e adaptativas na doença, e como esses avanços estão moldando o desenvolvimento de novas terapias.]*

Tsokos, G. C. Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med*. 2011; 365:2110. *[Um excelente estudo sobre as características clínicas e patogenia do lúpus.]*

Síndrome de Sjögren, Esclerose Sistêmica e Outras Doenças Sistêmicas Autoimunes

Giannakopoulos, B., Krilis, S. A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med*. 2013; 368:1033. *[Um excelente estudo sobre as características clínicas e patogenia dessa síndrome enigmática.]*

Jennette, J. C., Falk, R. J., Hu, P., et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol*. 2013; 8:139–160. *[Um estudo abrangente sobre as características clínicas e patológicas da patogenia da vasculite dos pequenos vasos.]*

Katsumoto, T. R., Whitfield, M. L., Connolly, M. K. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6:509. *[Um excelente estudo sobre a patogenia da esclerose sistêmica, e as muitas questões não respondidas.]*

Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al: IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 9, in press, 2014. *[Um excelente estudo sobre as características clínicas e patológicas e a patogenia possivelmente autoimune de uma doença fibrótica multissistêmica identificada recentemente.]*

Voulgarelis, M., Tzioufas, A. G. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:529. *[Uma boa discussão sobre o que se sabe e o que não se sabe sobre a patogenia da síndrome de Sjögren.]*

Rejeição de Transplantes

Gras, S., Kjer-Nielsen, L., Chen, Z., et al. The structural bases of direct T-cell allorecognition: implications for T-cell-mediated transplant rejection. *Immunol Cell Biol*. 2011; 89:388–395. *[Um excelente estudo sobre a base molecular do reconhecimento das células T das moléculas MHC alogênicas.]*

Kinnear, G., Jones, N. D., Wood, K. J. Costimulation blockade: current perspectives and implications for therapy. *Transplantation*. 2013; 95:527–535. *[Uma excelente atualização sobre o papel dos coestimulantes na ativação das células T e no alvo terapêutico das vias coestimulantes para o tratamento da rejeição de transplante.]*

Mitchell, R. N. Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:19. *[Um estudo dos mecanismos que resultam na doença vascular na rejeição de enxerto crônica.]*

Nagy, Z. A. Alloreactivity: an old puzzle revisited. *Scand J Immunol*. 2012; 75:463–470. *[Uma discussão completa sobre a evolução das ideias sobre alorreconhecimento, e a compreensão atual do fenômeno.]*

Nankivell, B. J., Alexander, S. I. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010; 363:1451. *[Um bom estudo sobre os mecanismos de reconhecimento e rejeição dos aloenxertos e o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento da rejeição.]*

Tang, Q., Bluestone, J. A., Kang, S. M. CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cell therapy in transplantation. *J Mol Cell Biol*. 2012; 4:11–21. *[Um excelente estudo sobre o potencial da terapia Treg para a rejeição de enxerto e os desafios encarados pela aplicação clínica.]*

Wood, K. J., Goto, R. Mechanisms of rejection: current perspectives. *Transplantation*. 2012; 93:1–10. *[Um excelente estudo sobre os passos no reconhecimento de aloantígenos e a ativação de linfócitos alorreativos, além dos mecanismos da rejeição do enxerto]*

Doenças de Imunodeficiência Primária

Fischer, A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity*. 2008; 28:835. *[Um excelente resumo das imunodeficiências primárias que afetam os sistemas imunes inatos e adaptativos.]*

Notarangelo, L. D. Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present). *Annu Rev Immunol*. 2013; 31:195–225. *[Um estudo detalhado sobre os defeitos herdados na sobrevivência e ativação das células T, independentemente de sua maturação.]*

Parvaneh, N., Casanova, J. L., Notarangelo, L. D., et al. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:314–323. *[Um excelente estudo sobre síndromes de imunodeficiência primária recém-descobertas.]*

Pieper, K., Grimbacher, B., Eibel, H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:959–971. *[Um estudo sobre o desenvolvimento das células B e defeitos herdados que causam distúrbios de desenvolvimento com a imunodeficiência.]*

HIV e AIDS

Douek, D. C., Roederer, M., Koup, R. A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med*. 2009; 60:471. *[Uma discussão equilibrada sobre a patogenia da AIDS e as questões que ainda precisam ser resolvidas.]*

Moir, S., Chun, T. W., Fauci, A. S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6:223. *[Uma discussão sobre os conceitos atuais dos mecanismos pelos quais o HIV causa a imunodeficiência.]*

Walker, B., McMichael, A. The T-cell response to HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2:a007054. *[Um excelente estudo sobre o desenvolvimento, controle e funções das respostas das células T à infecção por HIV, e como o vírus evita essas respostas.]*

Amiloidose

Buxbaum, J. N., Linke, R. P. A molecular history of the amyloidoses. *J Mol Biol*. 2012; 421:142–159. *[Um estudo reflexivo sobre como nossa compreensão das proteínas do amiloide e seus papéis na doença evoluiu, e os estudos moleculares que resultaram nesses conceitos atuais.]*

Obici, L., Merlini, G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:w13580. *[Um estudo abrangente da forma mais comum do amiloide incluindo sua formação e efeitos patológicos e estratégias para o tratamento de doenças causadas pela deposição do amiloide.]*

Pepys, M. B. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006; 57:223. *[Um excelente estudo sobre a patogenia, características clínicas e abordagens terapêuticas na amiloidose.]*

CAPÍTULO 7

Neoplasia

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O câncer é a segunda causa de morte mais comum nos Estados Unidos; somente as doenças cardiovasculares atingem taxas mais altas. Ainda mais perturbadora do que a taxa de mortalidade é o sofrimento emocional e físico infligido pelo câncer. Os pacientes e o público frequentemente perguntam, "Quando haverá uma cura para essa doença?" A resposta a essa simples questão é difícil, pois o câncer não é uma doença, mas muitos distúrbios com várias histórias naturais diferentes e respostas aos tratamentos. Alguns cânceres, como o linfoma de Hodgkin, são curáveis, enquanto outros, como o adenocarcinoma pancreático, é quase sempre fatal. A única esperança de controle do câncer está em aprender mais sobre sua causa e patogenia. Felizmente, grandes avanços foram feitos na compreensão de sua base molecular e boas notícias surgiram: a mortalidade por câncer, tanto para homens quanto para mulheres nos Estados Unidos, diminuiu durante a última década do século XX e continua decrescente no século XXI.

Neste capítulo, descreveremos o vocabulário da biologia e patologia tumoral e, em seguida, analisaremos as características morfológicas que definem a neoplasia e permitem que os tumores benignos e malignos sejam identificados e distinguidos. Também analisaremos a epidemiologia do câncer, que fornece uma medida do impacto do câncer em populações humanas, bem como dicas para suas causas ambientais e ideias que levaram a campanhas de prevenção eficazes contra certos tipos de câncer. Com base nesse fundamento, discutiremos em seguida as propriedades biológicas dos tumores e as bases moleculares da carcinogênese, enfatizando o papel fundamental que as alterações genéticas desempenham no desenvolvimento da neoplasia. Finalmente, discutiremos o diagnóstico de câncer, com foco nas novas tecnologias que estão ajudando a direcionar o uso de medicamentos que são direcionados a lesões moleculares específicas. Daremos também exemplos de novos métodos analíticos e terapias que não estão apenas mudando a nossa abordagem para o tratamento do câncer, como também oferecendo novas percepções sobre a sua fisiopatologia.

Nomenclatura

Neoplasia significa “novo crescimento”, e um novo crescimento é denominado de *neoplasma*. O termo *tumor* foi originalmente aplicado ao edema causado pela inflamação, mas o uso não neoplásico de tumor praticamente desapareceu; portanto, o termo atualmente se iguala a neoplasia. *Oncologia* (do grego *oncos* = tumor) é o estudo dos tumores ou neoplasmas.

Apesar de todos os médicos saberem o que querem dizer quando usam o termo *neoplasma*, é surpreendentemente difícil desenvolver uma definição adequada. Na era pré- molecular, o eminente oncologista britânico Willis chegou o mais próximo dessa definição: “Uma neoplasia é uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é excessivo e não coordenado com aquele dos tecidos normais, e persiste da mesma maneira excessiva após a interrupção do estímulo que originou as alterações.” Nos tempos modernos, uma neoplasia pode ser definida como um distúrbio do crescimento celular que é desencadeado por uma série de mutações adquiridas que afetam uma única célula e sua progênie clonal. Conforme discutido mais adiante, as mutações causais fornecem para as células neoplásicas uma vantagem de sobrevivência e de crescimento, resultando em proliferação excessiva que é independente de sinais fisiológicos de crescimento (autônoma).

Todos os tumores apresentam dois componentes básicos: (1) células neoplásicas clonais que constituem o *parênquima* tumoral, (2) *estroma reativo* feito de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e números variáveis de células do sistema imune inato e adaptativo. A classificação dos tumores e seu comportamento biológico são baseados principalmente no componente parenquimatoso, mas seu crescimento e disseminação são criticamente dependentes do seu estroma. Em alguns tumores, o tecido conjuntivo é escasso e então a neoplasia é macia e carnosa. Em outros casos, as células do parênquima estimulam a formação de um estroma colagenoso abundante, referido como *desmoplasia*. Alguns tumores desmoplásicos – por exemplo, alguns cânceres da mama feminina – são duros como pedra ou *cirróticos*.

Tumores Benignos

Diz-se que um tumor é benigno quando seus aspectos micro e macroscópicos são considerados relativamente inocentes, significando que ele permanece localizado, não se disseminará para outras áreas e geralmente pode ser removido por cirurgia local, sendo compreensível que o paciente sobreviva. No entanto, os tumores “benignos” podem causar morbidade significativa e às vezes serem até fatais.

Em geral, os tumores benignos são designados ligando o sufixo -*oma* ao nome do tipo de célula a partir do qual se origina o tumor. Os tumores de células mesenquimais geralmente seguem essa regra. Por exemplo, um tumor benigno que surge nos tecidos fibrosos é denominado *fibroma*, enquanto um tumor cartilaginoso benigno é denominado *condroma*. Por outro lado, a nomenclatura dos tumores epiteliais benignos é mais complexa; alguns são classificados com base em suas células de origem, outros no padrão microscópico, e ainda outros em sua arquitetura macroscópica.

O termo *adenoma* é aplicado a uma neoplasia epitelial benigna derivada de glândulas, apesar de poderem, ou não, formar estruturas glandulares. Com base nisso, uma neoplasia epitelial benigna que surja de células dos túbulos renais que crescem na forma de numerosas glândulas pequenas agrupadas é denominado *adenoma*, assim como uma massa heterogênea de células do córtex das suprarrenais crescendo como lençóis sólidos. As neoplasias epiteliais benignas que produzem micro e macroscopicamente projeções visíveis, semelhantes a dedos ou verrucosas, que surgem a partir de suas superfícies epiteliais, são referidas como *papilomas*. Aquelas que formam grandes massas císticas, tais como no ovário, são referidas como *cistadenomas*. Alguns tumores produzem padrões papilares que se projetam nos espaços císticos e são denominados cistadenomas papilares. Quando uma neoplasia, benigna ou maligna, produz uma projeção macroscopicamente visível acima da superfície mucosa e se projeta, por exemplo, na luz gástrica ou colônica, denomina- se *pólipo*. Se o pólipo possuir tecido glandular, ele é chamado de um pólipo adenomatoso (Fig. 7-1).

FIGURA 7-1 Pólipo colônico **A**, Um pólipo adenomatoso (glandular) se projeta para a luz colônica e se liga à mucosa por um pedículo distinto. **B**, Aspecto macroscópico de vários pólipos colônicos.

Tumores Malignos

Os tumores malignos são referidos coletivamente como *cânceres*, um derivado da palavra latina caranguejo, pois costumam se aderir a qualquer região na qual estejam, de maneira obstinada. Os **tumores malignos podem invadir e destruir as estruturas adjacentes e se disseminar para áreas distantes (metastatizar), levando à morte.** Nem todos os cânceres seguem um curso tão mortífero. Alguns são descobertos cedo o bastante para serem excisados cirurgicamente ou são tratados com sucesso com quimioterapia ou radiação, mas a designação "*maligno*" sempre levanta uma bandeira vermelha.

A nomenclatura dos tumores malignos segue essencialmente o mesmo esquema usado para as neoplasias benignas, com adição de algumas expressões. Os tumores malignos que surgem em tecidos mesenquimais sólidos são geralmente chamados de *sarcomas* (do grego *sar* = carnosa; e.g. fibrossarcoma, condrossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma), enquanto os que surgem de células formadoras de sangue são as *leucemias* (literalmente, sangue branco) ou *linfomas* (tumores de linfócitos ou seus precursores). As neoplasias malignas de origem nas células epiteliais, derivadas de qualquer uma das três camadas germinativas, são denominadas *carcinomas*. Portanto, o câncer que surge na epiderme de origem ectodérmica, o câncer que se origina nas células dos túbulos renais derivados da mesoderme e nas células do revestimento do trato gastrointestinal derivados da endoderme são todos denominados carcinomas. Os carcinomas podem ser ainda mais especificados. O termo *carcinoma de células escamosas* denota um câncer em que as células tumorais lembram o epitélio escamoso estratificado, e *adenocarcinoma* denota uma lesão em que as células epiteliais neoplásicas crescem em um padrão glandular. Algumas vezes o tecido ou órgão de origem pode ser identificado e é adicionado como um descritor, como no adenocarcinoma de células renais ou no carcinoma de células escamosas broncogênico. Não é infrequente que um câncer seja composto por células de origem tecidual desconhecida,devendo ser designado meramente como um tumor maligno indiferenciado.

Tumores Mistos

Nas maioria das neoplasias benignas e malignas, todas as células parenquimatosas se assemelham entre si. Com pouca frequência, contudo, a diferenciação divergente de um único clone neoplásico cria um *tumor misto*, tal

como o tumor misto de glândula salivar. Esses tumores contêm componentes epiteliais esparsos em meio a um estroma mixoide que pode conter ilhas de cartilagem ou osso (Fig. 7-2). Todos esses elementos surgem de um único clone capaz de produzir tanto células epiteliais quanto mioepiteliais; portanto, a designação de preferência para tais neoplasias é *adenoma pleomórfico*. A grande maioria das neoplasias, até mesmo os tumores mistos, são compostos por células de uma única camada germinativa. Uma exceção é o tumor chamado *teratoma*, que contém células maduras ou imaturas ou tecidos reconhecidamente pertencentes a mais de uma camada germinativa (às vezes a todas as três). O teratoma se origina de células germinativas totipotentes, normalmente presentes nos ovários e nos testículos e, algumas vezes, é também encontrado em restos embrionários anormais na linha média. Tais células podem se diferenciar em qualquer um dos tipos celulares encontrados no corpo adulto e, portanto, não surpreendentemente, podem originar neoplasias que contêm, de maneira desordenada, osso, epitélio, músculo, gordura, nervo e outros tecidos. Um padrão particularmente comum é observado no *teratoma cístico ovariano* (*cisto dermoide*), que se diferencia principalmente em linhagens ectodérmicas para criar um tumor cístico revestido de pele e repleto de pelos, glândulas sebáceas e estruturas dentárias (Fig. 7-3).

FIGURA 7-2 Esse tumor misto da glândula parótida contém células epiteliais formando ductos e estroma mixoide que se assemelha a cartilagem. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

FIGURA 7-3 **A**, Aspecto macroscópico de um teratoma cístico aberto do ovário. Observe a presença de cabelo, material sebáceo e dentes. **B,** Uma visão microscópica de um tumor semelhante mostra a pele, glândulas sebáceas, células adiposas e um feixe de tecido neural *(seta)*.

A nomenclatura dos tipos mais comuns de tumor é apresentada na Tabela 7-1. Fica evidente, a partir dessa lista, que há alguns termos inapropriados, mas profundamente enraizados devido ao seu uso. Por exemplo, designações que soam benignas, tais como linfoma, melanoma, mesotelioma e seminoma, são usadas para certas neoplasias malignas. É também importante reconhecer que os termos que soam ameaçadores são aplicados a algumas lesões triviais. As *hamartomas* se apresentam como massas desorganizadas, mas benignas, compostas por células naturais de uma área em particular. Uma vez consideradas como uma deformidade do desenvolvimento que não mereciam o sufixo -oma, muitas de fato apresentam aberrações cromossômicas clonais que são adquiridas por meio de mutações somáticas, e com base nisso hoje em dia são consideradas neoplasias. *Coristoma* é o termo aplicado a um resto heterotópico de células. Por exemplo, um nódulo pequeno de tecido pancreático bem desenvolvido e normalmente organizado pode ser encontrado na submucosa do estômago, do duodeno, ou do intestino delgado. O termo coristoma, que sugere uma neoplasia, sugere a essas lesões uma gravidade muito além de seu significado real.

Tabela 7-1

Nomenclatura de Tumores

Tecido de Origem	Benigno	Maligno
Composto por um tipo celular parenquimatoso		
Tumores de Origem Mesenquimal		
Tecido conjuntivo e derivados	Fibroma	Fibrossarcoma
	Lipoma	Lipossarcoma
	Condroma	Condrossarcoma
	Osteoma	Sarcoma osteogênico
Vasos e Revestimentos de Superfície		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiossarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiossarcoma
Mesotélio	Tumor fibroso benigno	Mesotelioma
Revestimentos cerebrais	Meningioma	Meningioma invasivo
Células Sanguíneas e Células Relacionadas		
Células hematopoiéticas		Leucemias
Tecido linfoide		Linfomas
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Tumores de Origem Epitelial		
Escamoso estratificado	Papiloma de células escamosas	Carcinoma de células escamosas
Células basais da pele ou anexos		Carcinoma basocelular
Revestimento epitelial de glândulas ou ductos	Adenoma	Adenocarcinoma
	Papiloma	Carcinomas papilares
	Cistadenoma	Cistadenocarcinoma
Vias respiratórias	Adenoma brônquico	Carcinoma broncogênico
Epitélio renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renais
Células hepáticas	Adenoma hepático	Carcinoma hepatocelular
Epitélio do trato urinário (transicional)	Papiloma de células transicionais	Carcinoma de células transicionais
Epitélio placentário	Mola hidatiforme	Coriocarcinoma
Epitélio testicular (células germinativas)		Seminoma Carcinoma embrionário
Tumores de melanócitos	Nevo	Melanoma maligno
Tumores mistos com mais de um tipo celular neoplásico, normalmente derivados de uma camada de células germinativa		
Glândulas salivares	Adenoma pleomórfico (tumor misto de origem salivar)	Tumor misto maligno de origem na glândula salivar
Origem renal		Tumor de Wilms
Teratogênico de células neoplásicas de mais de um tipo derivadas de mais do que uma camada de células germinativas		
Células totipotentes em gônadas ou restos embrionários	Teratoma maduro, cisto dermoide	Teratoma maduro, teratocarcinoma

Características das Neoplasias Benignas e Malignas

Para o indivíduo que possui um tumor, nada é mais importante do que a comunicação de que “é benigno” e, portanto, a diferenciação entre tumores benignos e malignos é uma das distinções mais importantes que um patologista pode fazer. Apesar de um rosto inocente poder mascarar uma natureza feia, em geral, tumores benignos e malignos podem ser distinguidos com base em uma série de características anatômicas e histológicas

(ver adiante). Os tumores malignos também tendem a crescer mais rapidamente do que os tumores benignos, mas há tantas exceções que a taxa de crescimento não é um discriminador muito útil entre benignidade e malignidade. Na verdade, até mesmo cânceres apresentam taxas de crescimento extremamente variadas, de tumores de crescimento lento associados com sobrevida de anos, muitas vezes sem tratamento, a tumores que crescem rapidamente e que podem ser letais em meses ou semanas.

Diferenciação e Anaplasia

O termo diferenciação refere-se à extensão com que as células do parênquima neoplásico assemelham-se às células parenquimatosas normais correspondentes, tanto morfológica quanto funcionalmente; a falta de diferenciação é denominada *anaplasia*. Em geral, os tumores benignos são bem diferenciados (Figs. 7-4 e 7-5). A célula neoplásica em um tumor benigno de adipócitos – um lipoma assemelha-se tanto à célula normal que pode ser impossível reconhecer o tumor através da análise microscópica das células individuais. Somente o crescimento de tais células formando uma massa distinta revela a natureza neoplásica da lesão. Pode-se chegar tão perto da árvore que não se enxerga mais a floresta. Em tumores bem diferenciados benignos, as mitoses são geralmente raras e apresentam configuração normal.

FIGURA 7-4 Leiomioma do útero. Esse tumor benigno bem diferenciado contém feixes entrelaçados de células musculares lisas neoplásicas que são praticamente idênticas na aparência em relação as células musculares lisas normais no miométrio.

FIGURA 7-5 Tumor benigno (adenoma) da tireoide. Observe os folículos normais (bem diferenciados) da tireoide preenchidos de coloide. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Em contrapartida, **enquanto as neoplasias malignas exibem uma ampla gama de diferenciação das células parenquimatosas, a maioria exibe alterações morfológicas que traem sua natureza maligna** (Fig. 7-6). Entretanto, há exceções. Em uma extremidade do espectro, certos adenocarcinomas bem diferenciados da tireoide, por exemplo, formam folículos de aspecto normal, e alguns carcinomas de células escamosas contêm células que parecem idênticas às células epiteliais escamosas normais (Fig. 7-7). Assim, a distinção morfológica entre os tumores malignos bem diferenciados e os tumores benignos pode ser bastante sutil. Na outra extremidade do espectro estão os tumores que exibem pouca ou nenhuma evidência de diferenciação (Fig. 7-8). Entre os dois extremos estão os tumores que são imprecisamente referidos como moderadamente diferenciados.

FIGURA 7-6 Tumor maligno (adenocarcinoma) do cólon. Observe que, comparado com as glândulas normais bem diferenciadas, características de um tumor benigno (Fig. 7-5), as glândulas cancerígenas apresentam formato e tamanho irregulares e não se assemelham às glândulas colônicas normais. Esse tumor é considerado diferenciado porque a formação da glândula pode ser observada. As glândulas malignas invadiram a camada muscular do cólon. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

FIGURA 7-7 Carcinoma de células escamosas bem diferenciado da pele. As células tumorais são bem semelhantes às células epiteliais escamosas normais, com pontes intercelulares e ninhos de pérolas de ceratina *(seta)*. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

FIGURA 7-8 Tumor anaplásico mostrando a variação no tamanho e na forma da célula e do núcleo. A célula de destaque no campo central possui um fuso tripolar anormal.

Neoplasias malignas que são compostas por células pouco diferenciadas são denominados *anaplásicas*. **A falta de diferenciação, ou anaplasia, é considerada uma marca da malignidade**. O termo *anaplasia* significa "formar-se para trás", indicando uma reversão da diferenciação para um nível mais primitivo. A questão se a maioria dos cânceres de fato se origina de uma "diferenciação reversa" das células normais maduras ao invés da diferenciação incompleta de células menos maduras é um item fundamental que é discutido mais adiante.

A falta de diferenciação, ou anaplasia, frequentemente está associada a muitas outras alterações morfológicas.

- **Pleomorfismo**. Células cancerígenas sempre mostram pleomorfismo – uma variação no tamanho e na forma (Fig. 7-9). Assim, as células dentro do mesmo tumor não são uniformes, mas variam desde células pequenas com um aspecto indiferenciado, até *células tumorais gigantes*, muitas vezes maiores do que as suas vizinhas. Algumas células tumorais gigantes possuem apenas um único núcleo gigante polimórfico, enquanto outras apresentam dois ou mais grandes núcleos hipercromáticos (Fig. 7-9). Essas células gigantes não devem ser confundidas com as células de Langhans ou células gigantes tipo corpo estranho inflamatórias, que são derivadas dos macrófagos e contêm muitos núcleos pequenos de aspecto normal.

FIGURA 7-9 Tumor pleomórfico do músculo esquelético (rabdomiossarcoma). Observe o pleomorfismo celular e nuclear marcado, os núcleos hipercromáticos e as células gigantes tumorais. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

- **Morfologia nuclear anormal**. Caracteristicamente, os núcleos são desproporcionalmente grandes para a célula, com uma razão núcleo-citoplasma que pode chegar a 1:1, em vez da relação normal de 1:4 ou 1:6. A forma do núcleo é variável e muitas vezes irregular, e a cromatina está normalmente agrupada de forma desordenada e distribuída pela membrana nuclear, ou com uma coloração mais escura que o normal (*hipercromática*). Nucléolos anormais grandes também são comumente observados.
- **Mitoses**. Diferentemente dos tumores benignos e de algumas neoplasias malignas bem diferenciadas, nos tumores indiferenciados, muitas células estão na mitose, refletindo atividade proliferativa maior das células parenquimatosas. A presença de mitoses, contudo, não indica, necessariamente, que um tumor seja maligno ou que o tecido seja neoplásico. As mitoses são indicativas de crescimento celular rápido. Desse modo, as células em mitose são muitas vezes observadas em tecidos normais que apresentam rápida renovação, como o revestimento epitelial do intestino e as proliferações não neoplásicastais como as hiperplasias. Mais importante como característica morfológica de malignidade são as *figuras mitóticas atípicas, bizarras*, algumas vezes com fusos tripolares, quadripolares ou multipolares (Fig. 7-8).
- **Perda de polaridade**. Além das anormalidades citológicas, a orientação das células anaplásicas é significativamente alterada. Lençóis ou grandes massas de células tumorais crescem de maneira anárquica e desorganizada.
- **Outras alterações**. Células tumorais em crescimento obviamente requererem um suprimento sanguíneo mas, frequentemente, o estroma vascular é escasso e, como resultado grandes áreas centrais de necrose isquêmica desenvolvem-se em vários tumores malignos de crescimento rápido.

Como se pode presumir, quanto maior a diferenciação da célula transformada, mais ela retém as capacidades funcionais da sua contraparte normal. Portanto, as neoplasias benignas e carcinomas bem diferenciados de glândulas endócrinas frequentemente secretam hormônios característicos de sua origem. Níveis aumentados desses hormônios no sangue são usados clinicamente para detectar e acompanhar esses tumores. Carcinomas de células escamosas bem diferenciados da epiderme sintetizam ceratina, e carcinomas hepatocelulares bem diferenciados produzem bile. As células altamente anaplásicas e indiferenciadas, não importa qual seja seu tecido de origem, perdem sua semelhança com as células normais das quais se originaram. Em alguns casos, novas e inesperadas funções emergem. Desse modo, alguns tumores expressam proteínas fetais que não são produzidas por células comparáveis em adultos, enquanto outras expressam proteínas que são normalmente encontradas apenas em outros tipos de células adultas. Por exemplo, os carcinomas broncogênicos podem produzir corticotropina, um hormônio semelhante ao da paratireoide, insulina, glucagon e outros hormônios, dando origem a síndromes paraneoplásicas (ver adiante). Apesar das exceções, os tumores anaplásicos com rápido

crescimento possuem menor probabilidade de apresentarem atividade funcional especializada. As células nos tumores benignos são quase sempre bem diferenciadas e se assemelham às suas células normais de origem; as células no câncer podem ser menos ou mais diferenciadas, mas algum grau de distúrbio de diferenciação sempre está presente.

Metaplasia e Displasia

A *metaplasia* é definida como a substituição de um tipo celular por outro tipo celular (Cap. 2). A metaplasia quase sempre é encontrada em associação com os processos de dano, reparo e regeneração teciduais. Frequentemente, o tipo celular é mais adaptado a alguma alteração do ambiente. Por exemplo, o refluxo gastro-esofágico danifica o epitélio escamoso do esôfago, levando à sua substituição por epitélio glandular (gástrico ou intestinal), mais adaptado a um ambiente ácido.

O termo *displasia* literalmente significa "crescimento desordenado". Ela pode ser encontrada principalmente em epitélios, e é caracterizada por uma constelação de alterações que incluem a perda da uniformidade das células individuais, assim como a perda de sua orientação arquitetural. As células displásicas podem exibir pleomorfismo considerável e frequentemente contêm núcleos hipercromáticos grandes com uma grande razão núcleo-citoplasma. A arquitetura do tecido pode ser desordenada. Por exemplo, no epitélio escamoso displásico, a maturação progressiva normal das células altas pertencentes à camada basal em células escamosas achatadas da superfície pode ser perdida parcial ou completamente, levando à substituição do epitélio por células de aspecto basal com núcleos hipercromáticos. Além disso, as figuras mitóticas são mais abundantes do que no tecido normal e, ao invés de estarem confinadas à camada basal, elas podem ser observadas em todos os níveis, incluindo células da superfície.

Quando as alterações displásicas são marcantes e envolvem toda a espessura do epitélio, porém a lesão não penetra na membrana basal, ela é considerada como uma neoplasia pré-invasiva e é denominada *carcinoma in situ* (Fig. 7-10). Uma vez que as células tumorais tenham rompido a membrana basal, diz-se que o tumor é *invasivo*. As alterações displásicas são frequentemente encontradas adjacentes a focos de carcinoma invasivo e em algumas situações, tais como em tabagistas de longa data e em pessoas com esôfago de Barrett, a displasia epitelial grave comumente antecede o aparecimento do câncer. Além disso, algumas mutações associadas a cânceres desenvolvidos (ver adiante) podem estar presentes mesmo em displasias "leves". Assim, embora **a displasia possa ser uma precursora da transformação maligna, ela nem sempre progride para o câncer**. Com a remoção das causas agressoras, displasias leves a moderadas que não envolvem toda a espessura do epitélio podem ser completamente reversíveis. Até mesmo o carcinoma in situ pode persistir por anos antes de se tornar invasivo. Por fim, mesmo que a displasia ocorra com frequência no epitélio metaplásico, nem todos epitélios metaplásicossão displásicos.

FIGURA 7-10 **A**, Carcinoma *in situ*. Uma visão em pequeno aumento mostra que o epitélio é completamente substituído por células displásicas atípicas. Não há diferenciação ordenada de células escamosas. A membrana basal está intacta, e não há nenhum tumor no estroma subepitelial. **B,** Uma visão em grande aumento de outra região mostra falha de diferenciação normal, pleomorfismo nuclear e celular marcados, e várias figuras mitóticas que se estendem em direção à superfície.

Invasão Local

O crescimento dos cânceres é acompanhado por infiltração progressiva, invasão e destruição do tecido circundante, ao passo que quase todos os tumores benignos crescem como massas expansivas coesas que permanecem em seu local de origem e não possuem capacidade para se infiltrar, invadir ou formar metástase em áreas distantes. Como os tumores benignos crescem e se expandem lentamente, geralmente eles desenvolvem um contorno de tecido fibroso comprimido, algumas vezes referido como uma *cápsula* que os separam do tecido hospedeiro. Esta cápsula é constituída em grande parte de matriz extracelular depositada pelas células estromáticas, tais como fibroblastos, que são ativados por danos hipóxicos resultantes da pressão do tumor em expansão. Essa encapsulação não evita que o tumor cresça, mas cria um plano tecidual que torna o tumor bem definido, facilmente palpável, móvel (não fixo), e facilmente excisável por enucleação cirúrgica (Figs. 7-11 e 7-12). No entanto, existem exceções a essa regra. Por exemplo, os hemangiomas (neoplasias compostas por vasos sanguíneos entrelaçados) frequentemente não são encapsulados e podem dar a impressão de permear a área em que surgem (p. ex., derme da pele e o fígado); quando essas lesões são extensas, eles podem ser irressecáveis.

FIGURA 7-11 Fibroadenoma da mama. O pequeno tumor castanho encapsulado nitidamente demarcado do tecido mamário mais branco.

FIGURA 7-12 Vista microscópica do fibroadenoma da mama observado na Figura 7-11. A cápsula fibrosa (à direita) delimita o tumor do tecido circundante. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Por outro lado, os tumores malignos são, no geral, pouco demarcados em relação ao tecido normal ao seu redor e não há um plano de clivagem bem definido (Figs. 7-13 e 7-14). Os tumores malignos de expansão lenta, contudo, podem propiciar o desenvolvimento de uma cápsula fibrosa aparente, que pode empurrar uma ampla frente tumoral em direção às estruturas normais adjacentes. O exame histológico de tais massas "pseudoencapsuladas" quase sempre mostra fileiras de células penetrando na margem e infiltrando as estruturas adjacentes, um padrão de crescimento em forma de caranguejo que constitui a imagem popular do câncer.

FIGURA 7-13 Corte de um carcinoma ductal invasivo de mama. A lesão fica retraída, infiltrando a substância mamária circundante, e se mostraria dura como pedra mediante palpação. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

FIGURA 7-14 Vista microscópica de pequeno aumento de câncer de mama invasivo. Observe as bordas infiltrantes irregulares sem uma cápsula bem definida e intensa reação estromática.
(Cortesia da Dra. Susan Lester, Hospital Brigham and Women, em Boston, Mass.)

Juntamente com o desenvolvimento de metástases, a capacidade de invasão é a característica mais confiável para diferenciar os tumores malignos dos benignos. A maioria dos tumores malignos não reconhece os limites normais anatômicos e espera-se que eles penetrem a parede do cólon ou do útero, por exemplo, ou perfurem a superfície cutânea. Tal capacidade torna sua ressecção cirúrgica difícil ou impossível, e mesmo quando o tumor parece bem circunscrito é necessário remover uma margem considerável de tecidos aparentemente normais adjacentes à neoplasia infiltrante, a fim de garantir a excisão local completa. Como observado anteriormente, alguns cânceres parecem evoluir de um estágio pré-invasivo referido como *carcinoma in situ*. Isso é comum nos carcinomas da pele, mama e algumas outras áreas e é melhor ilustrado pelo carcinoma do colo uterino (Cap. 21). Os cânceres epiteliais in situ mostram características citológicas de malignidade sem a invasão da membrana basal. Eles podem ser considerados uma etapa anterior ao câncer invasivo; com o tempo, a maioria penetra a membrana basal e invade o estroma subepitelial.

Metástase

A metástase é definida pela propagação de um tumor para áreas que são fisicamente descontínuas com o tumor primário e de forma inequívoca marca um tumor como maligno, pois, por definição, neoplasias benignas não formam metástases. A invasividade dos tumores malignos permite que eles penetrem nos vasos sanguíneos, linfáticos e cavidades corpóreas, provendo a oportunidade para a disseminação. Todos os tumores malignos podem formar metástase, mas alguns o fazem muito raramente. Alguns exemplos incluem neoplasias malignas das células gliais do sistema nervoso central, denominados *gliomas*, e os carcinomas basocelulares da pele. Estes tipos de câncer fazem a invasão no início de seu curso, mas raramente formam metástase. É evidente então que as propriedades de invasão e metástases são distintas.

Em geral, a probabilidade de um tumor primário formar metástase está correlacionada à falta de diferenciação, invasão local agressiva, crescimento rápido e tamanho grande. Contudo, há inúmeras exceções. Lesões pequenas, bem diferenciadas, de crescimento lento algumas vezes metastatizam amplamente; ao contrário, algumas lesões grandes e de crescimento rápido permanecem localizadas durante anos. Muitos fatores relacionados tanto ao invasor quanto ao hospedeiro estão envolvidos.

Aproximadamente 30% dos tumores sólidos recém- diagnosticados (excluindo cânceres de pele que não os melanomas) já possuem metástases à apresentação. A propagação metastática reduz fortemente a possibilidade de cura; portanto, dessa forma, na ausência da prevenção do câncer, nada apresentaria maior benefício para os

pacientes do que um meio eficaz para bloquear as metástases, com a ressalva importante de que muitos tumores destinados a matar o paciente já se espalharam no momento do diagnóstico inicial. Cânceres do sangue (leucemias e linfomas, às vezes chamados de tumores líquidos) são derivados de células formadoras de sangue que normalmente possuem a capacidade de entrar na corrente sanguínea e se deslocar para áreas distantes; como resultado, as leucemias e linfomas são frequentemente disseminadas ao diagnóstico e são sempre consideradas malignas.

Vias de Disseminação

A disseminação dos cânceres pode ocorrer através de três vias: (1) implante direto nas cavidades ou superfícies corpóreas, (2) disseminação linfática e (3) disseminação hematológica. Embora possa ocorrer uma disseminação iatrogênica das células tumorais em instrumentos cirúrgicos – a razão pela qual, por exemplo, biópsias de massas testiculares nunca são realizadas – geralmente é raro e não será discutido.

Implante em Cavidades e Superfícies Corpóreas

O implante de células tumorais em cavidades e superfícies corpóreas pode ocorrer sempre que uma neoplasia maligna penetra em um "campo aberto" natural sem barreiras físicas. A cavidade peritoneal é o local mais frequentemente envolvido (Fig. 7-15), mas qualquer outra cavidade – pleural, pericárdica, subaracnoide e do espaço articular – pode ser afetada. Tal implantação é particularmente característica de carcinomas que se originam nos ovários, e que, com certa frequência, se espalham para superfícies peritoneais que se tornam recobertas por uma pesada camada vítrea do tumor maligno. Ressalta-se que as células tumorais podem permanecer confinadas à superfície da víscera abdominal sem penetrar em seu parênquima. Algumas vezes, carcinomas mucossecretores do apêndice ou carcinomas de mama preenchem a cavidade peritoneal com uma massa neoplásica gelatinosa referida como *pseudomyxoma peritonei*.

FIGURA 7-15 Carcinoma do cólon invadindo o tecido adiposo pericolônico. (Cortesia do Dr. Shuji Ogino, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Mass.)

Disseminação Linfática

O transporte através dos vasos linfáticos é a via mais comum para a disseminação dos carcinomas (Fig. 7-16). Os sarcomas podem também utilizar essa rota. Os tumores não contêm linfáticos funcionais, mas os vasos

linfáticos localizados nas margens tumorais são aparentemente suficientes para a disseminação das células tumorais. A ênfase na disseminação linfática para carcinomas e na disseminação hematogênica para sarcomas é enganosa, pois, em última instância, há numerosas conexões entre os sistemas vascular e linfático. O padrão de acometimento dos linfonodos segue as rotas naturais da drenagem linfática. Como os carcinomas da mama geralmente surgem nos quadrantes superiores externos, eles geralmente se disseminam primeiro para os linfonodos axilares. Os cânceres dos quadrantes internos drenam para os linfonodos ao longo das artérias mamárias internas. Portanto, os linfonodos infraclaviculares e supraclaviculares podem ser envolvidos. Os carcinomas do pulmão que surgem nas vias respiratórias principais formam metástases primeiramente para os linfonodos peri-hilares traqueobrônquicos e mediastinais. Os linfonodos locais, contudo, podem ser contornados – a denominada metástase saltada/saltitante – porque os vasos linfáticos podem ter sido obliterados em razão de anastomoses venolinfáticas, ou devido à inflamação, ou à radiação.

FIGURA 7-16 Linfonodo axilar com carcinoma de mama metastático. Observe os agregados de células tumorais dentro da substância do linfonodo e do sinusóide linfático dilatado. (Cortesia da Dra. Susan Lester, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

No câncer de mama, a determinação do envolvimento dos linfonodos axilares é importante para a avaliação do curso futuro da doença e para a seleção das estratégias terapêuticas apropriadas. Para evitar a morbidade cirúrgica considerável associada a uma completa dissecção de linfonodos axilares, uma biópsia dos *linfonodos sentinelas* frequentemente é utilizada para avaliar a presença ou ausência de lesões metastáticas nos linfonodos. **Um linfonodo sentinela é definido como "o primeiro linfonodo em uma cadeia linfática regional que recebe o fluxo da linfa que vem do tumor primário**." O mapeamento do linfonodo sentinela pode ser feito através da injeção de sondas radiomarcadas e de corantes, e a análise de seções congeladas do linfonodo sentinela no momento da cirurgia pode guiar o cirurgião na direção da terapia mais adequada. O exame do linfonodo sentinela também já foi utilizado para detectar a disseminação de melanomas, de cânceres de cólon e de outros tumores.

Em muitos casos os linfonodos regionais servem como barreiras efetivas contra a disseminação futura do tumor, pelo menos por um tempo. É concebível que as células, após pararem no linfonodo, possam ser destruídas por uma resposta imune tumor-específica. A drenagem de restos de células tumorais ou de antígenos tumorais, ou de ambos, também induz a alterações reativas dentro dos linfonodos. Assim, o aumento dos linfonodos pode ser causado por disseminação e crescimento das células cancerígenas ou por hiperplasia reativa (Cap. 13).

Portanto, o aumento dos linfonodos próximos a um câncer, ao mesmo tempo em que deve levantar suspeita, não corresponde necessariamente à disseminação da lesão primária.

Disseminação Hematogênica

A disseminação hematogênica é típica dos sarcomas, mas também é vista nos carcinomas. As artérias, com suas paredes mais espessas, são menos prontamente invadidas do que as veias. Contudo, a disseminação arterial pode ocorrer quando as células tumorais passam através dos leitos capilares pulmonares, ou através dos shunts arteriovenosos pulmonares, ou quando as metástases pulmonares por si mesmas originam êmbolos tumorais. Nessa disseminação vascular, diversos fatores influenciam os padrões de distribuição das metástases. Com a invasão venosa, as células produzidas pelo sangue seguem o fluxo venoso de drenagem do local da neoplasia, enquanto as células tumorais frequentemente se detêm no primeiro leito capilar que encontram. É compreensível que o fígado (Fig. 7-17) e os pulmões (Fig. 7-18) estejam mais frequentemente envolvidos em tal disseminação hematogênica, porque toda a drenagem da área portal flui para o fígado e todo o sangue da veia cava flui para os pulmões. Os cânceres que surgem em íntima proximidade com a coluna vertebral com geralmente embolizam através do plexo paravertebral, e essa via está envolvida nas frequentes metástases vertebrais dos carcinomas da tireoide e da próstata.

FIGURA 7-17 Um fígado cravejado com com câncer metastático.

FIGURA 7-18 Vista microscópica de metástase pulmonar. Um adenocarcinoma do cólon formou um nódulo metastático no pulmão. (Cortesia do Dr. Shuji Ogino, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Mass.)

Alguns cânceres possuem a propensão de invadir as veias. O carcinoma de células renais frequentemente invade os ramos da veia renal e depois a própria veia renal, de onde ele pode crescer de forma semelhante a uma cobra, subindo pela veia cava inferior, alcançando, por vezes, o lado direito do coração. Os carcinomas hepatocelulares com frequência penetram as vênulas portais e hepáticas, crescendo dentro delas até atingir os canais venosos principais. É notável observar que esse crescimento intravenoso pode não ser acompanhado por uma ampla disseminação tumoral. Evidência histológica de penetração tumoral em pequenos vasos no sítio da neoplasia é obviamente uma característica perigosa.

Muitas observações sugerem que uma localização meramente anatômica da neoplasia e das vias naturais de drenagem venosa não explicam, por completo, as distribuições sistêmicas das metástases. Por exemplo, o carcinoma de mama dissemina-se preferencialmente para os ossos os carcinomas broncogênicos tendem a envolver as glândulas suprarrenais e o cérebro, e os neuroblastomas disseminam-se para o fígado e para os ossos. Pelo contrário, os músculos esqueléticos e o baço, apesar de receberam uma grande porcentagem de débito cardíaco e possuírem enormes leitos vasculares, raramente servem como local para os depósitos secundários. A base provável de tal direcionamento tecido-específico das células tumorais será discutida adiante.

As características que distinguem os tumores benignos dos malignos estão resumidas na Tabela 7-2 e na Figura 7-19. Tendo finalizado nossa visão geral sobre a morfologia e comportamento das neoplasias, discutiremos agora a sua patogênese, começando a partir das observações obtidas com estudos sobre a epidemiologia do câncer.

Tabela 7-2

Comparações entre Tumores Benignos e Malignos

Características	Benigno	Maligno
Diferenciação/anaplasia	Bem diferenciado; estrutura algumas vezes típica do tecido de origem	Alguma falta de diferenciação (anaplasia); estrutura muitas vezes atípica
Taxa de crescimento	Normalmente progressivo e lento; pode chegar a uma paralisação ou regredir; figuras mitóticas raras e normais	Irregular, pode ser de lento a rápido; figuras mitóticas podem ser numerosas e anormais
Invasão local	Normalmente massa coesa, expansiva, bem demarcada que não invade ou se infiltra em tecidos normais circundantes	Localmente invasivo, infiltrando tecido circundante; às vezes pode ser enganosamente coeso e expansivo
Metástase	Ausente	Frequente; mais provável com grandes tumores primários indiferenciados

FIGURA 7-19 Comparação entre um tumor benigno do miométrio (leiomioma) e um tumor maligno da mesma origem (leiomiossarcoma).

Conceitos-chave

Características das Neoplasias Benignas e Malignas

- Tumores benignos e malignos podem ser distinguidos entre si com base no grau de diferenciação, taxa de crescimento, invasão local e disseminação à distância.
- Tumores benignos se assemelham ao tecido de origem e são bem diferenciados; tumores malignos são bem menos diferenciados ou completamente indiferenciados (anaplásicos).
- Tumores benignos são mais propensos a reterem funções de suas células de origem, ao passo que os tumores malignos, algumas vezes, adquirem funções inesperadas devido aos distúrbios na diferenciação.
- Tumores benignos são de crescimento lento, enquanto tumores malignos geralmente crescem mais rápido.
- Tumores benignos são circunscritos e possuem uma cápsula; tumores malignos são mal circunscritos e invadem

tecidos normais circundantes.
- Tumores benignos permanecem localizados no local de origem, ao passo que tumores malignos formam metástases em locais distantes.

Epidemiologia do Câncer

O estudo dos padrões do câncer nas populações tem contribuído substancialmente para o conhecimento de suas origens. Estudos epidemiológicos estabeleceram o elo causador entre o tabagismo e o câncer de pulmão, e a comparação das dietas e das taxas de câncer no mundo ocidental e os países em desenvolvimento implicam altos índices de gordura na dieta e a pouca quantidade de fibras no desenvolvimento do câncer de cólon. As principais observações sobre as causas do câncer podem ser obtidas por estudos epidemiológicos que relacionam influências ambientais, raciais (possivelmente hereditárias) e culturais particulares com a ocorrência de neoplasias específicas. Algumas doenças associadas a um risco aumentado de desenvolver o câncer também fornecem pistas para a patogenia do câncer. Nas seções seguintes, discutiremos a incidência global de câncer e, em seguida, analisaremos os fatores relacionados ao paciente e ao meio ambiente que influenciam a predisposição ao câncer.

O Impacto Global do Câncer

Em 2008, estimava-se que haviam cerca de 12,7 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo, levando a 7,6 milhões de mortes (21 mil mortes por dia). Devido ao aumento do tamanho e idade da população, projeta-se que o número de casos de câncer e mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo em 2030 aumente para 21,4 milhões e 13,2 milhões, respectivamente. O câncer é onipresente em populações humanas; a única maneira certa de evitar o câncer é não ter nascido, pois viver já incorre em risco. No entanto, há uma notável variação geográfica na incidência de cânceres específicos que se acredita derivar principalmente de diferenças na exposição a carcinógenos ambientais (ver adiante), sugerindo que muitos (e talvez a maioria dos) cânceres são evitáveis. Os principais órgãos afetados e a frequência estimada de mortes por câncer nos Estados Unidos são mostrados na Figura 7-20. Os tumores mais comuns em homens surgem na próstata, pulmão e cólon/reto. Em mulheres, os cânceres de mama, pulmão e da região colorretal são os mais frequentes. Os cânceres de pulmão, da mama feminina, da próstata e da região colorretal constituem mais de 50% dos diagnósticos de câncer e das mortes por câncer na população dos Estados Unidos. Em contraste, nos países em desenvolvimento os cânceres mais comuns envolvem o pulmão, estômago e fígado nos homens; e a mama, colo do útero e pulmão nas mulheres.

A. INCIDÊNCIA DE CÂNCER ESTIMADA PARA 2014 POR LOCALIZAÇÃO E SEXO

Homens 855.220 Mulheres 810.320

Melanoma de pele 5%
Orofaringe 4%
Pulmão 14%
Fígado 3%
Rim 5%
Cólon e reto 8%
Bexiga urinária 7%
Próstata 27%
Leucemia 4%
Linfoma não Hodgkin 4%
Todos os outros 20%

4% Melanoma de pele
6% Tireoide
13% Pulmão
29% Mama
3% Rim
3% Pâncreas
8% Cólon e reto
6% Útero
3% Leucemia
4% Linfoma não Hodgkin
21% Todos os outros

B. MORTES POR CÂNCER ESTIMADAS PARA 2014 POR LOCALIZAÇÃO E SEXO

Homens 310.010 Mulheres 275.710

Pulmão 28%
Esôfago 4%
Fígado 5%
Pâncreas 7%
Rim 3%
Cólon e reto 8%
Bexiga urinária 4%
Próstata 10%
Leucemia 5%
Linfoma não Hodgkin 3%
Todos os outros 24%

2% Cérebro
26% Pulmão
15% Mama
3% Fígado
7% Pâncreas
9% Cólon e reto
5% Ovário
3% Útero
4% Leucemia
3% Linfoma não Hodgkin
23% Todos os outros

FIGURA 7-20 Incidência de câncer **(A)** e de mortalidade **(B)** por local e sexo. Ela exclui carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas da pele e carcinoma *in situ*, com exceção da bexiga urinária. (Adaptado de American Cancer Society. Cancer Statistics 2011.)

A maioria dos dados longitudinais relativos à incidência de câncer provém de países desenvolvidos. As taxas de mortalidade ajustadas por idade (número de mortes por 100.000 pessoas) para vários tipos de câncer mudaram significativamente nos últimos anos nos Estados Unidos. Nos últimos 50 anos do século XX, a taxa global de câncer ajustada por idade aumentou significativamente tanto em homens quanto em mulheres. No entanto, nos homens a taxa de incidência de câncer tem se mantido estável desde 1995 e a taxa de morte por câncer diminuiu 18,4% desde 1990. Da mesma forma, nas mulheres a taxa de incidência de câncer também estabilizou em 1995, e a taxa de morte por câncer diminuiu 10,4% desde 1991. Entre os homens, cerca de 80% da queda é explicada por menores taxas de mortalidade por câncer do pulmão, da próstata e colorretal; entre as mulheres, cerca de 60% da queda é devido a reduções nas taxas de mortalidade por câncer de mama e colorretal. O menor uso de produtos que contém tabaco é responsável pela redução no número de mortes por câncer de pulmão, enquanto a melhor detecção e tratamento são responsáveis pela diminuição das taxas de mortalidade por câncer colorretal, da mama feminina e câncer de próstata.

Os últimos 50 anos também mostraram um declínio acentuado no número de mortes causadas pelo câncer do colo do útero nos Estados Unidos, que é atribuído ao exame de esfregaço de Papanicolau (Pap), que permite a detecção de lesões precursoras e cânceres iniciais curáveis. A tendência de queda no número de mortes por câncer de estômago em ambos os sexos que foi observada é atribuída a uma redução nos carcinógenos alimentares desconhecidos. No entanto, entre 1990-1991 e 2004, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão em mulheres e câncer de fígado e dos ductos biliares intra-hepáticos em homens aumentaram substancialmente, compensando parte da melhora na sobrevida de outros tipos de câncer. De fato, embora os carcinomas da mama ocorram cerca de 2,5 vezes mais frequentemente do que os de pulmão nas mulheres, o câncer de pulmão hoje em dia provoca mais mortes em mulheres. O número de mortes devido ao câncer primário de fígado, que diminuiu entre 1930 e 1970, praticamente dobrou durante os últimos 40 anos. Presume-se que esse número aumente ainda mais nas próximas décadas, à medida que um grande número de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) comece a desenvolver o carcinoma hepatocelular.

Embora a raça não seja uma categoria biológica explícita, ela pode definir grupos de risco para certos cânceres. A disparidade nas taxas de mortalidade por câncer entre brancos e negros americanos persiste, mas os americanos com ascendência africana apresentaram o maior declínio na mortalidade por câncer na última década. Os hispânicos que moram nos Estados Unidos apresentam uma menor frequência dos tumores mais comuns observados na população branca não hispânica, mas possuem maior incidência de tumores de estômago, fígado, colo do útero e vesícula biliar, assim como de algumas leucemias.

Fatores Ambientais

Embora ambos os fatores genéticos e ambientais contribuam para o desenvolvimento do câncer, as influências ambientais parecem ser os fatores de risco dominante para a maioria dos tipos de câncer. Evidências que apoiam um papel central para os fatores ambientais podem ser encontradas na ampla variação geográfica que existe na incidência de formas específicas de câncer (Fig. 7-21). Por exemplo, o tumor mais comum em homens nos Estados Unidos e na maior parte dos países desenvolvidos é o câncer de próstata, mas em determinados países ou regiões (mais localizadas nos países em desenvolvimento), o câncer de fígado, estômago, esôfago, bexiga, pulmão, orofaringe e do sistema imune encabeçam o topo da lista. Da mesma forma, a incidência de câncer de mama é geralmente muito maior em mulheres nos países desenvolvidos do que em muitas partes dos países em desenvolvimento. Embora predisposições raciais não possam ser descartadas, acredita-se que as influências ambientais, algumas conhecidas e outras não, fundamentem a maioria dessas diferenças na incidência de câncer.

A. Variação mundial da incidência de câncer em homens

Câncer mais comum:
Próstata
Pulmão e brônquios
Estômago
Fígado
Cólon e reto
Sarcoma de Kaposi
Esôfago
Linfoma não Hodgkin
Bexiga
Cavidade oral
Sem dados

B. Incidência mundial de câncer de mama

Taxa por 100.000 habitantes:
≥ 72,3
50,3 - 72,2
36,3 - 50,2
25,9 - 36,2
17,2 - 25,8
≤ 17,1
Sem dados

FIGURA 7-21 Variação geográfica na incidência de câncer. **A,** Os cânceres mais comuns em homens por país. **B,** Variação na incidência de câncer de mama em mulheres por país. (Adaptado de Global Cancer Facts & Figures, 2nd ed. Atlanta, American Cancer Society, 2011.)

Entre os melhores fatores ambientais que afetam o risco de câncer estão os seguintes:

- **Agentes infecciosos**. Acredita-se que cerca de 15% de todos os cânceres no mundo sejam causados direta ou indiretamente por agentes infecciosos, com a carga de cânceres ligados a infecções sendo cerca de três vezes maior nos países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos. Por exemplo, o *vírus do papiloma humano* (HPV), um agente que é transmitido através do contato sexual, é responsável por uma grande maioria dos casos de carcinoma cervical e uma fração cada vez maior de câncer de cabeça e pescoço. Os agentes infecciosos específicos e seus cânceres associados serão discutidos mais adiante neste capítulo.
- **Tabagismo**. O tabagismo é indicado como o fator ambiental isolado mais importante que contribui para a morte prematura nos Estados Unidos. O fumo, principalmente de cigarros, tem sido apontado como causador das mortes por câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, pâncreas, bexiga e, mais significativamente, de cerca de 90% das mortes por câncer de pulmão (Cap. 9).
- **Consumo de álcool**. O abuso do álcool por si só aumenta o risco de carcinomas de orofaringe (excluindo os

lábios), laringe e esôfago e carcinoma hepatocelular (pelo desenvolvimento da cirrose). O álcool e o tabaco, juntos, aumentam de forma sinérgica o risco câncer nas vias aéreas superiores e no trato digestório.

- **Dieta**. Embora os fatores dietéticos precisos que afetam o risco de câncer continuem a ser uma questão de debate, uma ampla variação geográfica na incidência de carcinoma colorretal, carcinoma de próstata e câncer de mama é atribuída a diferenças na dieta.
- **Obesidade**. Considerando que existe uma epidemia de obesidade nos Estados Unidos que está se espalhando para outras partes do mundo (Cap. 9), é preocupante que o peso esteja fortemente associado ao risco de câncer. No geral, os indivíduos mais obesos na população norte-americana apresentam aumento de 52% (homens) e 62% (mulheres) nas taxas de mortalidade por câncer em relação aos seus colegas mais magros; como consequência aproximadamente 14% das mortes por câncer em homens e 20% em mulheres podem ser atribuídas à obesidade.
- **História reprodutiva**. Há fortes evidências de que a exposição acumulativa ao longo da vida à estimulação por estrogênio, especialmente se não houver oposição pela progesterona, aumenta o risco de câncer de mama e do endométrio, tecidos que são sensíveis a esses hormônios. De fato, acredita-se que algumas das diferenças na incidência de câncer de mama que são observadas em todo o mundo estejam relacionadas com os costumes culturais que afetam o momento e o número de gestações que uma mulher tem durante sua vida.
- **Carcinógenos ambientais**. O que não faltam são carcinógenos ambientais bem caracterizados: eles se escondem no meio ambiente, no local de trabalho (Tabela 7-3), em alimentos e em práticas pessoais. Os indivíduos podem ser expostos a fatores carcinogênicos quando estão em ambientes externos (p. ex., raios ultravioleta [UV], poluição atmosférica), água de poço (p. ex., o arsênico, especialmente em Bangladesh), certos medicamentos (p. ex., metotrexato), trabalho (p. ex., amianto), ou até mesmo enquanto descansam em casa (p. ex., carne grelhada, dieta rica em gordura, álcool).

Tabela 7-3

Cânceres Ocupacionais

Agentes ou Grupos de Agentes	Cânceres Humanos para os Quais Existam Provas Suficientes Disponíveis	Uso ou Ocorrência Típicos
Compostos de arsênio e arsênico	Carcinoma de pulmão, carcinoma de pele	Subproduto da fundição de metais; componente de ligas, dispositivos elétricos e semicondutores, medicamentos e herbicidas, fungicidas, e tanques de animais
Asbesto	Carcinoma do pulmão, esófago, gástrico e do cólon; mesotelioma	Anteriormente utilizado para muitas aplicações, devido à resistência ao fogo, calor e ao atrito; ainda encontrado em construções, bem como em têxteis resistentes ao fogo, materiais de fricção (ou seja, lonas de freio), papéis de contrapisos e telhados e ladrilhos
Benzeno	Leucemia mieloide aguda	Componente principal do óleo leve; apesar do risco conhecido, existem muitas aplicações em impressão e litografia, pintura, borracha, limpeza a seco, adesivos e revestimentos e detergentes; anteriormente utilizado amplamente como solvente e fumigante
Berílio e compostos do berílio	Carcinoma do pulmão	Combustível míssil e veículos espaciais; endurecedor para ligas de metais leves, particularmente em aplicações aeroespaciais e reatores nucleares
Cádmio e compostos do cádmio	Carcinoma da próstata	Usos incluem pigmentos amarelos e fósforos; encontrados em soldas; utilizado em baterias e como liga e em revestimentos e plaqueamentos metálicos
Compostos de crômio	Carcinoma de pulmão	Componentes de ligas de metais, tintas, pigmentos e conservantes
Compostos de Níquel	Carcinoma da orofaringe e do pulmão	Niquelagem; componente de ligas ferrosas, cerâmica e baterias; subproduto da soldagem a arco de aço inoxidável
Radônio e seus produtos de decaimento	Carcinoma do pulmão	A partir do decaimento de minerais contendo urânio; perigo potencialmente grave em pedreiras e minas subterrâneas
Cloreto de vinilo	Angiossarcoma hepático	Refrigerante; monômero para polímeros vinílicos; adesivo para plásticos; anteriormente era usado como propulsor de aerossol inerte em recipientes pressurizados

Modificado de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 1996;46:70.

Parece que quase tudo o que se faz para ganhar a vida ou por prazer é imoral, ilegal, engorda, ou até pior, é carcinogênico!

Idade

A idade tem uma influência importante na probabilidade de ser acometido por câncer. A maioria dos carcinomas ocorre nos anos mais tardios da vida (>55 anos). O câncer é a principal causa de morte entre as mulheres com idade entre 40 e 79 anos e entre os homens com idades entre 60 e 79 anos; o declínio em mortes após os 80 anos se deve ao menor número de indivíduos que atingem essa idade. A incidência crescente de câncer com a idade pode ser explicada pelo acúmulo de mutações somáticas associadas ao surgimento das neoplasias malignas (ver adiante). O declínio na imunocompetência, que acompanha o envelhecimento, também pode ser um fator.

Tragicamente, as crianças não são poupadas; o câncer é responsável por um pouco mais de 10% de todas as mortes em crianças menores do que 15 anos nos Estados Unidos, perdendo somente para os acidentes. Entretanto, os tipos de câncer que predominam em crianças são significativamente diferentes daqueles vistos em adultos. Os carcinomas, a categoria geral de tumores mais comum em adultos, são extraordinariamente raros entre as crianças. Por outro lado, a leucemia aguda e as diferentes neoplasias do sistema nervoso central são responsáveis por aproximadamente 6% das mortes por câncer na infância. As neoplasias comuns da lactância e da infância incluem os denominados tumores de células pequenas, redondas e azuis tais como o neuroblastoma, o tumor de Wilms, o retinoblastoma, as leucemias agudas e os rabdomiossarcomas. Eles serão discutidos no Capítulo 10 e ao longo deste texto.

Condições Predisponentes Adquiridas

Condições adquiridas que predispõem ao câncer podem ser divididas em inflamações crônicas, lesões precursoras e estados de imunodeficiência. Distúrbios inflamatórios crônicos e lesões precursoras abrangem um conjunto diversificado de condições que estão todas associadas ao aumento da replicação celular, que parece criar um solo "fértil" para o desenvolvimento de tumores malignos. De fato, repetidos ciclos de divisão celular podem ser necessários para a transformação neoplásica, na qual as células em proliferação são a que apresentam maior risco para acumular as lesões genéticas que levam à carcinogênese. Os tumores que surgem no contexto de inflamação crônica são principalmente carcinomas, mas também incluem mesotelioma e vários tipos de linfoma. Estados de imunodeficiência predispõem a cânceres induzidos por vírus. Cada uma destas condições predisponentes adquiridas é descrita a seguir.

As lesões precursoras podem ser definidas como as alterações morfológicas localizadas que estão associadas a um alto risco de câncer. Praticamente todas as lesões precursoras surgem em superfícies epiteliais e estão associadas a um risco aumentado de várias formas de carcinoma.

- ***Inflamação Crônica e Câncer***. A relação de causa e efeito entre a inflamação crônica e o câncer foi proposta pela primeira vez por Virchow em 1863, e hoje em dia se sabe que o risco de câncer é maior em indivíduos afetados por uma variedade de doenças inflamatórias crônicas, incluindo aqueles com etiologias infecciosas e não infecciosas (Tabela 7-4). Assim como acontece com qualquer causa de lesão tecidual, cada um destes distúrbios é acompanhado por uma proliferação compensatória de células que servem para reparar os danos. Em alguns casos, a inflamação crônica pode aumentar o grupo de células-tronco teciduais, que podem ser particularmente susceptíveis à transformação. Além disso, as células imunes ativadas produzem espécies reativas de oxigênio que são diretamente genotóxicas, bem como mediadores inflamatórios que podem promover localmente a sobrevida de células mesmo mediante danos genômicos. Lesões epiteliais crônicas muitas vezes levam à metaplasia, a substituição de um tipo celular por um segundo que seja mais capaz de sobreviver ao insulto em curso. Em curto prazo, essas alterações podem ser adaptativas; provavelmente o organismo sobreviverá e as células danificadas poderão ser reparadas ou eliminadas mais tarde. No entanto, ao longo de períodos mais longos de tempo (anos a décadas), tais alterações podem permitir que as células com mutações potencialmente oncogênicas sobrevivam, levando ao câncer. Seja qual for o mecanismo exato, o elo entre a inflamação crônica e o câncer possui implicações de ordem prática. Por exemplo, o diagnóstico e o tratamento eficaz da gastrite por *Helicobacter pylori* com antibióticos pode acabar com uma condição inflamatória crônica que poderia levar ao desenvolvimento de um câncer gástrico.

Tabela 7-4

Estados Inflamatórios Crônicos e Câncer

Condição Patológica	Neoplasias Associadas	Agente Etiológico
Asbestose, silicose	Mesotelioma, carcinoma de pulmão	Fibras de amianto, partículas de sílica
Doença intestinal inflamatória	Carcinoma colorretal	
Líquen escleroso	Carcinoma de células escamosas vulvares	
Pancreatite	Carcinoma pancreático	Alcoolismo, mutações da linha germinativa (p. ex., no gene tripsinogênio)
Colecistite crônica	Câncer de vesícula biliar	Ácidos biliares, bactérias, pedras da vesícula biliar
Esofagite de refluxo, esôfago de Barrett	Carcinoma esofágico	Ácido gástrico
Síndrome de Sjögren, tiroidite de Hashimoto	Linfoma MALT	
Opisthorchis, colangite	Colangiocarcinoma, carcinoma do cólon	Vermes do fígado (*Opisthorchis viverrini*)
Gastrite/úlceras	Adenocarcinoma gástrico, linfoma MALT	*Helicobacter pylori*
Hepatite	Carcinoma hepatocelular	Vírus da hepatite B e/ou C
Osteomielite	Carcinoma nos seios de drenagem	Infecção bacteriana
Cervicite crônica	Carcinoma cervical	Vírus do papiloma humano
Cistite crônica	Carcinoma da bexiga urinária	Esquistossomose

Adaptado de Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. Ann Rev Pathol Mech Dis 2006;1:119.

- ***Lesões precursoras e câncer***. Como já mencionado, o termo *lesão precursora* engloba várias entidades que estão associadas ao aumento do risco de câncer. Lesões precursoras não evoluem inevitavelmente para o câncer; no entanto, elas são importantes, pois, algumas lesões precursoras podem ser detectadas por procedimentos de triagem e tratadas, reduzindo assim o risco de desenvolvimento de câncer.

  Muitas lesões precursoras surgem no contexto da inflamação crônica e podem ser reconhecidas pela presença de metaplasia: exemplos incluem o *esôfago de Barrett* (metaplasia gástrica e colônica da mucosa esofágica no contexto de refluxo gástrico); *metaplasia escamosa* da mucosa brônquica (em resposta ao tabagismo) e da mucosa da bexiga (em resposta à infecção esquistossomose); e *metaplasia colônica* do estômago (no contexto de anemia perniciosa e gastrite atrófica crônica). Outras lesões precursoras são as hiperplasias não-inflamatórias. Uma das lesões precursoras mais comuns desse tipo é a *hiperplasia do endométrio*, que é causada pela estimulação estrogênica sustentada do endométrio. Outra lesão precursora relativamente frequente é a *leucoplasia*, um espessamento do epitélio escamoso que pode ocorrer na cavidade oral ou no pênis ou vulva e originar um carcinoma escamoso.

  O último grupo de lesões precursoras são as neoplasias benignas que apresentam risco de transformação maligna. O exemplo clássico de uma lesão precursora neoplásica é o *adenoma viloso* do cólon que, se não for tratado, leva ao câncer em cerca de 50% dos casos. Deve-se ressaltar, no entanto, que a maioria dos tumores benignos se transformam raramente (p. ex., leiomioma uterino, adenoma pleomórfico) e outros nem se transformam (p. ex., lipomas). A razão pela qual muitos tumores benignos apresentam um risco insignificante de transformação maligna é uma questão não resolvida; uma possibilidade é que os tumores benignos de alto risco para a transformação maligna possuem como propriedade uma instabilidade genômica que pode levar ao câncer (ver adiante), enquanto que os tumores verdadeiramente benignos não a possuem.
- ***Estados de imunodeficiência e câncer***. Os pacientes que são imunodeficientes, e em particular aqueles que têm déficits de imunidade de células T, apresentam um risco aumentado para cânceres, especialmente aqueles causados por vírus oncogênicos. Estes tumores associados a vírus incluem principalmente linfomas, mas também certos carcinomas e mesmo alguns sarcomas e proliferações semelhantes ao sarcoma. A relação complexa entre as infecções, a imunidade e o câncer é discutida mais adiante neste capítulo.

Predisposição Genética e Interações Entre Fatores Ambientais e Hereditários

Em algumas famílias o câncer é uma característica hereditária, geralmente devido a mutações germinativas em um gene supressor de tumor (ver adiante). O que então pode ser dito sobre a influência da hereditariedade em

neoplasias malignas esporádicas, que constituem cerca de 95% dos cânceres nos Estados Unidos? Enquanto a evidência sugere que esses cânceres sejam grande parte atribuídos a fatores ambientais ou condições predisponentes adquiridas, a falta do histórico familiar não exclui um componente hereditário. Geralmente é difícil descartar as contribuições hereditárias e não hereditárias, pois esses fatores frequentemente interagem entre si. A interação entre os fatores genéticos e não genéticos é particularmente complexa quando o desenvolvimento do tumor depende da ação de múltiplos genes contribuintes. Mesmo em tumores com um componente hereditário bem definido, o risco de desenvolvê-lo pode ser fortemente influenciado por fatores não genéticos. Por exemplo, o risco de câncer de mama em mulheres que herdam cópias mutadas de genes supressores de tumor BRCA1 ou BRCA2 (ver adiante) é quase três vezes maior para as mulheres nascidas depois de 1940 do que para as mulheres nascidas antes daquele ano, talvez por causa das mudanças na história reprodutiva. Além disso, fatores genéticos podem influenciar significativamente a probabilidade de desenvolver cânceres induzidos pelo meio ambiente. Variações hereditárias (polimorfismos) de enzimas que metabolizam pró-carcinógenos para suas formas carcinogênicas podem influenciar a suscetibilidade do câncer. De interesse, nesse aspecto, são os genes que codificam as enzimas do citocromo P-450. Como discutido adiante, um polimorfismo em um dos loci da P-450 confere uma susceptibilidade hereditária ao câncer de pulmão em fumantes de cigarro. É provável que sejam encontradas mais associações semelhantes a essa.

Conceitos-chave

Epidemiologia do Câncer

- A incidência de câncer varia de acordo com a geografia, idade, raça e histórico genético. Os cânceres são mais comuns em adultos com mais de 60 anos de idade, mas ele ocorre em adultos de todas as idades, bem como em crianças e bebês. Acredita-se que a variação geográfica resulta, principalmente, de diferentes exposições ambientais.
- Fatores ambientais importantes implicados na carcinogênese incluem agentes infecciosos, tabagismo, álcool, dieta, obesidade, história reprodutiva e exposição a carcinógenos ambientais.
- O risco de câncer aumenta por proliferações reparadoras causadas por inflamação crônica ou lesão tecidual, certas formas de hiperplasia, e imunodeficiência.
- As interações entre fatores ambientais e fatores genéticos podem ser importantes determinantes do risco de câncer.

Bases Moleculares do Câncer: Papel das Alterações Genéticas e Epigenéticas

As evidências para as origens genéticas do câncer têm sido acumuladas por várias décadas. No entanto, uma contabilidade total da extensão dessas anomalias genéticas só está vindo à tona agora graças aos avanços tecnológicos no sequenciamento de DNA e outros métodos que permitem a análise de todo o genoma das células cancerígenas. A complexidade desses dados é assustadora e as mensagens escondidas dentro deles ainda não foram totalmente decodificadas, mas certos "temas genômicos" que emergiram são provavelmente relevantes para todos os cânceres.

- **O dano genético não letal encontra-se no cerne da carcinogênese**. O dano inicial (ou mutação) pode ser causada por exposições ambientais, pode ser herdada na linhagem germinativa, ou pode ser espontânea e aleatória, caindo na categoria de "má sorte". O termo ambiental, utilizado neste contexto, refere-se a qualquer mutação adquirida causada por agentes exógenos, tais como os vírus ou produtos químicos ambientais, ou por produtos endógenos do metabolismo celular.
  - **Um tumor é formado pela expansão clonal de uma única célula precursora que sofreu dano genético (ou seja, os tumores são clonais)**. Alterações no DNA são hereditárias, sendo passadas para as células filhas e, portanto, todas as células dentro de um tumor individual partilham do mesmo conjunto de mutações que estavam presentes no momento da transformação. Essas mutações específicas do tumor são mais frequentemente identificadas por sequenciamento de DNA (p. ex., mutações pontuais) ou por análises cromossômicas (p. ex., translocações cromossômicas e alterações do número de cópias, discutidas mais adiante).
  - **Quatro classes de genes reguladores normais – os proto-oncogenes promotores do crescimento, os genes supressores do tumor que inibem o crescimento, os genes que regulam a morte celular programada (apoptose) e os genes envolvidos na reparo do DNA – são os principais alvos de mutações causadoras de câncer**. As mutações que ativam *proto-oncogenes* geralmente causam um aumento excessivo em uma das funções do produto genético codificado, ou, algumas vezes, confere uma função completamente nova para o produto genético afetado que é oncogênica. Como essas mutações causam um "ganho de função", elas podem transformar células apesar da presença de uma cópia normal do mesmo gene. Assim, no jargão genético, oncogenes são dominantes em relação a suas contrapartes normais. As *mutações que afetam os genes supressores de tumor* geralmente causam uma "perda de função" e, na maioria dos casos, ambos os alelos devem ser danificados antes que a transformação possa ocorrer. Assim, os genes supressores de tumor com mutação normalmente se comportam de uma forma recessiva. No entanto, existem exceções a essa regra; algumas vezes, a perda de um simples alelo de um gene supressor de tumor (um estado denominado *haploinsuficiência*) reduz a atividade da proteína codificada suficientemente para que os freios sobre a proliferação e sobrevida celular sejam liberados. Essa descoberta indica que duas "doses" do gene são essenciais para a função normal. *Genes reguladores de apoptose* podem adquirir anomalias que resultam em menos mortes e, portanto, maior sobrevida das células. Essas alterações incluem mutações de ganho de função em genes cujos produtos suprimem a apoptose e mutações de perda função em genes cujos produtos promovem a morte celular. Mutações de perda de função que afetam *genes de reparo* de DNA contribuem indiretamente para a carcinogênese, prejudicando a capacidade da célula de reconhecer e reparar danos genéticos não-letais em outros genes. Como resultado, as células afectadas adquirem mutações a uma taxa acelerada, um estado designado por um *fenótipo mutante* que é marcada pela *instabilidade genômica*.
  - **A carcinogênese resulta do acúmulo de mutações complementares de forma gradual ao longo do tempo** (Fig. 7-22).

FIGURA 7-22 Desenvolvimento de um câncer através da aquisição gradual de mutações complementares. A ordem na qual as várias mutações condutoras ocorrem em células precursoras iniciadas ainda não é conhecida, e pode variar de tumor para tumor. Leia o texto para obter maiores detalhes.

- **As neoplasias malignas possuem vários atributos fenotípicos referidos como *marcas registradas de***

câncer, como o crescimento excessivo, a invasividade local e a capacidade de formar metástases distantes, que resultam de alterações genômicas que alteram a expressão e função de genes fundamentais e que, portanto, lhes conferem um fenótipo maligno.

- **As mutações que contribuem para o desenvolvimento do fenótipo maligno são referidas como *mutações condutoras*.** A primeira mutação condutora que inicia uma célula no caminho para a malignidade é a *mutação iniciadora*, que é normalmente mantida em todas as células do câncer subsequente. No entanto, como nenhuma única mutação parece ser suficiente para a transformação, o desenvolvimento de um câncer requer que a célula "iniciada" adquira um número de mutações condutoras adicionais, cada uma das quais contribui também para o desenvolvimento do câncer. O tempo durante o qual isso ocorre é desconhecido na maioria dos tipos de câncer, mas parece ser demorado; mesmo em cânceres agressivos que clinicamente parecem surgir "do nada", como a leucemia linfoblástica aguda, células que carregam mutações iniciadoras podem ser encontradas em amostras de sangue colhidas até uma década antes do diagnóstico. A persistência das células iniciadas durante este longo pródromo pré-clínico é consistente com a ideia de que cânceres surgem de células com propriedades semelhantes às de células tronco, conhecidas como *células-tronco do câncer*, que têm uma capacidade de autorrenovação e persistência a longo prazo.
- **Mutações com perda de função em genes que mantêm a integridade genômica parecem ser um passo inicial comum no caminho para a malignidade, especialmente em tumores sólidos.** As mutações que levam à instabilidade genômica não só aumentam a probabilidade de adquirir mutações condutoras, como também aumentam consideravelmente a frequência de mutações que não possuem consequência fenotípica, conhecidas como *mutações passageiras*, que são bem mais comuns do que as mutações condutoras. Como resultado, no momento em que uma célula adquire todas as mutações condutores necessárias para o comportamento maligno, ela pode já possuir centenas ou mesmo milhares de mutações adquiridas.

Uma vez estabelecidos, tumores evoluem geneticamente durante seu crescimento e progressão sob a pressão de seleção darwiniana (sobrevivência do mais apto). Logo no início, todas as células em um tumor são geneticamente idênticas, sendo a progênie de uma única célula basal transformada. No entanto, no momento em que um tumor atrai atenção clínica (geralmente quando atinge uma massa de cerca de 1 g, ou cerca de 109 células), ele passou por um mínimo de 30 duplicações celulares. Este número é provavelmente uma subestimação substancial, pois alguma fração de células em praticamente todos os tumores morrem por apoptose, e, algumas vezes, tais células são numerosas. Durante este processo, há uma competição entre as células tumorais para o acesso a nutrientes e nichos microambientais, e subclones com capacidade para cobrir seus antecessores tendem a "ganhar" este concurso darwiniano e dominar a massa tumoral,sendo substituído apenas por outro subclone maligno. Esta tendência perniciosa de tumores se tornarem mais agressivos ao longo do tempo é referida como a *progressão tumoral*. Como resultado, mesmo que os tumores malignos sejam clonais por origem, no momento em que se tornam clinicamente evidentes suas células constituintes são muitas vezes extremamente heterogêneas geneticamente, especialmente em tumores com um fenótipo mutador (Fig. 7-22).

Um estudante cético poderia perguntar: "Como é que sabemos que subclones geneticamente distintos realmente existem em qualquer tipo de câncer em particular?" Dados de suporte estão emergindo a partir de estudos de cânceres sólidos, tais como o carcinoma de células renais, em que múltiplas regiões de vários tumores primários e diferentes depósitos metastáticos foram submetidos à extenso sequenciamento do DNA (Fig. 7-23). Como previsto, foram identificados dois tipos de mutações nesses estudos: (1) as mutações que estavam presentes em todos os locais de tumor testados, que estavam presumivelmente presentes na célula inicial no momento da transformação, e (2) as mutações que eram únicas para um subconjunto de locais de tumor, as quais foram provavelmente adquiridas após a transformação durante o crescimento e disseminação do tumor. Este segundo tipo de mutação pode ser utilizado para criar "árvores genealógicas" do tumor mostrando as relações genéticas dos vários subclones. Notavelmente, subclones dentro de tumores parecem divergir geneticamente de uma forma que é bastante similar à maneira na qual acredita-se que as novas espécies emerjam em ecossistemas complexos; um exemplo fundamental destas últimas são os tentilhões das Ilhas Galápagos que inspiraram Darwin, em parte, a propor a evolução como a origem das espécies. No caso das espécies, essa divergência genética ocorre ao longo de um período de muitos milênios, enquanto que em tumores os subclones podem surgir e divergirem em uma escala de tempo de anos, meses ou mesmo semanas.

FIGURA 7-23 Evolução do tumor. Evolução de um carcinoma de células renais (painel à esquerda) e os tentilhões de Darwin *(painel à direita)*. A árvore evolutiva do carcinoma de células renais baseia-se em comparações genéticas extraídas a partir do sequenciamento de DNA obtido em diferentes locais do tumor; a árvore evolutiva do tentilhão foi presumida por Darwin com base em comparações morfológicas de diferentes espécies de tentilhões nas Ilhas Galápagos. (*Painel à direita*, de Notebook B: Transmutation of Species, Charles Darwin, 1837, p.26.)

A seleção das células mais aptas pode explicar não só a história natural do câncer, como também as mudanças no comportamento do tumor após a terapia. Uma das pressões seletivas mais profundas que as células cancerígenas enfrentam é a quimioterapia ou radioterapia eficaz realizada pelos médicos. Os tumores que retornam após a terapia quase sempre são considerados resistentes se o mesmo tratamento for realizado novamente, presumivelmente porque a terapia seleciona subclones preexistentes que, por acaso, possuem um genótipo que lhes permite sobreviver.

É cada vez mais evidente que, além de mutações de DNA, as aberrações epigenéticas também contribuem para as propriedades malignas das células cancerígenas. As modificações epigenéticas incluem a metilação do DNA, o que tende silenciar a expressão gênica, e modificações de histonas, as proteínas que agrupam o DNA na cromatina, o que, dependendo da sua natureza, podem aumentar ou diminuir a expressão gênica. Juntos, a *metilação* do DNA e as *modificações das histonas* ditam quais genes são expressos, e por sua vez determinam o comprometimento com a linhagem e o estado de diferenciação tanto das células normais como das neoplásicas. As modificações epigenéticas são geralmente repassadas fielmente para as células filhas, mas de vez em quando (assim como com as mutações do DNA) podem ocorrer alterações que resultam em mudanças na expressão gênica. A metilação aberrante do DNA em células cancerígenas é responsável pelo silenciamento de alguns genes supressores de tumor, enquanto modificações das histonas tumor-específicas podem ter efeitos de longo alcance mais amplos na expressão gênica das células cancerígenas (ver mais adiante). O aumento da consciência do papel das alterações epigenéticas no câncer revelou um novo caminho a seguir para o seu tratamento; ao contrário das mutações no DNA, as alterações epigenéticas são potencialmente reversíveis por medicamentos que inibem o DNA ou fatores de modificação de histonas. Desse modo, há um interesse considerável no tratamento de cânceres com medicamentos que corrigem anomalias epigenéticas em células cancerígenas, com alguns resultados iniciais encorajadores.

Voltaremos a esses temas ao longo das discussões subsequentes, que abordam as propriedades celulares e moleculares que fundamentam o comportamento maligno das células cancerígenas.

Marcas Celulares e Moleculares do Câncer

Ao longo das últimas décadas, centenas de genes mutados em câncer foram descobertos. É tradição descrever as consequências funcionais dessas alterações em um gene de cada vez. No entanto, a tempestade de genes mutados que surgiram a partir do sequenciamento de genomas do câncer tem coberto o cenário e revelado as limitações ao tentar entender as propriedades fundamentais do câncer gene por gene. Por exemplo, estima-se que a compilação

de um catálogo razoavelmente completo das principais alterações genéticas no carcinoma da mama exigirá todo o sequenciamento genômico de milhares de tumores e conduzirá à identificação de dezenas a centenas de mutações condutoras distintas, e isto é apenas um entre cem tipos diferentes de câncer, alguns dos quais são substancialmente mais complexos geneticamente do que o carcinoma da mama.

Uma maneira muito mais tratável e conceitualmente satisfatória de pensar sobre a biologia do câncer é considerar as características fenotípicas comuns que são transmitidas para as células cancerígenas por suas diversas alterações genéticas e epigenéticas. Parece que **todos os cânceres exibem oito alterações fundamentais na fisiologia celular, que são consideradas as marcas registradas do câncer**. Essas alterações estão ilustradas na Figura 7-24 e consistem no seguinte:

FIGURA 7-24 Marcas registradas do câncer. (Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646.)

- **Autossuficiência nos sinais de crescimento**: Os tumores apresentam a capacidade de proliferação sem estímulos externos, em geral como consequência da ativação de oncogenes.
- **lnsensibilidade aos sinais inibidores do crescimento**: Os tumores podem não responder a moléculas que inibem a proliferação de células normais, devido à inativação de genes supressores de tumores que codificam componentes dessas vias inibitórias de crescimento.
- **Metabolismo celular alterado**. As células tumorais são submetidas a uma mudança metabólica para a glicólise aeróbica (chamada de *efeito Warburg*), que permite a síntese de macromoléculas e organelas que são necessárias para o crescimento celular rápido.
- **Evasão da apoptose**: Os tumores são resistentes à morte celular programada.
- **Potencial de replicação ilimitado (imortalidade)**: Os tumores possuem capacidade proliferativa irrestrita, uma propriedade similar às células-tronco que permite que as células tumorais evitem a senescência celular e a catástrofe mitótica.
- **Angiogênese mantida**: As células tumorais, assim como as células normais, não são capazes de crescer sem um suprimento vascular para trazer nutrientes e oxigênio e remover os produtos do catabolismo. Portanto, os tumores devem induzir a angiogênese.
- **Capacidade de invadir e metastatizar**: As metástases tumorais são a causa da grande maioria das mortes por câncer e surgem da inter-relação de processos que são intrínsecos às células tumorais e sinais que são iniciados pelo ambiente tecidual.

- **Capacidade de evadir da resposta imune do hospedeiro**. Você deve se lembrar que as células do sistema imune inato e adaptativo podem reconhecer e eliminar células que apresentam antígenos anormais (p. ex., uma oncoproteína com mutação). As células cancerígenas exibem inúmeras alterações que lhes permitem evadir a resposta imune do hospedeiro.

A aquisição das alterações genéticas e epigenéticas que conferem essas marcas pode ser acelerada pela **instabilidade genômica** e pela **inflamação promotora do câncer**. Essas são características consideradas capacitoras pois promovem a transformação celular e a progressão subsequente do tumor.

Nas seções seguintes, cada uma das marcas e características capacitoras das células cancerígenas são discutidas, com foco nos genes contribuidores e vias celulares mais importantes. A discussão da fisiopatologia do câncer termina com uma análise dos papéis que as alterações epigenéticas e os RNAs não codificantes desempenham na doença.

Autossuficiência nos Sinais de Crescimento: Oncogenes

Os genes que promovem o crescimento celular autônomo nas células cancerígenas são chamados de *oncogenes*, e suas contrapartes celulares não mutadas são chamadas de *proto-oncogenes*. **Os oncogenes são criados por mutações nos proto-oncogenes e codificam proteínas chamadas de oncoproteínas que possuem a capacidade de promover o crescimento celular na ausência de sinais promotores de crescimento normais**. As *oncoproteínas* lembram os produtos normais de proto-oncogenes, mas carregam mutações que muitas vezes inativam elementos reguladores internos; consequentemente, a sua atividade nas células não depende de sinais externos. Deste modo, as células que expressam oncoproteínas são liberadas dos pontos de verificação e controles normais que limitam o crescimento, e como resultado, proliferam excessivamente.

Para ajudar na compreensão da natureza e das funções das oncoproteínas e do seu papel no câncer, é necessário descrever brevemente como as células normais respondem aos fatores de crescimento. Sob condições fisiológicas, as vias de sinalização do fator de crescimento podem ser explicadas nos seguintes passos:

- A ligação de um fator de crescimento ao seu receptor específico.
- Ativação transitória e limitada do receptor do fator de crescimento, que, por sua vez, ativa a várias proteínas de transdução de sinal citoplasmáticas.
- Transmissão do sinal transduzido para o núcleo através de proteínas efetoras citoplasmáticas adicionais e segundos mensageiros, ou por uma cascata de moléculas transdutoras de sinal.
- Indução e ativação dos fatores nucleares reguladores que iniciam a transcrição do DNA.
- Expressão de fatores que promovem a entrada e progressão da célula no ciclo celular, resultando, finalmente, na divisão celular.
- Em paralelo, alterações na expressão de outros genes que suportam a sobrevivência celular e alterações metabólicas que são necessárias para o crescimento ideal.

Aberrações em múltiplas vias de sinalização foram identificadas em vários tumores; muitos componentes destas vias atuam como oncoproteínas quando sofrem mutação (Tabela 7-5). Por outro lado, uma série de supressores de tumor atuam através da inibição de um ou mais componentes dessas vias (ver adiante). No Capítulo 1, as principais vias de sinalização que regulam o comportamento celular são discutidas, incluindo a via do receptor tirosina ccinase, a via do receptor acoplado à proteína G, a via JAK/STAT, a via da WNT, a via de Notch, a via Hedgehog, a via TGFβ/SMAD, e a via NF-κB. Anomalias em todas essas vias estão implicadas no desenvolvimento e progressão de vários cânceres. Esse capítulo é focado na via do receptor tirosina cinase, pois esta parece ser a via oncogênica que mais sofre mutação em neoplasias humanas. Mutações oncogênicas envolvendo outras vias de sinalização também são mencionadas, pois muitas delas exemplificam certos conceitos fundamentais subjacentes aos fenótipos de câncer e algumas são alvos de terapias eficazes.

Tabela 7-5

Oncogenes Selecionados, Seus Modos de ativação e Tumores Humanos

Categoria	Proto-oncogene	Modo de Ativação no Tumor	Tumor Humano Associado
Fatores de Crescimento			
Cadeia de PDGF-β	*PDGFB*	Superexpressão	Astrocitoma
Fatores de crescimento de fibroblastos	*HST1*	Superexpressão	Osteossarcoma
	FGF3	Amplificação	Câncer de estômago
			Câncer de bexiga
			Câncer de mama
			Melanoma
TGF-α	*TGFA*	Superexpressão	Astrocitomas
HGF	*HGF*	Superexpressão	Carcinomas hepatocelulares
			Câncer de tireoide
Receptores de Fator de Crescimento			
Família do receptor EGF	*ERBB1 (EGFR)*	Mutação	Adenocarcinoma do pulmão
	ERBB2 (HER)	Amplificação	Carcinoma de mama
Tirosina cinase 3 semelhante à FMS	*FLT3*	Mutação pontual	Leucemia
Receptor para fatores neurotróficos	*RET*	Mutação pontual	Múltipla neoplasia endócrina 2A e B, carcinomas da tireoide medulares familiares
Receptor de PDGF	*PDGFRB*	Superexpressão, translocação	Gliomas, leucemias
Receptor para ligante de KIT	*KIT*	Mutação pontual	Tumores estromáticos gastrointestinais, seminomas, leucemias
Receptor de ALK	*ALK*	Translocação, formação de gene de fusão	Adenocarcinoma de pulmão, certos linfomas
		Mutação pontual	Neuroblastoma
Proteínas Envolvidas na Transdução de Sinal			
Proteínas (G) de ligação ao GTP	*KRAS*	Mutação pontual	Tumores de cólon, pulmão e pâncreas
	HRAS	Mutação pontual	Tumores de bexiga e rim
	NRAS	Mutação pontual	Melanomas, neoplasias hematológicas
	GNAQ	Mutação pontual	Melanoma uveal
	GNAS	Mutação pontual	Adenoma hipofisário, outros tumores endócrinos
Tirosina cinase não receptora	*ABL*	Translocação	Leucemia mieloide crônica
		Mutação pontual	Leucemia linfoblástica aguda
Transdução de sinal de RAS	*BRAF*	Mutação pontual	Translocação
Transdução de sinal de Notch	*NOTCH1*	Mutação pontual, Translocação	Leucemias, linfomas, carcinoma de mama
Rearranjos do gene			
Transdução de sinal de JAK/STAT	*JAK2*	Translocação	Distúrbios mieloproliferativos
			Leucemia linfoblástica aguda
Tirosina cinase não receptora	*ABL*	Translocação	Leucemia mieloide crônica
		Mutação pontual	Leucemia linfoblástica aguda
Transdução de sinal de RAS	*BRAF*	Mutação pontual, Translocação	Melanomas, leucemias, carcinoma do cólon, outros
Transdução de sinal de Notch	*NOTCH1*	Mutação pontual, Translocação	Leucemias, linfomas, carcinoma de mama
		Rearranjos do gene	
Transdução de sinal de JAK/STAT	*JAK2*	Translocação	Distúrbios mieloproliferativos
Proteínas Regulatórias Nucleares			
Ativadores transcricionais	*MYC*	Translocação	Linfoma de Burkitt
	NMYC	Amplificação	Neuroblastoma
Reguladores de Ciclo Celular			
Ciclinas	*CCND1* (Ciclina D1)	Translocação	Linfoma de células do manto, mieloma múltiplo
		Amplificação	Cânceres esofágicos e da mama
Cinase dependente da ciclina 4	*CDK4*	Amplificação para mutação pontual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

Tradicionalmente, as oncoproteínas são comparadas a aceleradores que precipitam a replicação de células e seu DNA; por outro lado, supressores tumorais são vistos como freios que retardam ou interrompem esse processo. Essa visão tem o seu mérito e vamos segui-la em nossa descrição inicial das atividades de oncogenes e supressores de tumor. No entanto, a proliferação celularrequer não só a replicação de DNA, como também a biossíntese suficiente de membrana, proteínas e várias macromoléculas e organelas para permitir que uma célula “mãe” divida e produza duas células filhas completas. As vias de crescimento celular implicadas na oncogênese também iniciam sinais que promovem e coordenam a biossíntese de todos esses componentes celulares (ver adiante). Essa percepção levou à ideia de que pode ser possível atingir vários aspectos da sinalização do “pró-crescimento” oncogênico para a vantagem terapêutica, incluindo o metabolismo celular alterado, que é característico das células cancerígenas.

Com base neste quadro, discutiremos a seguir os mecanismos pelos quais as células cancerígenas adquirem autossuficiência em sinais de crescimento.

Proto-oncogenes, Oncogenes e Oncoproteínas

Os proto-oncogenes podem ter múltiplas funções, mas todas elas participam em algum nível nas vias de sinalização que levam à proliferação. Portanto, os proto-oncogenes de pró-crescimento podem codificar fatores de crescimento, receptores do fator de crescimento, transdutores de sinal, fatores de transcrição ou componentes do ciclo celular. Os oncogenes correspondentes geralmente codificam oncoproteínas que servem funções semelhantes às suas contrapartes normais, com a importante diferença de que elas normalmente são constitutivamente ativas. **Como resultado desta atividade constitutiva, as oncoproteínas de pró-crescimento favorecem células com a autossuficiência em crescimento.**

Seguem-se duas questões: (1) quais são as funções das oncoproteínas pró-crescimento e (2) como é que os proto- oncogenes normalmente “civilizados” se transformam em “inimigos internos?” A discussão que se segue utiliza como exemplos receptores tirosina cinases e componentes de sinalização a jusante. A sinalização do receptor tirosina cinase é complexa e possui inúmeros pontos de ramificação importantes e nós de sinalização. Entre esses, a seleção darwiniana escolhe os fatores que têm o maior impacto sobre o fenótipo maligno. Com base nessa lógica, o transdutor de sinal RAS, que opera imediatamente a jusante do receptor da tirosina cinase, dois “braços” de sinalização que estão a jusante do RAS, a via da proteína cinase (MAPK) ativada por mitógeno e a via fosfoinositol-3-cinase (PI3K)/AKT, parecem ser particularmente importantes na promoção do crescimento das células cancerígenas (Fig. 7-25). A maioria (e possivelmente todos) os cânceres humanos possuem defeitos moleculares que afetam um ou mais componentes dessas vias; os exemplos estão destacados na Figura 7-25 e são discutidos mais detalhadamente a seguir.

Fator de crescimento
Receptor do fator de crescimento
Âncora farnesil na membrana
RAS inativo
Ativação
RAS ativo
Proteína de ligação
Ativa
GDP
GTP
Inativação por hidrólise de GTP
GAP
ativo RAS
PTEN
RAF
PI3K
Akt
mTOR
MAPK
Metabolismo do pró-crescimento
MYC
Aumento da síntese de proteínas
Ativação da transcrição
Ciclina D
Progressão do ciclo celular
CRESCIMENTO CELULAR

FIGURA 7-25 Vias de sinalização de fator de crescimento no câncer. Receptores de fator de crescimento, RAS, PI3K, MYC e ciclinas D são oncoproteínas que são ativadas por mutações em vários tipos de câncer. As GAPs freiam a ativação da RAS, e a PTEN realiza a mesma função para a PI3K.

Fatores de Crescimento

As células normais requerem uma estimulação pelos fatores de crescimento para proliferarem. A maioria dos fatores de crescimento solúveis são produzidos por um tipo celular e agem em uma célula adjacente para estimular a proliferação (ação parácrina). Contudo, muitas células cancerígenas adquirem a habilidade de sintetizar os mesmos fatores de crescimento a que são responsivas, criando uma alça autócrina. Por exemplo, muitos tumores cerebrais chamados *glioblastomas* expressam o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e tirosinas cinases receptoras do PDGF, enquanto muitos sarcomas superexpressam tanto o fator de

transformação α (TGF-α) quanto seu receptor cognato, o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), outro membro da família de receptores tirosina cinase. Nos tumores em que uma alça autócrina é um elemento patogênico importante, o próprio gene do fator de crescimento normalmente não é alterado nem sofre mutação. O mais comum é que os sinais transduzidos por outras oncoproteínas causem superexpressão e secreção aumentada de fatores de crescimento, desse modo inciando e amplificando a alça autócrina.

Receptores de Fator de Crescimento

Um grande número de oncogenes codificam receptores de fatores de crescimento, dos quais os receptores tirosina cinases indiscutivelmente são as mais importantes no câncer. Devemos lembrar que os receptores tirosina cinases são proteínas transmembranares com um domínio de ligação do ligante extracelular e um domínio citoplasmático de tirosina cinase (Cap. 1). Normalmente, a atividade de cinase do receptor é ativada transitoriamente pela ligação de um fator de crescimento específico para o domínio extracelular, um evento que induz uma rápida mudança na conformação do receptor para um estado ativo dimérico. O receptor ativado então autofosforila os resíduos de tirosina na sua própria cauda intracelular, e esses resíduos modificados servem como locais para o recrutamento de uma série de moléculas de sinalização, incluindo a RAS e a PI3K, que já foram descritas como peças fundamentais na sinalização dos receptores tirosina cinase. As versões oncogênicas destes receptores estão associadas com mutações que conduzem à atividade constitutiva de tirosina cinase independente de fator de crescimento. Assim, os receptores mutantes liberam sinais mitogênicos contínuos para a célula, mesmo na ausência do fator de crescimento no ambiente.

Os receptores tirosina cinases podem ser ativados constitutivamente nos tumores por múltiplos mecanismos, incluindo mutações pontuais, rearranjos gênicos e amplificações gênicas. Algumas das mutações oncogênicas melhor caracterizadas envolvendo receptores de fatores de crescimento estão listadas na Tabela 7-5. Seguem abaixo exemplos marcantes da sua importância clínica:

- O **ERBB1** codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que é acometido por mutações pontuais em determinados cânceres. Várias mutações pontuais diferentes de ERBB1 encontradas em um subconjunto de adenocarcinomas do pulmão são de grande importância clínica. Essas mutações resultam na ativação constitutiva da tirosina ccinase do EGFR.
- O **ERBB2** codifica um membro diferente da família de receptores tirosina cinase, o HER2. Em vez de ser ativado por mutações pontuais, o gene ERBB2 é amplificado em certos carcinomas da mama, levando à superexpressão do receptor HER2 e atividade constitutiva da tirosina cinase.
- **Rearranjos gênicos** ativam outros receptores tirosina cinases, como ocinase ALK. Por exemplo, uma deleção no cromossomo 5 funde parte do gene ALK com a parte de um outro gene chamado EML4 em um subconjunto de adenocarcinomas do pulmão. O gene de fusão resultante EML4-ALK codifica uma proteína quimérica EML4-ALK, novamente com atividade constitutiva de tirosina ccinase.

O papel de cada uma das mutações descritas anteriormente na promoção do crescimento e sobrevida das células tumorais foram comprovados em grande parte pela resposta dos tumores que carregam essas mutações para os agentes terapêuticos que especificamente inibem e se ligam a esses receptores tirosina cinases que sofreram mutação. Por exemplo, os cânceres da mama com amplificação do ERBB2 e superexpressão do HER2 em geral respondem ao tratamento com anticorpos ou medicamentos que bloqueiam a atividade do HER2. Esses inibidores não só provocam a interrupção do crescimento do tumor, mas também induzem a apoptose e a regressão do tumor, o que reflete a capacidade de sinalização do receptor tirosina cinase para aumentar a sobrevida da célula, bem como a proliferação. Inibidores de EGFR e ALK produzem respostas terapêuticas semelhantes em pacientes com adenocarcinoma pulmonar que carragammutações do ERBB1 ou genes de fusão do EML4-ALK, respectivamente.

Infelizmente, nenhuma dessas terapias direcionadas curam o câncer de pulmão avançado. Em pacientes tratados, observou-se que os tumores adquirem mutações de ativação em alguma outra molécula de sinalização, na maioria das vezes em outra tirosina cinase, o que evita os efeitos do medicamento, resultando na resistência à terapia direcionada. Por exemplo, os cânceres de pulmão que desenvolvem resistência aos inibidores de EGFR, muitas vezes apresentam amplificações em um gene chamado MET, que codifica cinase. Outro receptor tirosina cinase. Essa experiência destaca um dos problemas clínicos mais assustadores no tratamento de cânceres avançados: a presença de subclones dentro da população de células tumorais geneticamente heterogêneas que são resistentes a terapias direcionadas.

Componentes à jusante da via de sinalização da tirosina cinase receptora

Como mencionado, a ativação de receptores tirosina cinasecinase estimula a RAS e dois grandes "braços" de sinalização à jusante, a cascata MAPK e a via PI3K/AKT. Em linha com a importância destas vias na mediação do crescimento celular, a RAS, PI3K, e outros componentes destes caminhos são frequentemente acometidos por mutações de ganho de função em diferentes tipos de câncer. É válido observar que, quando as mutações de RAS estão presentes em um tumor, as mutações de ativação dos receptores tirosina cinasecinase estão quase sempre ausentes, pelo menos dentro do clone tumoral dominante, o que permite que tais tumores de RAS ativada possam substituir completamente a atividade de tirosina cinase. Assim, adenocarcinomas pulmonares caem em subtipos moleculares mutuamente exclusivos que estão associados a mutações que envolvem RAS ou vários genes de tirosinas cinases, uma percepção que tem importantes implicações para terapias direcionadas neste tipo de câncer.

Mutações de RAS

As mutações pontuais dos genes da família da RAS são o tipo mais comum de anomalia isolada envolvendo proto-oncogenes em tumores humanos. Os genes RAS, dos quais há três em humanos (HRAS, KRAS e NRAS), foram descobertos inicialmente nos retrovírus transformantes. Aproximadamente 15% a 20% de todos os tumores humanos expressam versões com mutação das proteínas RAS, mas em alguns tipos de câncer a frequência de mutações de RAS é muito maior. Por exemplo, 90% dos adenocarcinomas e colangiocarcinomas pancreáticos contêm uma mutação pontual na RAS, assim como ocorre com cerca de 50% dos cânceres de cólon, de endométrio e da tireoide e com cerca de 30% dos adenocarcinomas pulmonares e das leucemias mieloides. As mutações na RAS não são tão prevalentes em outros tipos de câncer, porém, na maioria das vezes, são detectadas em baixas frequências.

É importante lembrar que as proteínas RAS são membros de uma família de pequenas proteínas G associadas a membranas que ligam nucleotídeos de guanosina (trifosfato de guanosina [GTP] e difosfato de guanosina [GDP]), de maneira similar às proteínas G maiores trimoleculares. Elas normalmente alternam continuamente entre um estado ativado de transmissão de sinal no qual são ligadas ao GTP e um estado de repouso no qual são ligadas ao GDP. A estimulação dos receptores de tirosina cinases por fatores de crescimento conduz à troca de GDP por GTP e subsequentes alterações conformacionais que geram RAS ativa, que, por sua vez, estimula os braços MAPK e PI3K/AKT da via de sinalização do receptor da tirosina cinase. Essas cinases à jusante fosforilam e ativam inúmeros efetores citoplasmáticos, bem como vários fatores de transcrição que ligam genes que suportam o rápido crescimento celular. A ativação da RAS é transitória, pois a RAS possui uma atividade de GTPase intrínseca que é acelerada por *proteínas de ativação de GTPase* (BPA), que se ligam à RAS ativa e aumentam sua atividade de GTPase por mais de 1.000 vezes, terminando assim a transdução de sinal. Deste modo, as GAPs evitam a atividade de RAS descontrolada.

Várias mutações pontuais de RAS distintas foram identificadas em células cancerígenas que reduzem significativamente a atividade de GTPase da proteína RAS. Como resultado, essas formas com mutação da RAS são presas na forma ligada à GTP ativada e a célula recebe continuamente sinais de pró-crescimento. Decorre deste cenário que as consequências das mutações de ganho de função em proteínas RAS devem ser imitadas por mutações de perda de função em GAPs que normalmente restringem a atividade da RAS. De fato, as mutações incapacitantes da neurofibromina 1, uma GAP codificada pelo gene *NF1*, estão associadas à síndrome neoplásica *hereditária familiar* da *neurofibromatose tipo 1* (Cap. 25). O NF1 é, portanto, um exemplo de gene supressor de tumor que atua através da regulação negativa da sinalização da RAS.

Mutações Oncogênicas do BRAF e da PI3K

Além da RAS, outros fatores à jusante na via de sinalização dos receptores tirosina cinase estão frequentemente envolvidos pelas mutações de ganho de função em vários cânceres.

- **As mutações no gene BRAF**, um membro da família da RAF, têm sido detectadas em quase 100% das leucemias de células pilosas, mais de 60% dos melanomas, 80% dos nevos benignos e uma percentagem menor de uma grande variedade de outras neoplasias, incluindo carcinomas do cólon e tumores de células dendríticas. A BRAF é uma proteína cinase serina/treonina que se aloja no topo de uma cascata de outras cinases serina/treonina da família do MAPK. Assim como as mutações ativadoras de RAS, as mutações ativadoras de BRAF estimulam cada uma dessas cinases à jusante e, finalmente, ativam os fatores de transcrição. As

mutações em outros membros da família MAPK à jusante do BRAF são incomuns no câncer, sugerindo que apenas mutações que afetam fatores próximos ao topo da cascata RAS/MAPK produzem sinais pró-crescimento significativos na maioria dos tipos celulares.

- **Mutações da família de proteínas PI3K** também são muito comuns em certos tipos de câncer. O PI3K é um heterodímero composto por uma subunidade reguladora e uma subunidade catalítica, das quais existem várias isoformas tecido-específicas. Sob circunstâncias normais, o PI3K é recrutado por ativação de receptor tirosina cinase para complexos de proteínas de sinalização associados à membrana plasmática. Assim como o BRAF, ele ativa uma cascata de serina/treonina cinases, incluindo o AKT, que é um nodo de sinalização fundamental. O AKT tem muitos substratos, vários dos quais são particularmente importantes. O mTOR, um sensor de nível de nutrientes celular, é ativado pelo AKT, que por sua vez estimula a síntese de proteínas e lipídios. A BAD é uma proteína pro-apoptótica que é inativada pelo AKT, um efeito que aumenta a sobrevida celular. Da mesma forma, os fatores de transcrição FOXO ativam genes que promovem a apoptose, sendo regulados negativamente pela fosforilação de AKT. Como a RAS, o PI3K é regulado negativamente por um importante fator de "frenagem" chamado PTEN. Alterações em praticamente todos os componentes da via PI3K/AKT têm sido encontradas em vários cânceres, mas, assim como a via RAS/MAPK, os fatores que estão no topo da via, o PI3K e seu antagonista, o PTEN, frequentemente sofrem mutações. As mutações de PI3K afetam as subunidades catalíticas e geralmente resultam em um aumento na atividade enzimática. Por exemplo, cerca de 30% dos carcinomas da mama possuem mutações de ganho de função envolvendo a isoforma [alfa] da subunidade catalítica do PI3K. Como seria de se esperar, o PTEN é um gene supressor de tumor cuja função é perdida através de mutação ou silenciamento epigenético em muitos tipos de câncer, especialmente carcinomas do endométrio (Cap. 21).

Como as proteínas RAS frequentemente sofrem mutações nos tumores humanos, muitos esforços têm sido realizados para desenvolver terapias direcionadas específicas para essas proteínas. Infelizmente, até agora nenhuma das estratégias concebidas para atingir a RAS foi bem-sucedida, em parte devido aos caprichos da estrutura da proteína RAS e o seu modo de sinalização que a torna uma proteína particularmente difícil para inibir com medicamentos. Em contraste, o tratamento de pacientes com melanomas avançados que possuem mutações de ativação de BRAF com inibidores específicos tem produzido respostas clínicas impressionantes. Essas respostas estão estritamente restritas a tumores com mutações de BRAF, uma vez que melanomas morfologicamente idênticos sem mutações de BRAF nunca respondem a inibidores de BRAF. Esse fenômeno, denominado de vício ao oncogene (ver adiante), destaca a necessidade de análise molecular para orientar a terapia adequada. Vários medicamentos que inibem as várias isoformas de PI3K também têm sido desenvolvidos e estão agora sendo testados na clínica.

Alterações nas Tirosina cinases não Receptoras

As mutações que conferem atividade oncogênica ocorrem em várias tirosina cinases não receptoras que normalmente estão localizadas no citoplasma ou no núcleo. Em vários casos, as mutações se dão na forma de translocações cromossômicas ou rearranjos que criam genes de fusão que codificam tirosina cinases constitutivamente ativas. Apesar da sua localização não membranar, a maioria destas oncoproteínas também ativam as mesmas vias de sinalização que os receptores tirosina ccinases. Um importante exemplo desse mecanismo oncogênico envolve a tirosina cinase ABL. Na *leucemia mieloide crônica* (LMC) e em algumas *leucemias linfoblásticas agudas*, o gene ABL é translocado de seu sítio normal no cromossomo 9 para o cromossomo 22 (Fig. 7-26), onde ele se fusiona com o gene BCR (veja a discussão das translocações cromossômicas a seguir, neste capítulo). O gene quimérico resultante codifica uma *tirosina cinase* BCR-ABL oncogênica, constitutivamente ativa. A contribuição mais importante da porção BCR é que ela promove a autoassociação de BCR- ABL, que parece ser suficiente para desencadear a atividade da tirosina cinase ABL. Esse é um mecanismo recorrente no câncer, já que muitas tirosina cinases oncogênicas consistem em proteínas de fusão em que o parceiro sem tirosina cinase direciona a autoassociação.

CROMOSSOMOS NORMAIS
9 22
LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA
9 22
Locus do *BCR*
Gene híbrido *ABL-BCR*
Oncogene *ABL*
Inibidor de tirosina cinase
Tirosina cinase
Ativação das vias de sinalização de receptores

CROMOSSOMOS NORMAIS
8 14
LINFOMA DE BURKITT
8 14
Gene de *IG*
Proteína MYC aumentada
Oncogene *MYC*
Expressão aumentada de genes pró-crescimento

FIGURA 7-26 A translocação cromossômica e oncogenes associados no linfoma de Burkitt e na leucemia mieloide crônica.

O tratamento da LMC foi revolucionado pelo desenvolvimento de medicamentos manipulados, com baixa toxicidade e alta eficácia terapêutica, que inibem a cinase BCR-ABL, outro exemplo de desenvolvimento racional de medicamentos que surgiu a partir do entendimento das bases moleculares do câncer. A resposta terapêutica notável da LMC a inibidores de BCR-ABL é um dos primeiros e melhores exemplos de *vício ao oncogene*, no qual as células tumorais são altamente dependentes da atividade de um ou mais oncogenes. Apesar do acúmulo de mutações em outros genes associados ao câncer em células de LMC, a sinalização através da tirosina cinase BCR-ABL é necessária para a maioria das células tumorais de LMC proliferar e sobreviver; portanto, a inibição da sua atividade é uma terapia altamente eficaz. A presença de um gene de fusão de BCR-ABL define a LMC e deve ser o evento inicial nesta doença; deste modo, as mutações adicionais adquiridas pelo clone inicial são selecionadas pela sua capacidade para complementar os efeitos da sinalização constante através de BCR-ABL. A sinalização de

BCR-ABL pode ser vista como o eixo ao redor do qual uma complexa estrutura oncogênica é construída. Se o eixo é removido por inibição da cinase da BCR-ABL, toda a estrutura colapsa. Infelizmente, o tratamento deste "vício" com inibidores de BCR-ABL não conduz à cura. Mesmo que o componente de proliferação do tumor seja suprimido por inibidores de BCR-ABL e o paciente pareça completamente bem, raras "células-tronco" da LMC que abrigam o gene de fusão BCR-ABL persistem, aparentemente porque essas células não necessitam de sinais de BCR-ABL para sua sobrevivência. Como resultado, a terapia com inibidores de BCR- ABL deve ser continuada indefinidamente; caso contrário, essas células-tronco malignas irão gerar filhas proliferantes e a leucemia retornará com força total. Esse resultado destaca um segundo conceito importante que voltaremos a discutir; a existência de células semelhantes a células-tronco, em certos tipos de câncer, podem ser particularmente resistentes às terapias direcionadas.

Em outros casos, as tirosina cinases não receptoras são ativadas através de mutações pontuais que anulam a função de domínios reguladores negativos que normalmente mantêm a atividade de enzima em cheque. Um exemplo desse tipo de mutação é encontrado na tirosina cinase não receptora de JAK2. A JAK2 participa na via de sinalização de JAK/STAT, que transduz sinais mitogênicos a partir de receptores de citocinas e fatores de crescimento que não possuem a atividade da tirosina cinase (como descrito no Capítulo 1). A ativação de JAK/STAT altera a expressão de genes alvo que se ligam a fatores de transcrição STAT. Diversos distúrbios mieloproliferativos, particularmente a policitemia vera, trombocitemia essencial e a mielofibrose primária estão altamente associados às mutações pontuais de ativação na JAK2 que aliviam a dependência normal dos progenitores hematopoiéticos aos fatores de crescimento, tais como a eritropoietina (Cap. 13). O reconhecimento dessa lesão molecular levou ao desenvolvimento clínico de inibidores de JAK2 para o tratamento de distúrbios mieloproliferativos e estimulou a procura de mutações ativadoras em outras tirosina cinases não receptoras em uma ampla variedade de cânceres humanos.

Fatores de Transcrição

Assim como todos os caminhos levam a Roma, todas as vias de transdução de sinal convergem no núcleo, onde a expressão dos genes alvo que orquestram o avanço ordenado da célula através do ciclo mitótico é ativada. De fato, o resultado final das vias de sinalização mitogênicas desreguladas é a estimulação contínua de fatores de transcrição que governam os genes promotores do crescimento. Deste modo, não é de se surpreender que a autonomia de crescimento também possa ocorrer como consequência de mutações que afetam os fatores de transcrição que regulam a expressão de ciclinas e genes pró-crescimento. Os fatores de transcrição desta classe incluem os produtos dos proto-oncogenes MYC, MYB, JUN, FOS, e REL. Deles, o MYC é o geralmente envolvido nos tumores humanos, e, portanto, se justifica a realização de uma breve revisão da sua regulação e função.

O Oncogene MYC

O proto-oncogene MYC está expresso em praticamente todas as células eucarióticas e pertence aos genes de resposta imediata precoce, que são rapidamente induzidos por sinalização RAS/MAPK seguindo a estimulação do fator de crescimento nas células quiescentes. Sob circunstâncias normais, as concentrações da proteína do MYC são estritamente controladas no nível da transcrição, tradução e estabilidade da proteína, e praticamente todas as vias que regulam o crescimento colidem com o MYC através de um ou mais destes mecanismos. Vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que estão fortemente ligados a um risco elevado de câncer, como carcinoma de próstata e ovário, caem dentro de uma grande região desprovida de genes reconhecíveis que se encontra ao lado do MYC no cromossomo 8. Os dados experimentais sugerem que essas variantes genéticas alteram a função de elementos intensificadores que regulam a expressão do MYC, e que o aumento do risco de câncer está associado com variantes que provocam níveis mais elevados de expressão de RNA do MYC em resposta a certos sinais promotores de crescimento.

Como o MYC promove o crescimento celular normal e neoplásico não é completamente compreendido, mas uma multiplicidade de estudos mostrou que o MYC possui atividades extraordinariamente variadas, várias das quais não apenas contribuem para o crescimento celular desregulado, como também para várias outras "marcas registradas" do câncer.

- **O MYC ativa a expressão de diversos genes que estão envolvidos no crescimento celular.**
  - Alguns genes alvo do MYC, como as ciclinas D, estão diretamente envolvidas na progressão do ciclo celular.
  - O MYC também regula positivamente a expressão de genes de rRNA e de processamento de rRNA,

aumentando, assim, a montagem de ribossomos necessários para a síntese proteica.

  - O MYC regula positivamente um programa de expressão gênica que leva à reprogramação metabólica e ao efeito Warburg, outro sintoma característico do câncer (ver adiante). Entre os genes envolvidos no metabolismo que são regulados pelo MYC estão as múltiplas enzimas glicolíticas e fatores envolvidos no metabolismo de glutamina, ambas as quais contribuem para a geração de intermediários metabólicos que são necessários para a síntese de macromoléculas, tais como DNA, proteínas lipídios.
  - Com base nestes efeitos proteicos, o MYC pode ser considerada um regulador transcricional mestre do crescimento celular. Na verdade, os tumores humanos com mais rápido crescimento, como o linfoma de Burkitt, que quase sempre apresentam uma translocação cromossômica envolvendo a MYC (Fig. 7-26), são aqueles com os maiores níveis de MYC.

- **Em alguns contextos, o MYC regula a expressão de telomerase.** Conforme discutido a seguir, a telomerase é um dos vários fatores que contribuem para a capacidade de replicação interminável (a imortalização) das células cancerígenas.
- **MYC representa um dos poucos fatores de transcrição que podem agir em conjunto para reprogramar as células somáticas em células-tronco multipotentes** (Cap. 1). Essa capacidade levou a suspeitas de que o MYC também podem contribuir para a "estanqueidade" da célula cancerígena, outro aspecto importante da imortalidade dos cânceres.

Dada a importância do MYC na regulação do crescimento celular, não é uma surpresa que ele é desregulado no câncer através de uma variedade de mecanismos. Às vezes, desregulação envolve de alterações genéticas do próprio MYC. Além das translocações de MYC no linfoma de Burkitt e um subconjunto de outros tumores de células B e T, o MYC é amplificado em alguns carcinomas de mama, cólon e pulmão, dentre outros. Os genes funcionalmente idênticos N-MYC e L-MYC são amplificados nos neuroblastomas (Fig. 7-27) e nos cânceres de pequenas células do pulmão, respectivamente. Em muitos outros casos, as mutações oncogênicas que envolvem componentes de vias de sinalização a montante elevam os níveis de proteína do MYC aumentando a transcrição do MYC, melhorando a tradução de mRNA do MYC, e/ou estabilizando as proteínas do MYC. Assim, a sinalização constitutiva RAS/MAPK (vários tipos de câncer), a sinalização de Notch (diversos cânceres hematológicos), a sinalização Wnt (carcinoma do cólon), e a sinalização de Hedgehog (meduloblastoma) transformam células, em parte, por meio de regulação positiva do MYC.

FIGURA 7-27 Amplificação do gene da NMYC em neuroblastomas humanos. O gene da NMYC, normalmente presente no cromossomo 2p, se torna amplificado e é visto tanto como cromossomos ”double minutes“ adicionais ou como uma região de coloração homogênea integrada cromossomicamente (HSR). A integração envolve outros autossomos, como o 4, 9 ou 13. (Modificado de Brodeur GM: Molecular correlates of cytogenetic abnormalities in human cancer cells: implications for oncogene activation. In Brown EB (ed): Progress in Hematology, Vol 14. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1986, p 229-256.)

Ciclinas e Cinases Dependentes de Ciclinas

Como mencionado no Capítulo 1, os fatores de crescimento transduzem sinais que estimulam a progressão ordenada das células através das várias fases do ciclo celular, processo pelo qual as células replicam o seu DNA na preparo para a divisão celular. A progressão ordenada das células através do ciclo celular é orquestrada por *cinases dependentes de ciclina* (CDK), que são ativadas através da ligação às *ciclinas*, assim chamadas em decorrência da natureza cíclica de sua produção e degradação. Os complexos ciclina-CDK fosforilam proteínas-alvo cruciais que conduzem a célula adiante através do ciclo celular. Enquanto as ciclinas estimulam as CDK, seus *inibidores* (CDKI), dos quais há muitos, silenciam as CDK e exercem um controle negativo sobre o ciclo celular (Tabela 7-6). A expressão desses inibidores tem sua regulação diminuída por vias de sinalização mitogênicas, promovendo assim a progressão do ciclo celular.

Tabela 7-6

Componentes e Inibidores do Ciclo Celular Que São Frequentemente Mutados no Câncer

Componente do Ciclo Celular	Função Principal
Ciclinas e Cinases Dependentes de Ciclinas	
CDK4; Ciclinas D	Formam um complexo que fosforila a RB, permitindo que a célula progrida através do ponto de restrição G1
Inibidores de Ciclo Celular	
Família CIP/KI: p21, p27 (CDKN1A-D)	Bloqueia o ciclo celular se ligando aos complexos CDK da ciclina
	A p21 é induzida pelo supressor de tumor p53
	A p27 responde aos supressores de crescimento, como por exemplo o TGF-β
Família INK4/ARF (CDKN2A-C)	A p16/INK4a se liga à ciclina D-CDK4 e promove os efeitos inibitórios da RB
	A p14/ARF aumenta os níveis da p53 inibindo a atividade da MDM2
Componentes do Ponto de Verificação do Ciclo Celular	
RB	Proteína "de bolso" supressora de tumor que liga fatores de transcrição E2F em seu estado hipofosforilado, impedindo a transição de G1/S; também interage com vários fatores de transcrição que regulam a diferenciação
p53	Supressor de tumor alterado na maioria dos cânceres; causa interrupção do ciclo celular e apoptose. Atua principalmente através da p21 para causar a interrupção do ciclo celular. Causa a apoptose através da indução da transcrição de genes pró-apoptóticos, tais como o BAX. Os níveis da p53 são regulados negativamente pela MDM2 através de uma alça de retroalimentação. A p53 é necessária para o ponto de checagem G1/S e é um componente principal do ponto de checagem G2/M.

Existem dois pontos principais de checagem do ciclo celular, um na transição G1/S e outro na transição G2/M, cada um dos quais é fortemente regulado por um equilíbrio de fatores de promoção e supressão de crescimento, assim como por meio de sensores de dano no DNA (Cap. 1). Se ativado, esses sensores de dano no DNA transmitem sinais que detêm a progressão do ciclo celular e, se o dano celular não puder ser reparado, eles iniciam a apoptose. É compreensível que defeitos no ponto de checagem na G1/S são mais importante no câncer, à medida em que esses levam ao crescimento desregulado, bem como a um fenótipo mutante que (como mencionado anteriormente) permite o desenvolvimento e progressão do câncer. As principais mutações associadas ao câncer que afetam o ponto de checagem G1/S podem ser agrupadas em duas classes:

- **Mutações de ganho de função em genes de ciclina D e CDK4, oncogenes que promovem a progressão de G_1/S**. Há três genes de ciclina D, D1, D2, e D3, que são funcionalmente intermutáveis e frequentemente desregulados por mutações adquiridas no câncer, incluindo translocações cromossômicas em tumores linfoides e amplificação de gene em uma variedade de tumores sólidos. A amplificação do gene CDK4 também ocorre nos melanomas, nos sarcomas e nos glioblastomas. As mutações que afetam a ciclina B, a ciclina E e outras CDKs também ocorrem, mas são bem menos frequentes, presumivelmente devido à importância preeminente da transição G1/S na regulação das taxas de crescimento do tumor.
- **Mutações de perda de função em genes supressores de tumores que inibem a progressão G_1/S**. CDKIs que inibem os complexos de ciclina D/CDK frequentemente sofrem mutações ou estão silenciados em muitas malignidades humanas. Por exemplo, mutações na linhagem germinativa da *p16* (CDKN2A) estão presentes em 25% das famílias com predisposição ao melanoma, e deleção adquirida somaticamente ou inativação da *p16* são observadas em 75% dos carcinomas pancreáticos, em 40% a 70% dos glioblastomas, em 50% dos cânceres esofágicos, em 20% a 70% das leucemias linfoblásticas e em 20% dos carcinomas de pulmão de células não pequenas, dos sarcomas de tecidos moles e dos cânceres de bexiga. Além disso, os dois genes supressores tumorais mais importantes, RB e TP53, ambos codificam proteínas que inibem a progressão G1/S.

Conceitos-chave

Oncogenes, Oncoproteínas, e Proliferação Celular Desregulada

Proto-oncogenes: genes celulares normais, cujos produtos promovem a proliferação celular

Oncogenes: versões mutantes ou superexpressas de proto- oncogenes que funcionam de forma autônoma, tendo perdido a dependência em sinais promotores de crescimento normais.

Oncoproteína: uma proteína codificada por um oncogene que impulsiona o aumento da proliferação celular através de um dentre vários mecanismos

- Expressão constitutiva de fatores de crescimento e seus receptores do fator de crescimento cognatos, criando uma alça autócrina de sinalização celular
  - Mutações nos receptores do fator de crescimento, tirosina cinases não receptoras, ou moléculas de sinalização a jusante que conduzem à sinalização constitutiva, tais como:
  - A ativação da tirosina cinase receptora EGF por mutações pontuais (câncer de pulmão); ativação da tirosina cinase receptora HER2 por amplificação do gene (câncer de mama); ativação da tirosina cinase JAK2 por mutações pontuais (distúrbios mieloproliferativos)
  - Ativação da tirosina cinase não-receptora ABL por translocação cromossômica e a criação de um gene de fusão BCR-ABL (leucemia mielóide crônica, leucemia linfoblástica aguda)
  - Ativação da RAS por mutações pontuais (vários tipos de câncer)
  - Ativação da cinase serina/treonina de PI3K e BRAF por mutações pontuais (vários tipos de câncer)
- Aumento da expressão da MYC, um fator de transcrição mestre que regula os genes necessários para o crescimento celular rápido pela desregulação através de translocações cromossômicas (linfoma de Burkitt, outras neoplasias hematológicas); amplificação de gene (neuroblastoma); aumento de atividade das vias de sinalização a montante (vários tipos de câncer)
- Mutações que aumentam a atividade de cinase dependente da ciclina 4 (CDK4)/complexos de ciclina D, que promovem a progressão do ciclo celular

Insensibilidade à Inibição de Crescimento: Genes Supressores do Tumor

Enquanto os oncogenes conduzem a proliferação de células, os produtos da maioria dos genes supressores de tumores aplicam freios na proliferação celular, e anomalias nesses genes levam à insuficiência da inibição de crescimento, uma outra marca fundamental da carcinogênese. As proteínas supressoras do tumor formam uma rede de pontos de checagem que evitam o crescimento descontrolado. Muitos supressores de tumor, tais como o RB e a p53, são parte de uma rede regulatória que reconhece o estresse genotóxico de qualquer fonte e respondem através da finalização da proliferação. De fato, a expressão de um oncogene em uma célula normal com genes supressores de tumor intactos leva à quiescência ou à uma interrupção permanente do ciclo celular (senescência induzida por oncogenes, discutida a seguir), em vez de levar à proliferação descontrolada. Finalmente, as vias inibitórias do crescimento podem levar as células à apoptose. Outro conjunto de supressores de tumor parece estar envolvido na diferenciação celular, levando as células a entrar em uma população celular pós-mitótica, diferenciada, sem potencial replicativo. De maneira similar aos sinais mitogênicos, os sinais inibitórios do crescimento e pró-diferenciação se originam fora da célula e usam receptores, transdutores de sinal e reguladores da transcrição nuclear para alcançar seus efeitos; os supressores de tumor formam uma parte dessas redes. Deste modo, os produtos proteicos dos genes supressores de tumor podem funcionar como fatores de transcrição, inibidores do ciclo celular, moléculas transdutoras de sinal e receptores de superfície celular e como reguladores da resposta celular ao dano no DNA.

Nessa seção, serão descritos os genes supressores de tumor, seus produtos e os possíveis mecanismos através dos quais a perda de suas funções contribui para o crescimento celular desregulado (Tabela 7-7). Muitos dos nossos conceitos atuais sobre supressores de tumor evoluíram a partir de estudos do gene do retinoblastoma (*RB*), o primeiro gene supressor de tumor descoberto, que continua a ser um protótipo dos genes deste tipo. Como muitas descobertas na medicina, o *RB* foi identificado ao estudar uma rara doença, no caso, o retinoblastoma familiar. Aproximadamente 40% dos retinoblastomas são familiares, com a predisposição ao desenvolvimento do tumor sendo transmitida como um Trace autossômico dominante. Portadores do Trace do retinoblastoma apresentam um risco 10.000 vezes maior de desenvolver retinoblastoma (muitas vezes em ambos os olhos), em comparação com a população em geral, e apresentam também risco muito maior de desenvolver osteossarcoma e outros sarcomas de tecidos moles. Cerca de 60% dos retinoblastomas ocorrem esporadicamente (quase sempre em

apenas um olho), e esses pacientes não apresentam risco aumentado para outros tipos de câncer. Para explicar esses dois padrões de ocorrência de retinoblastoma, Knudson propôs sua **hipótese "de dois eventos"** (hoje canônica) **da oncogênese**. Em termos moleculares, a hipótese de Knudson pode ser expressa da seguinte maneira (Fig. 7-28.):

Tabela 7-7

Genes Supressores de Tumor Selecionados e Síndromes e Cânceres Familiares Associados, Classificados por Marcas de Câncer*

Gene	Proteína	Função	Síndromes Familiares	Cânceres Esporádicos
Inibidores das Vias de Sinalização Mitogênicas				
APC	Proteína da polipose adenomatosa colônica	Inibidora da sinalização WNT	Pólipos colônicos e carcinomas familiares	Carcinomas do estômago, cólon, pâncreas; melanoma
NF1	Neurofibromina-1	Inibidora da sinalização de RAS/MAPK	Neurofibromatose tipo 1 (neurofibromas e tumores malignos da bainha dos nervos periféricos)	Neuroblastoma, leucemia mieloide juvenil
NF2	Merlina	Estabilidade de citoesqueleto, Via de sinalização Hippo	Neurofibromatose tipo 2 (schwannoma do acústico e meningioma)	Schwannoma, meningioma
PTCH	Patched	Inibidor da sinalização de Hedgehog	Síndrome de Gorlin (carcinoma basocelular, meduloblastoma, vários tumores benignos)	Carcinoma basocelular, meduloblastoma
PTEN	Homólogo de fosfatase e tensina	Inibidor da sinalização da PI3K/AKT	Síndrome de Cowden (variedade de neoplasias benignas da pele, GI, e crescimento de CNS, carcinoma de tireoide, endométrio e mama)	Vários tipos de câncer, especialmente carcinomas e tumores linfoides
SMAD2, SMAD4	SMAD2, SMAD4	Componente da via de sinalização de TGFβ, repressores da expressão da MYC e CDK4, indutores da expressão do inibidor de CDK	Polipose juvenil	Frequentemente mutado (juntamente com outros componentes da via de sinalização de TGFβ) no carcinoma do cólon e do pâncreas
Inibidores da Progressão do Ciclo Celular				
RB	Proteína do Retinoblastoma (RB)	Inibidor da transição de G1/S durante a progressão do ciclo celular	Síndrome de retinoblastoma familiar (retinoblastoma, osteossarcoma, outros sarcomas	Retinoblastoma ; osteossarcoma, carcinoma de mana, cólon e pulmão
CDKN2A	p16/INK4a e p14/ARF	p16: Regulador negativo de cinase dependente de ciclina; p14, ativador indireto da p53	Melanoma familiar	Carcinoma de esôfago, pâncreas e mama, melanoma, certas leucemias
Inibidores dos Programas de "Pró-crescimento" do Metabolismo e Angiogênese				
VHL	Proteína Von Hippel Lindau (VHL)	Inibidora dos fatores de transcrição induzidos por hipóxia (p. ex., HIF1α)	Síndrome de Von Hippel Lindau (hemangioblastoma cerebelar, angioma de retina, carcinoma de células renais)	Carcinoma de células renais
STK11	Cinase hepática B1 (LKB1) ou STK11	Ativadora da família de cinases AMPK; suprime o crescimento celular quando os níveis de nutrientes e energia celular estiverem baixos	Síndrome de Peutz-Jeghers (pólipos gastrointestinais, cânceres gastrointestinais, carcinoma do pâncreas e outros carcinomas)	Diversos carcinomas (de 5% a 20% dos casos, dependendo do tipo)
SDHB, SDHD	Complexo da succinato-desidrogenase subunidades B e D	Ciclo de TCA, fosforilação oxidativa	Paraganglioma familiar, feocromocitoma familiar	Paraganglioma
Inibidores de Invasão e Metástase				
CDH1	E-caderina	Adesão celular, inibição da mobilidade celular	Câncer gástrico familiar	Carcinoma gástrico, carcinoma lobular de mama
Capacitores da Estabilidade Genômica				
TP53	Proteína 53	Interrupção do ciclo celular e apoptose na resposta ao dano no DNA	Síndrome de Li-Fraumeni (diversos cânceres)	A maioria dos cânceres humanos
Fatores de Reparo de DNA				
BRCA1, BRCA2	Câncer de mama-1 e câncer de mama-2 (BRCA1 e BRCA2)	Reparo das quebras de fita dupla no DNA	Carcinoma familiar de mama e ovário; carcinomas de mama no sexo masculino; leucemia linfocítica crônica (BRCA2)	Raro
MSH2, MLH1, MSH6	MSH1, MLH1, MSH6	Reparo do pareamento errôneo do DNA	Carcinoma colorretal hereditário sem polipose	Carcinoma do endométrio e do cólon
Mecanismos Desconhecidos				
WT1	Tumor de Wilms-1 (WT1)	Fator transcricional	Tumor familiar de Wilms	Tumor de Wilms, Certas leucemias
MEN1	Menina	Fator transcricional	Múltipla neoplasia endócrina -1 (MEN1; tumores endócrinos pancreáticos, de hipófise e paratireoide)	Tumores endócrinos pancreáticos, de hipófise e paratireoide

*Alguns supressores tumorais impactam múltiplos fenótipos de câncer (p. ex., a p53 afeta a progressão do ciclo celular, a estabilidade genômica, a suscetibilidade à morte celular e o metabolismo celular); apenas um subconjunto dos efeitos principais é fornecido para cada gene supressor de tumor listado. TCA, ácido tricarboxílico.

FIGURA 7-28 Patogênese do retinoblastoma. Duas mutações do locus do *RB* no cromossomo 13q14 levam à proliferação neoplásica das células da retina. Na forma esporádica, ambas as mutações da RB na célula retinal base do tumor são adquiridas. Na forma familiar, todas as células somáticas herdam uma cópia mutada do gene da RB de um pai carreador, e como resultado apenas uma mutação adicional da RB em uma célula da retina é necessária para a completa perda da função da RB.

- Duas mutações (eventos), envolvendo ambos os alelos do *RB* no lócus cromossômico 13q14, são requeridas para produzir o retinoblastoma.
- Nos casos familiares, a criança herda uma cópia deficiente do gene *RB* na linhagem germinativa (o primeiro evento); e a outra cópia é normal (Fig. 7-28). O retinoblastoma se desenvolve quando o alelo *RB* normal é mutado nos retinoblastos como consequência de uma mutação somática espontânea (segundo evento). Como esse segundo evento parece ser praticamente inevitável em uma pequena fração de retinoblastos, a maioria dos indivíduos que herdam um defeito da linha germinativa em um alelo *RB* desenvolvem retinoblastoma unilateral ou bilateral, e a doença é herdada como um Trace autossômico dominante.
- Nos casos esporádicos, ambos os alelos normais do *RB* devem sofrer mutação somática no mesmo retinoblasto (dois eventos). A probabilidade deste evento é baixa (o que explica porque o retinoblastoma é um tumor raro na população em geral), mas o resultado final é o mesmo: uma célula da retina que perdeu completamente a função de RB e tornou-se cancerígena.

Observe que uma criança portadora de um alelo *RB* mutante herdado em todas as células somáticas é

perfeitamente normal (exceto para o aumento do risco de desenvolvimento de câncer); pois um gene RB defeituoso não afeta o comportamento celular. Assim, enquanto que o Trace genético (aumento do risco de câncer) associado com mutações no *RB* é herdado de forma autossômica dominante, no nível da célula individual, as mutações de perda de função no gene *RB* comportam-se de forma recessiva.

Após a identificação do *RB*, foram descobertos inúmeros outros genes supressores de tumores por meio do estudo de vários outros tipos de cânceres familiares. Em geral, os principais temas que foram abordados primeiramente através do estudo de retinoblastoma familiar também valem para esses outros cânceres familiares: o risco de câncer é herdado de forma autossômica dominante; os tumores adquirem um segundo evento no alelo único do gene supressor de tumor normal, e o mesmo gene supressor de tumores sofre mutações frequentemente em tumores esporádicos do mesmo tipo.

Alguns dos genes supressores de tumor mais importantes, suas síndromes familiares associadas e as suas funções normais estão todos listados na Tabela 7-7. Observe que, embora se pensasse inicialmente que os supressores de tumor eram semelhantes às proteínas que colocam freios na progressão do ciclo celular e replicação do DNA, hoje em dia acredita-se que alguns supressores de tumor evitam a transformação celular através de outros mecanismos, como por exemplo alterando o metabolismo celular (p. ex., a cinase serina/treonina STK11, discutida a seguir) ou assegurando a estabilidade genômica (p. ex., os genes de reparo de DNA *BRCA1* e *BRCA2*). Portanto, enquanto a maioria dos supressores de tumores possuem efeitos inibidores sobre o crescimento celular através de um mecanismo ou de outro, uma definição mais abrangente de um supressor de tumor é de que eles são simplesmente uma proteína ou um gene que está associado à supressão de qualquer "uma das marcas registradas" do câncer.

Falaremos a seguir de como funciona a maioria dos supressores de tumor, concentrando naqueles que mais frequentemente sofrem mutação no câncer ou que destacam mecanismos moleculares patogenicamente importantes.

RB: Regulador da Proliferação

O *RB*, um regulador negativo fundamental na transição do ciclo celular G1/S, está direta ou indiretamente inativado na maioria dos cânceres humanos. O RB também controla a diferenciação celular. A proteína RB existe em um estado ativo hipofosforilado nas células quiescentes e em um estado inativo hiperfosforilado em células que passam através da transição entre o ciclo celular G1/S (Cap. 1). A função da RB pode estar comprometida de duas formas diferentes:

- Mutações de perda de função envolvendo ambos os alelos do gene *RB.*
- Uma mudança do estado ativo hipofosforilado para o estado inativo hiperfosforilado por mutações de ganho de função que regulam positivamente a atividade de CDK/ciclina D ou por mutações de perda de função que anulam a atividade de inibidores de CDK.

Como discutido anteriormente, a decisão de uma célula para progredir de G1 para S é de grande importância, pois uma vez que uma célula entra na fase S, ela é obrigada a completar a mitose. Altos níveis de complexos de CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D e CDK2/ciclina levam à hiperfosforilação e inibição da RB, libertando fatores de transcrição E2F que conduzem à expressão de genes que são necessários para a progressão para a fase S (Fig. 7-29). As vias de sinalização do fator de crescimento em geral regulam positivamente a atividade dos complexos CDK/ciclina e conduzem as células através da transição G1/S, enquanto que os inibidores de crescimento fazem pender a balança para o outro lado, regulando positivamente inibidores de CDK. A RB é o ponto de integração destes sinais opostos, tornando-se uma peça fundamental na regulação da progressão do ciclo celular.

FIGURA 7-29 O papel de RB na regulação do ponto de checagem G1-S do ciclo celular. A RB Hipofosforilada no complexo com os fatores de transcrição E2F se liga ao DNA, recruta fatores de remodelação da cromatina (histona deacetilases e histonas metiltransferases), e inibe a transcrição de genes, cujos produtos são necessários para a fase S do ciclo celular. Quando RB é fosforilada por complexos de ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 e ciclina E-CDK2, ela libera o E2F. Esse último, em seguida, ativa a transcrição de genes na fase S. A fosforilação da RB é inibida por inibidores da cinase dependente de ciclina, pois eles inativam complexos de ciclina-CDK. Praticamente todas as células cancerígenas mostram desregulação do ponto de checagem G1-S como resultado da mutação em um dos quatro genes que regulam a fosforilação da RB; esses genes são a RB, a CDK4, os genes que codificam proteínas de ciclina **D,** e a CDKN2A (p16). TGF-β, fator de crescimento transformador β.

Foi mencionado anteriormente que as mutações germinativas e somáticas de perda de função do gene do *RB*

estão associadas com o retinoblastoma e o osteosarcoma, e a análise de genomas de células cancerígenas identificaram mutações somáticas do gene *RB* semelhantes em um subconjunto de glioblastomas, carcinoma de pequenas células do pulmão, cânceres de mama e carcinomas da bexiga. No entanto, considerando que a RB é expressa em todas as células, fica a pergunta de por que pacientes com mutações germinativas de *RB* preferencialmente desenvolvem apenas alguns tipos de câncer? E, por outro lado, por que as mutações de *RB* adquiridas não são encontradas em todos os tipos de câncer? A razão pela qual as pessoas que herdam um alelo defeituoso de *RB* preferencialmente desenvolvem retinoblastoma não é totalmente compreendida, porém, uma explicação possível é que existem outros membros da família da RB que podem complementar parcialmente a função da RB em tipos celulares que não sejam retinoblastos.

No que se diz respeito à segunda questão (p. ex., por que as mutações de *RB* não são mais disseminadas ainda em tumores humanos), a resposta é bem mais simples: mutações em outros genes que controlam a fosforilação de RB podem imitar o efeito da perda de *RB*, e tais genes sofrem mutações em muitos tipos de câncer que possuem genes *RB* normais. Deste modo, por exemplo, a ativação mutacional de ciclina D ou CDK4 e a inativação mutacional de inibidores de CDK favorece a proliferação de células facilitando a hiperfosforilação e inativação da RB. O paradigma atual é que **a perda de controle do ciclo celular normal é fundamental para a transformação maligna e que pelo menos um dos quatro principais reguladores do ciclo celular (p16/INK4a, ciclina D, CDK4, RB) está desregulado na grande maioria dos cânceres humanos**. Em células que abrigam mutações em qualquer um destes outros genes, ou em fatores a montante que regulam a sua expressão e função (p. ex., tirosina cinases receptoras, RAS), a RB pode estar funcionalmente inativada, mesmo se o próprio gene *RB* não sofrer mutação.

As proteínas transformantes de diversos vírus de DNA oncogênicos de animais e humanos parecem agir também, em parte, através da neutralização das atividades inibitórias do crescimento da RB. Nesses casos, a proteína RB é funcionalmente inativada pela ligação a uma proteína viral e não age mais como inibidora do ciclo celular. Os antígenos do vírus símio 40 e antígenos T grandes do poliomavírus, a proteína EIA do adenovírus e a proteína E7 do HPV – todos se ligam à forma hipofosforilada da RB. A ligação ocorre no mesmo local da RB que normalmente sequestra fatores de transcrição E2F. É importante notar que, no caso do HPV, os tipos virais (tais como o HPV16) que conferem um alto risco para o desenvolvimento de carcinoma cervical expressam variantes da proteína E7 com maior afinidade para a RB do que os tipos virais de menor risco. Assim, a proteína RB, incapaz de se ligar aos fatores de transcrição E2F, fica funcionalmente inativada por essas oncoproteínas virais, e os fatores de E2F ficam livres para levar à progressão do ciclo celular.

Conceitos-chave

RB, Reguladora do Ciclo Celular

- Quando hipofosforilada, a RB exerce efeitos antiproliferativos por ligação e inibição de fatores de transcrição E2F que regulam genes necessários para que as células passem através do ponto de checagem do ciclo celular da fase G1-S. A sinalização normal de fatores de crescimento leva à hiperfosforilação e inativação da RB, promovendo assim a progressão do ciclo celular.
  - O efeito antiproliferativo da RB é anulado nos cânceres através de uma variedade de mecanismos, incluindo:
  - Mutações de perda de função que afetam a RB
  - Amplificações de genes dos genes CDK4 e ciclina D
  - Perda de inibidores de cinase dependentes de ciclina (p16/INK4a)
  - Oncoproteínas virais que se ligam e inibem a RB (proteína E7 do HPV)

TP53: Guardiã do Genoma

O *TP53*, um gene supressor de tumor que regula a progressão do ciclo celular, o reparoreparo de DNA, a senescência celular e a apoptose, é o gene que sofre mutação em cânceres humanos com mais frequência. As mutações de perda de função no *TP53*, localizados no cromossomo 17p13.1, são encontradas em mais de 50% dos cânceres. Além disso, as mutações do *TP53* ocorrem com alguma frequência em praticamente todos os tipos de câncer, incluindo os carcinomas de pulmão, do cólon e da mama – as três causas principais de

óbito por câncer. Na maioria dos casos, as mutações estão presentes em ambos os alelos *TP53* e são adquiridas nas células somáticas (não são herdadas na linhagem germinativa). Menos comumente, indivíduos herdam um alelo *TP53* que sofreu mutação. Assim como no caso do supressor de tumor *RB* e o retinoblastoma, a herança de uma cópia mutada do gene *TP53* predispõe indivíduos a tumores malignos, pois apenas um "evento" adicional no alelo normal solitário é necessário para anular a função do TP53. Esses indivíduos, que apresentam a *síndrome de Li-Fraumeni*, possuem 25 vezes mais chances de desenvolver um tumor maligno aos 50 anos em comparação com a população geral. Em contraste com os indivíduos que herdam um alelo *RB* mutante, o espectro de tumores que se desenvolvem em pessoas com a síndrome de Li-Fraumeni é bastante variado; os tipos mais comuns de tumores são os sarcomas, os carcinomas de mama, leucemias, os tumores cerebrais e os carcinomas do córtex da glândula suprarrenal. Pessoas com a síndrome de Li-Fraumeni frequentemente desenvolvem câncer em idades mais precoces e são mais propensas a sofrer de múltiplos tumores primários de diferentes tipos do que as pessoas normais.

Esses dados mutacionais, embora impressionantes, só começam a contar a história da função alterada do *TP53* no câncer. O *TP53* codifica a proteína p53, que é rigidamente regulada em vários níveis. De forma análoga à RB, muitos tumores sem mutações de *TP53* apresentam, ao invés disso, outras mutações que afetam as proteínas que regulam a função da p53. Por exemplo, a MDM2 e proteínas relacionadas da família da MDM2 estimulam a degradação de p53; essas proteínas são frequentemente superexpressas em neoplasias com alelos normais de *TP53*. De fato, o gene da MDM2 está amplificado em 33% dos sarcomas humanos, causando assim a deficiência funcional da p53 nesses tumores. Assim como a RB, as proteínas transformadoras de vários vírus de DNA se ligam à p53 e promovem sua degradação. A mais conhecida dessas oncoproteínas virais é a proteína E6 do papilomavírus humano de alto risco, que causa carcinoma cervical e um subconjunto de carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço.

A perda frequente de função de p53 em tumores humanos reflete o seu papel crítico na prevenção do desenvolvimento do câncer. A p53 desempenha esse papel servindo como ponto focal de uma grande rede de sinais que detectam o estresse celular, principalmente danos no DNA, mas também o encurtamento dos telômeros, a hipóxia e o estresse causado pelo excesso de sinalização pró-crescimento, como pode ocorrer em células portadoras de mutações em genes como RAS e MYC. Em células saudáveis não estressadas, a p53 é mantida à distância por meio de sua associação já mencionada com o MDM2, uma enzima que faz a ubiquitinação da p53, levando à sua degradação pelo proteassomo. Como resultado, a p53 é praticamente indetectável em células normais. No entanto, em células estressadas, a p53 é liberada dos efeitos inibidores do MDM2 através de dois mecanismos principais, os quais variam dependente da natureza do estresse (Fig. 7-30).

FIGURA 7-30 O papel da p53 na manutenção da integridade do genoma. A ativação da p53 normal, por agentes danificadores do DNA ou por hipóxia, leva à interrupção do ciclo celular em G1 e à indução do reparoreparo do DNA por regulação positiva transcricional do inibidor da cinase dependente de ciclina da CDKN1A (que codifica o inibidor da cinase dependente de ciclina da p21) e os genes da GADD45. O reparo reparo bem-sucedido do DNA permite que as células prossigam com o ciclo celular; se o reparo do DNA falhar, a p53 desencadeia a apoptose ou a senescência. Em células com perda ou mutações do gene da p53, danos no DNA não induzem à interrupção do ciclo celular ou ao reparoreparo de DNA, e as células geneticamente danificadas proliferam, dando origem finalmente a neoplasias malignas.

- *Danos no DNA e na hipóxia*. Os iniciadores fundamentais da ativação da p53 depois do dano no DNA ou em células expostas à hipóxia são duas proteínas cinases relacionadas, a ataxia-telangiectasia mutada (ATM) e a ataxia-telangiectasia Rad3-relacionada (ATR). Como o nome implica, o gene *ATM* foi originalmente identificado como a mutação de linhagem germinativa de indivíduos com ataxia-telangiectasia. Pessoas com essa doença, caracterizada por uma incapacidade em reparar certos tipos de dano ao DNA, sofrem de um aumento na incidência de câncer. Os tipos de danos percebidos pela ATM e pela ATR são diferentes, mas os

efeitos subsequentes que eles ativam são similares. Uma vez acionadas, a ATM e a ATR estimulam a fosforilação de várias proteínas, incluindo a p53 e a MDM2. Essas modificações pós-traducionais perturbam a ligação e a degradação da p53 por MDM2, permitindo o acúmulo da p53.
- *Estímulo "oncogênico"*. A ativação de oncoproteínas como a RAS leva à sinalização suprafisiológica sustentada através de vias pró-crescimento, como a MAPK e a PI3K/AKT. Por meio de mecanismos desconhecidos, esses sinais aberrantes criam estímulo celular e levam ao aumento da expressão de p14/ARF, que como você deve se lembrar, é codificada pelo gene supressor de tumor *CDKN2A*. A p14/ARF se liga ao MDM2 e desloca a p53, novamente permitindo que os níveis de p53 na célula aumentem.

Uma vez ativada, a p53 impede a transformação neoplásica por indução ou interrupção transitória do ciclo celular, senescência (interrupção permanente do ciclo celular), ou morte celular programada (apoptose). Acredita-se que a maioria destes efeitos resultem da capacidade da p53 de funcionar como um fator de transcrição. A p53 se liga ao DNA em uma sequência específica e ativa a transcrição de centenas de diferentes genes-alvo com elementos de ligação de p53. Os genes-alvo fundamentais que executam as funções da p53 não são completamente definidos, mas aparentemente se dividem em três categorias principais: (1) aqueles que causam a interrupção do ciclo celular; (2) aqueles que causam a apoptose; e (3) aqueles que aumentam o metabolismo catabólico ou inibem o metabolismo anabólico. O último grupo de genes faz sentido de forma intuitiva; não há nenhuma necessidade de uma célula que cessou sua progressão pelo ciclo celular para continuar a sintetizar as grandes quantidades de macromoléculas (p. ex., lipídios e proteínas) necessárias para o crescimento e divisão celular. Também estão incluídos na lista dos genes-alvo da p53 aqueles que codificam dois tipos de RNAs reguladores, microRNAs (mIRs) e RNAs não codificantes de intervenção longos (LINC), que, presumivelmente, ajudam a coordenar a resposta celular dependente de p53 ao estresse.

Uma vez que a p53 se acumula numa célula em níveis que são suficientes para ativar a transcrição de genes-alvo, vários resultados diferentes são possíveis, cada um deles mais grave do que o último no que diz respeito ao destino final da célula afetada:

- **Interrupção transitória do ciclo celular induzida por p53**. A interrupção de início rápido no ciclo celular mediada por p53 pode ser considerada a resposta primordial ao dano no DNA. Ela ocorre tardiamente na fase G1 e é provocada em parte pela transcrição do gene *CDKN1A* dependente de p53, que codifica o inibidor de CDK p21. Conforme já discutido, A p21 inibe complexos de CDK4/ciclina D, mantendo assim a RB em um estado ativo, hipofosforilado, impedindo a progressão de células da fase G1 para a fase S. Essa pausa no ciclo celular é bem-vinda, uma vez que dá tempo para as células "respirarem" e reparar os danos no DNA. A p53 também ajuda nesse processo através da indução de certas proteínas, tais como a GADD45 (interrupção do crescimento e dano no DNA), que melhoram o reparo do DNA. Se o reparo do dano no DNA for bem-sucedido, os sinais responsáveis pela estabilização da p53 cessam e os níveis de p53 caem, liberando o bloqueio do ciclo celular. As células podem, em seguida, voltar ao estado normal.
- **Senescência induzida por p53**. A senescência é um estado de interrupção permanente no ciclo celular, caracterizada por alterações específicas na morfologia e na expressão gênica que a diferenciam da interrupção reversível do ciclo celular. A maneira como as células tornam-se fixas no estado de senescência ainda é incerta. Uma ideia plausível é que a senescência é o produto das mudanças epigenética que resultam na formação de heterocromatina no loci-chave, incluindo genes que são necessários para a progressão de células da fase G1 para a fase S. Assim como outras respostas da p53, a senescência pode ser estimulada em resposta a uma variedade de estímulos, tais como a sinalização oncogênica sem oposição, a hipóxia e o encurtamento dos telômeros. As células senescentes, enquanto não estiverem normais, serão impedidas de se desenvolver em tumores.
- **Apoptose induzida por p53**. A apoptose de células com danos irreversíveis no DNA é o mecanismo de proteção definitivo contra a transformação neoplásica. A p53 conduz a transcrição de vários genes pró-apoptóticos como o *BAX* e o *PUMA* (ver adiante), os quais se acredita que pendem a balança a favor da morte celular através da via intrínseca (mitocondrial).

O que determina se uma célula repara o seu DNA, se torna senescente ou sofre apoptose ainda é incerto, porém, tanto a duração quanto o nível de ativação de p53 podem ser fatores decisivos. Acredita-se que a afinidade da p53 para os seus locais de ligação nos promotores e acentuadores (enhancers) de genes de reparo do DNA seja maior do que a sua afinidade para os locais de ligação nos genes pró-apoptóticos. Deste modo, a via de reparo de DNA é estimulada primeiramente, assim que a p53 começa a se acumular. Se a p53 for sustentada neste nível

devido ao reparo ineficaz do DNA ou outros estímulos crônicos (p. ex., induzidos por uma mutação potencialmente oncogênica da RAS), ocorre o silenciamento epigenético dos genes que são necessários para a progressão do ciclo celular, levando à senescência. Por outro lado, se a p53 se acumula suficientemente para estimular a transcrição dos genes pró-apoptóticos, a célula morre. Embora esse esquema pareça ser geralmente correto, têm sido observadas variações específicas do tipo celular em resposta à ativação da p53 que não são facilmente explicadas, com alguns tipos celulares que sucumbem rapidamente à apoptose, e outros optando principalmente pela senescência. Assim, ainda há muito a ser aprendido sobre as nuances da função da p53.

Com a perda de função da p53, o dano no DNA segue sem ser reparado, as mutações condutoras se acumulam em oncogenes e outros genes, e a célula faz um caminho perigoso às cegas que leva à transformação maligna. Além disso, quando um câncer é estabelecido, o estado da p53 apresenta várias implicações terapêuticas importantes. A radioterapia e a quimioterapia convencionais, as duas modalidades mais comuns de tratamento do câncer, têm seus efeitos mediados pela indução de dano ao DNA e subsequente apoptose. Tumores com alelos de *TP53* do tipo selvagem são mais propensos a serem mortos por essas terapias do que tumores com alelos de *TP53* mutados. Isso acontece com teratocarcinomas testiculares e leucemias linfoblásticas agudas, que geralmente possuem alelos de TP53 do tipo selvagem. Em contraste, os tumores como os cânceres de pulmão e colorretais, que frequentemente portam mutações no TP53, são relativamente resistentes à quimioterapia e à radiação. Um segundo resultado, menos óbvio mas ainda mais nefasto, é que as células com p53 defeituosa adquirem um fenótipo mutante, uma tendência para adquirir mutações adicionais em uma taxa elevada. Especialmente em pacientes com tumores avançados com fenótipos mutantes, é muito provável (e talvez inevitável) que subclones distintos geneticamente que são resistentes a qualquer terapia individual surjam por acaso, seja por radiação, quimioterapia convencional ou por medicamentos molecularmente direcionados contra o câncer. Esse tema é discutido a seguir, quando as propriedades indutoras de instabilidade genômica são discutidas de forma mais ampla.

A descoberta da p63 e da p73, membros da família da p53, revelou que a p53 tem colaboradores. De fato, a p53, a p63 e a p73 são participantes de uma rede complexa interconectada, com significativa interferência entre elas, que ainda está sendo desvendada. A p53 é amplamente expressa, enquanto a p63 e a p73 mostram especificidade tecidual maior. Por exemplo, a p63 é essencial para a diferenciação do epitélio escamoso estratificado, enquanto a p73 possui grande efeito pró-apoptótico após o dano ao DNA induzido por agentes quimioterápicos.

Conceitos-chave

p53, a Guardiã do Genoma

- A proteína p53 é o monitor central do estresse na célula e pode ser ativada por anóxia, sinalização inadequada por oncoproteínas mutadas ou danos no DNA. A p53 controla a expressão e a atividade das proteínas envolvidas na interrupção do ciclo celular, reparoreparo de DNA, senescência celular e apoptose.
- Os danos no DNA são detectados por complexos contendo cinases da família ATM/ATR; essas cinases fosforilam a p53, liberando-a de seus inibidores, como o MDM2. Em seguida, a p53 ativa e regula positivamente a expressão de proteínas tais como o inibidor da cinase dependente de ciclina p21, causando assim a interrupção do ciclo celular no ponto de checagem G1-S. Essa pausa permite que as células reparem os danos no DNA.
- Se o dano no DNA não puder ser reparado, a p53 induz eventos adicionais que levam à senescência celular ou à apoptose.
- A maioria dos cânceres humanos demonstram mutações de perda de função bialélica no gene *TP53*. Os raros pacientes com síndrome de Li-Fraumeni herdam uma cópia defeituosa do gene *TP53* e apresentam uma incidência muito alta de uma grande variedade de tipos de câncer.
- Assim como a RB, a p53 é inativada por oncoproteínas virais, tais como a proteína E6 do HPV.

Outros Genes Supressores de Tumor

Não há muitas dúvidas de que mais genes supressores de tumor ainda não foram descobertos. Muitas vezes, a

sua localização é suspeita pela detecção de locais recorrentes de deleções cromossômicas, que estão agora sendo rapidamente identificadas e caracterizadas por sequenciamento de alto rendimento de genomas do câncer. Todo os genes supressores do tumor conhecidos parecem impactar uma ou mais marcas registradas do câncer. Alguns que estão associados a síndromes clínicas bem definidas (Tabela 7-7) ou que servem para destacar vários mecanismos pelos quais os supressores de tumor funcionam são descritos a seguir:

APC: Guardiã da Neoplasia do Cólon

A polipose adenomatosa colônica (APC) é um membro da classe de supressores de tumores que funcionam através da regulação negativa das vias de sinalização promotoras de crescimento. Mutações de perda de função nas linhagens germinativas envolvendo o lócus do *APC* (5q21) estão associadas à polipose adenomatosa familiar, um distúrbio autossômico dominante em que todos os indivíduos nascidos com um alelo mutante desenvolvem milhares de pólipos adenomatosos no cólon durante a sua adolescência ou durante a idade adulta jovem (Cap. 17). Quase invariavelmente, um ou mais desses pólipos sofre transformação maligna, dando origem ao câncer de cólon. Como ocorre com outros genes supressores de tumor, ambas as cópias do gene APC devem ser perdidas para que surja um adenoma. Conforme discutido a seguir, várias mutações adicionais devem então ocorrer para que os adenomas progridam para câncer. Além dessas formas hereditárias de cânceres do cólon, de 70% a 80% dos carcinomas colorretais não familiares e adenomas esporádicos também mostram defeitos adquiridos envolvendo ambos os genes da APC, indicando seguramente a perda de APC na patogenia dos tumores do cólon.

A APC é um componente da via de sinalização WNT, que possui papel principal no controle do destino celular, na adesão e na polaridade celular durante o desenvolvimento embrionário (Fig. 7-31). A WNT sinaliza através de uma família de receptores de superfície celular chamados frizzled (FRZ), e estimula várias vias, a central, envolvendo β-catenina, e a APC. Uma das principais funções da proteína APC é manter a atividade da β-catenina sob monitoramento. Na ausência da sinalização WNT, a APC provoca a degradação da β-catenina, impedindo o seu acúmulo no citoplasma. A APC realiza o mesmo processo através da formação de um complexo de "destruição" macromolecular que levam à degradação proteossômica da β-catenina. A sinalização através da WNT bloqueia a formação do complexo de destruição, estabilizando a β-catenina e permitindo que ela se transloque do citoplasma para o núcleo. Assim que chega ao núcleo, a β-catenina forma um complexo de ativação de transcrição como o fator de ligação ao DNA TCF. O complexo β-catenina/TCF promove o crescimento das células epiteliais do cólon aumentando a transcrição de MYC, ciclina D1, e outros genes. Como a inativação do gene da APC rompe o complexo de destruição, a β-catenina sobrevive e se transloca para o núcleo, onde ela ativa a transcrição de genes-alvo de pró-crescimento em cooperação com o TCF. Assim, as células que perdem a APC se comportam como se elas estivessem sendo continuamente estimuladas pela WNT. A importância da via de sinalização de APC/β-catenina na tumorigênese é atestada pelo fato de que muitos tumores de cólon com genes APC normais abrigam mutações na β-catenina que evitam sua destruição dependente do APC, permitindo que a proteína mutante se acumule no núcleo e estimule a transcrição. Deste modo, a β-catenina, o alvo do APC, é por si só uma proto-oncoproteína. A desregulação da via APC/ β-catenina não é restrita a cânceres do cólon; por exemplo, as mutações de ganho de função na β-catenina estão presentes em mais de 50% dos hepatoblastomas e em aproximadamente 20% dos carcinomas hepatocelulares.

FIGURA 7-31 O papel da APC na regulação da estabilidade e função da β-catenina. A APC e a β-catenina são componentes da via de sinalização WNT. **A,** Nas células epiteliais do cólon em repouso (não expostas à WNT), a β-catenina forma um complexo macromolecular que contém a proteína APC. Esse complexo leva à destruição da β-catenina, e os níveis intracelulares de β-catenina são baixos. **B,** Quando as células epiteliais normais do cólon são estimuladas por moléculas de WNT, o complexo de destruição é desativado, a degradação da β-catenina não ocorre e os níveis citoplasmáticos aumentam. A β-catenina se transloca para o núcleo, onde se liga ao TCF, um fator de transcrição que ativa os genes envolvidos na progressão do ciclo celular. **C,** Quando o APC está mutado ou ausente, como ocorre frequentemente em pólipos e cânceres colônicos, a destruição da β-catenina não ocorre. A β-catenina se transloca para o núcleo e coativa os genes que promovem a entrada no ciclo celular, e as células se comportam como se estivessem sob constante estimulação pela via WNT.

E-caderina

A β-catenina se liga à cauda citoplasmática da E-caderina, uma proteína da superfície celular que mantém a aderência intercelular. A perda de contato célula a célula, como nas feridas ou nas lesões ao epitélio, interrompe a interação entre a E-caderina e a β-catenina, e também promove o aumento da translocação da β-catenina para o núcleo, onde ela estimula genes que promovem a proliferação; essa é uma resposta apropriada para a injúria, que pode ajudar na reparo da ferida. O restabelecimento desses contatos da E-caderina à medida que a ferida cicatriza, faz com que a β-catenina seja novamente sequestrada na membrana e diminui o sinal de proliferação; diz-se que essas células estão sob "inibição de contato". A perda da inibição de contato por mutações no eixo E-caderina/β-catenina, ou por outras alterações, é uma característica-chave dos carcinomas. Além disso, a perda de E-caderina pode contribuir para o fenótipo maligno por permitir a fácil desagregação das células, que podem então provocar invasão local ou metástase. A redução da expressão da E-caderina na superfície celular tem sido observada em muitos carcinomas, incluindo aqueles que surgem no esôfago, cólon, mama, ovário, e próstata. As mutações de perda de função nas linhagens germinativas do gene da E-caderina, conhecido como *CDH1*, causam carcinoma gástrico familiar, e uma proporção variável de carcinomas gástricos esporádicos também estão associados com a perda de expressão de E-caderina. As bases moleculares da redução da expressão da E-caderina são variadas. Em uma pequena proporção dos casos, há mutação no gene da E-caderina (localizado no 16q); em outros cânceres, a expressão da E-caderina é reduzida como efeito secundário de mutações ativadoras nos genes da β-catenina. Além disso, a E-caderina pode ser regulada negativamente por repressores da transcrição, como o

SNAIL, que são envolvidos na transição epitelial-mesenquimal e na metástase (ver adiante).

CDKN2A

O locus do gene CDKN2A codifica dois produtos de proteína: o inibidor da cinase dependente de ciclina p16/INK4a, que bloqueia a fosforilação da RB mediada por CDK4/ciclina D, reforçando assim o ponto de checagem da RB; e a p14/ARF, que ativa a via da p53 inibindo a MDM2 e evitando a destruição da p53. Assim, a mutação ou silenciamento do CDKN2A impacta em ambas as vias supressoras de tumor, da p53 e da RB. A p16 também parece ser importante na indução da senescência celular (ver adiante). As mutações germinativas no CDKN2A estão associadas a formas familiares de melanoma, e mutações esporádicas deste locus foram detectados no câncer de bexiga, tumores da cabeça e pescoço, leucemias linfoblástica agudas e colangiocarcinomas. Em alguns tumores, tais como o câncer do colo do útero, a p16/INK4a é frequentemente silenciada através da hipermetilação do gene, ao invés de uma mutação (veja discussão sobre alterações epigenéticas). Outros inibidores de cinases dependentes de ciclina também funcionam como supressores de tumores, forem mutações frequentemente ou são silenciados em muitas malignidades humanas.

Via de TGF-β

Na maioria dos epitélios normais, das células endoteliais e hematopoiéticas, o TGF-β é um potente inibidor da proliferação. Ele regula os processos celulares através da ligação aos receptores TGF-β I e II. A dimerização do receptor após a ligação ao ligando inicia sinais intracelulares que envolvem as proteínas da família do SMAD. Sob circunstâncias normais, esses sinais ativam genes anti-proliferativos (p. ex., genes para inibidores de cinase dependente de ciclina) e desativam os genes que conduzem o crescimento celular (p. ex., cinases, MYC e cinases dependentes de ciclina). Como pode ser inferido a partir de nossa discussão anterior, essas alterações resultam na diminuição da fosforilação da RB e interrupção do ciclo celular.

Em muitas formas de câncer, esses efeitos inibitórios de crescimento são prejudicados por mutações de perda de função na via de sinalização do TGF-β. Mutações que afetam o receptor TGF-β tipo II são comuns em cânceres do cólon, estômago, e endométrio, enquanto que a inativação mutacional do SMAD4 é comum em cânceres pancreáticos. Em muitos outros tipos de câncer, a perda da inibição do crescimento mediada por TGF-β ocorre no nível dos genes-alvo fundamentais; alguns exemplos incluem mutações que conduzem à perda da função da p21 e/ou a expressão persistente da MYC. Nestes casos, outros elementos preservados do programa induzido por TGF-β da expressão gênica podem realmente facilitar a aquisição das marcas de câncer, como a evasão imune ou a angiogênese. Assim, a sinalização do TGF-β é uma espada de dois gumes que pode prevenir ou promover o crescimento do tumor, de acordo com o estado de outros genes na célula.

PTEN

O PTEN (do inglês phosphatase and tensin homologue, homólogo da fosfatase e tensina) é uma fosfatase associada à membrana, codificada por um gene no cromossomo 10q23 que está mutado na síndrome de Cowden, um distúrbio autossômico dominante marcada por frequentes crescimentos benignos, como tumores dos apêndices cutâneos e uma incidência aumentada de cânceres epiteliais, particularmente de mama (Cap. 21), do endométrio e da tireoide. Como já mencionado, o PTEN age como um supressor de tumor, servindo como um freio no braço PI3K/AKT da via da tirosina cinase receptora. A função do gene do *PTEN* é perdida em muitos tipos de câncer através da deleção, mutações pontuais deletérias ou por silenciamento epigenético.

NF1

Indivíduos que herdam um alelo mutante do gene *NF1* desenvolvem numerosos neurofibromas benignos e gliomas do nervo óptico como uma consequência da inativação da segunda cópia do gene. Essa condição é chamada *neurofibromatose tipo 1* (Cap. 26). Alguns dos neurofibromas se evoluem para tumores malignos da bainha do nervo periférico, posteriormente. Como já foi discutido, a *Neurofibromina*, o produto proteico do gene *NF1*, contém um domínio ativador de GTPase que atua como um freio na sinalização da RAS. Com a perda da função da neurofibromina, a RAS tende a ficar aprisionada em seu estado ativo, emissor de sinal.

NF2

As mutações de linhagem germinativa no gene *NF2* pre- dispõem ao desenvolvimento da *neurofibromatose tipo 2*.

Como discutido no Capítulo 26, os indivíduos com mutações no *NF2* desenvolvem schwannomas bilaterais benignos no nervo acús- tico. Além disso, mutações somáticas que afetam ambos os alelos do NF2 também foram encontradas nos meningiomas e ependimomas esporádicos. O produto do gene *NF2,* denominado *neurofibromina 2* ou *merlin*, é estruturalmente semelhante à proteína de membrana 4.1 do citoesqueleto das hemácias (Cap. 13) e está relacionado à família ERM (ezrina, radixina e moesina) de proteínas de membrana associadas ao citoesqueleto. As células sem merlina não estabelecem junções estáveis célula-célula e são insensíveis aos sinais normais de interrupção de crescimento gerados pelo contacto célula-célula.

WT1

As mutações de perda de função no gene *WT1,* localizado no cromossomo 11p13, estão associadas com o desenvolvimento do tumor de Wilms, um câncer pediátrico do rim. Ambas as formas herdada e esporádica do tumor de Wilms ocorrem, e a inativação mutacional do lócus do *WT1* é observada em ambas as formas. A proteína WT1 é um ativador transcricional dos genes envolvidos na diferenciação renal e gonadal. Ela regula a transição entre o mesênquima e o epitélio, que ocorre no desenvolvimento do rim. Apesar de não ser precisamente conhecido, parece provável que o efeito tumorigênico da deficiência de WT1 esteja intimamente conectado ao papel do gene na diferenciação dos tecidos genitourinários.

Curiosamente, apesar do WT1 ser um supressor do tumor de Wilms, uma variedade de cânceres adultos, incluindo leucemias e carcinoma de mama, superexpressam o WT1. Já que esses tecidos normalmente não expressam o WT1, ele pode atuar como um oncogene nesses cânceres. Portanto, alguns genes que regulam o desenvolvimento podem atuar como supressores do tumor em um contexto epigenético (p. ex., o *WT1* em uma célula progenitora renal) e um oncogene em um segundo (p. ex., o *WT1* em células-tronco hematopoiéticas), um exemplo de "comunicação cruzada" entre genes e o epigenoma, que discutiremos a seguir.

PATCHED (PTCH)

O *PTCH1* é um gene supressor de tumor que codifica uma proteína de membrana celular chamada PATCHED1. As proteínas PATCHED são reguladores negativas da via de sinalização de Hedgehog. Sob circunstâncias normais, a ligação dos fatores solúveis que pertencem à família Hedgehog aos receptores de PATCH alivia essa regulação negativa e ativa a via, que estimula os fatores de transcrição a jusante. Na ausência de proteínas PATCHED, há uma sinalização de Hedgehog sem oposição que aumenta a expressão de vários genes de pró-crescimento, incluindo a *NMYC* e ciclina D. As mutações germinativas com perda de função na *PTCH1* causam a síndrome de Gorlin, uma condição hereditária, também conhecida como síndrome de carcinoma basocelular nevoide (Cap. 26), que está associada com riscos bem elevados de carcinoma basocelular da pele e de meduloblastoma, um tumor cerebelar agressivo que surge em crianças ou adolescentes. As mutações da *PTCH1* também estão presentes em 20% a 50% dos casos esporádicos de carcinoma basocelular e em 10% a 25% dos casos esporádicos de meduloblastoma. Cerca de metade dessas mutações nos carcinomas basocelulares é do tipo provocado por exposição aos raios UV. Os antagonistas da via de Hedgehog foram desenvolvidos e estão aprovados para o tratamento do carcinoma basocelular avançado, e também estão sendo testados no meduloblastoma e em outros tumores associados à ativação da via de Hedgehog.

VHL

As mutações germinativas de perda de função do gene von Hippel-Lindau (VHL) no cromossomo 3p estão associadas com cânceres hereditários de células renais, feocromocitoma, hemangioblastomas do sistema nervoso central, angiomas da retina e cistos renais. Também foram observadas mutações do gene *VHL* em cânceres esporádicos de células renais (Cap. 20). A proteína de VHL é um componente de uma ubiquitina ligase, um tipo de complexo de proteína que liga de forma covalente as cadeias de ubiquitina em substratos proteicos específicos, promovendo assim a sua degradação pelo proteassomo. Um substrato essencial para a ubiquitina ligase de VHL é o fator de transcrição HIF1α (fator de transcrição indutor de hipóxia 1α). Na presença de oxigênio, o HIF1α é hidroxilado e se liga à proteína VHL, levando à sua ubiquitinação e degradação. Em ambientes hipóxicos, a reação de hidroxilação não consegue ser realizada, e o HIF1α escapa do reconhecimento pela VHL. Como resultado, o HIF1α se acumula nos núcleos das células hipóxicas e ativa vários genes-alvo, incluindo os genes que codificam os fatores de crescimento angiogênicos, fatores de crescimento

endotelial vasculares (VEGF) e o PDGF, o transportador de glicose GLUT1, além de várias enzimas glicolíticas. As mutações de perda de função na VHL também evitam a ubiquitinação e degradação do HIF1α, mesmo sob condições normóxicas, e são, portanto, associadas a níveis elevados de fatores de crescimento angiogênicos e alterações no metabolismo celular que favorecem o crescimento.

STK11

O gene *STK11*, também conhecido como *LKB1*, codifica uma serina/treonina cinase que é um importante regulador do metabolismo celular. As mutações de perda de função de *STK11* dão origem à síndrome de Peutz- Jeghers, um distúrbio autossômico dominante associado com pólipos benignos do trato gastrointestinal e um aumento no risco de vários cânceres epiteliais, particularmente carcinomas gastrointestinais e pancreáticos. A função do *STK11* ainda está sendo definida, mas ele parece ter efeitos pleiotrópicos em várias facetas do metabolismo celular, incluindo a absorção de glicose, a gliconeogênese, a síntese de proteínas, a biogênese mitocondrial e o metabolismo lipídico. Mutações esporádicas causando perda de função do *STK11* são encontradas em diversos carcinomas, uma descoberta que aponta para a importância do papel do metabolismo celular alterado no estabelecimento e manutenção do estado transformado (ver adiante).

Conceitos-chave

Mecanismos de Ação dos Principais Genes Supressores de Tumor

***APC*:** codifica um fator que regula negativamente a via da WNT no epitélio do cólon promovendo a formação de um complexo que degrada a β-catenina.

- Mutada na polipose adenomatosa familiar, doença autossômica dominante, está associada ao desenvolvimento de milhares de pólipos colônicos e ao carcinoma do cólon de início precoce; o desenvolvimento de tumor está associado à perda de um único alelo normal da *APC*
- Mutado em cerca de 70% dos carcinomas do cólon esporádicos; desenvolvimento de tumores associados a defeitos bialélicos adquiridos na *APC*

E-caderina: molécula de adesão celular que desempenha um papel importante na inibição do crescimento mediado por contato de células epiteliais; que também se liga e sequestra a β-catenina, uma proteína de sinalização que funciona na via da WNT

- Mutações de perda de função da linhagem germinativa no gene da E-caderina (*CDH1*) associadas com carcinoma gástrico familiar autossômico dominante
- Perda de expressão observada em vários carcinomas esporádicos; associada com perda de inibição de contato, perda de adesividade, maior capacidade invasiva e aumento da sinalização da WNT

CDKN2A: locus complexo que codifica duas proteínas supressoras de tumor, o inibidor de cinase dependente de ciclina p16/INK4a que aumenta a função da RB, e o ARF, que estabiliza a p53

- Mutações de perda de função na linha germinativa estão associadas com melanoma familiar autossômico dominante
- Perda de função bialélica observada em diversos cânceres, incluindo leucemias, melanomas e carcinomas

Via de TGF-β: potente inibidor da proliferação celular em tecidos normais

- Mutações de perda de função frequentes que envolvem os receptores de TGF-β (cólon, estômago, endométrio) ou transdutores de sinal à jusante (SMADs, pâncreas) em diversos carcinomas
- Papel complexo na carcinogênese; pode também desempenhar um papel pró-oncogênico, aumentando a evasão imune de tumores

PTEN: codifica uma fosfatase lipídica que é um importante regulador negativo da sinalização de PI3K/AKT

- Mutações de perda de função na linha germinativa associados à síndrome de Cowden, distúrbio autossômico dominante associado com alto risco de câncer de mama e carcinoma endometrial
- Perda de função bialélica comum em diversos tipos de câncer

NF1: codifica a neurofibromina 1, uma GTPase que atua como um regulador negativo da RAS

- Mutações de perda de função na linha germinativa causam neurofibromatose tipo 1, um distúrbio autossômico dominante associado com um alto risco de neurofibromas e tumores malignos da bainha do nervo periférico

NF2: codifica a neurofibromina 2 (merlina), uma proteína do citoesqueleto envolvida na inibição de contato

- Mutações de perda de função na linhagem germinativa causam neurofibromatose tipo 2, um distúrbio autossômico dominante associado com um alto risco de schwannomas bilaterais

WT1: codifica um fator de transcrição que é necessário para o desenvolvimento normal dos tecidos geniturinários

- Mutações de perda de função na linhagem germinativa associadas com tumor de Wilms, um câncer renal pediátrico; mutações de WT1 semelhantes também são encontradas no tumor de Wilms esporádico

PTCH1: codifica os receptores de membrana que são reguladores negativos da via de sinalização de Hedgehog

- Mutações de perda de função na linhagem germinativa causam a síndrome de Gorlin, um distúrbio autossômico dominante associado com um alto risco de carcinoma basocelular e meduloblastoma
- Mutações bialélicas adquiridas de perda de função da *PTCH1* são observadas com frequência em carcinomas basocelulares esporádicos e meduloblastomas

VHL: codifica um componente de uma ubiquitina ligase que é responsável pela degradação dos fatores induzidos por hipóxia (HIFs), fatores de transcrição que alteram a expressão gênica em resposta à hipóxia

- Mutações de perda de função na linhagem germinativa causam a síndrome de von Hippel-Lindau, um distúrbio autossômico dominante associado a um alto risco de carcinoma de células renais e feocromocitoma
- Mutações bialélicas adquiridas de perda de função são comuns no carcinoma esporádico de células renais

Alterações Metabólicas Promotoras de Crescimento: O Efeito Warburg

Mesmo na presença de oxigênio suficiente, as células cancerígenas demonstram uma forma distinta de metabolismo celular caracterizada por altos níveis de absorção de glicose e aumento da conversão de glicose para a lactose (fermentação) através da via glicolítica. Esse fenômeno, chamado de efeito Warburg e também conhecido como *glicólise aeróbica*, foi reconhecido há muitos anos atrás (na verdade, Otto Warburg recebeu o Prêmio Nobel em 1931 pela descoberta do efeito que leva seu nome). Clinicamente, a "fome por glicose" dos tumores é usada para visualizar os tumores através da tomografia de emissão de pósitrons (PET), em que se injeta nos pacientes a 18F-fluorodeoxiglicose, um derivado não metabolizável da glicose que é preferencialmente captado pelas células tumorais (assim como por tecidos normais em divisão ativa, como a medula óssea). A maioria dos tumores é PET-positivo, e os de crescimento rápido são marcadamente positivos.

A descoberta de Warburg foi amplamemte negligenciada por muitos anos, mas ao longo da última década, o metabolismo se tornou uma das áreas mais ativas de pesquisa do câncer. As vias metabólicas (assim como as vias de sinalização) em células normais e cancerígenas ainda estão sendo elucidadas e os detalhes são complexas, mas no coração do efeito Warburg reside uma simples pergunta: por que é vantajoso para uma célula cancerígena contar com a glicólise aparentemente ineficiente (que gera duas moléculas de ATP por molécula de glicose), ao invés da fosforilação oxidativa (que gera até 36 moléculas de ATP por molécula de glicose)? Enquanto você pensa a respeito dessa pergunta, é importante reconhecer que as células normais de rápido crescimento, assim como em tecidos embrionários, também contam com a fermentação aeróbica. Assim, o "metabolismo de Warburg" não é específico de câncer, mas sim é uma propriedade geral de células em crescimento que se torna "fixa" nas células cancerígenas.

A resposta a esse enigma é simples: a glicólise aeróbica proporciona a células tumorais de divisão rápida intermediários metabólicos que são necessários para a síntese de componentes celulares, ao passo que a fosforilação oxidativa mitocondrial não. A razão pela qual as células em crescimento dependem da glicólise aeróbica se torna facilmente perceptível quando se considera que uma célula em crescimento apresenta uma rígida exigência biossintética; ela deve duplicar todos os seus componentes celulares (ou seja: DNA, RNA, proteínas, lipídios e organelas), antes que ela possa dividir e produzir duas células-filhas. Lembre-se que o efeito líquido da fosforilação oxidativa é pegar uma única molécula de glicose, a C6H12O6, e combiná-la com seis moléculas de O2 para produzir seis moléculas de H2O e seis moléculas de CO2, que são perdidas através da respiração. Desse modo, embora a fosforilação oxidativa "pura" produza ATP abundante, ela não produz nenhum grupamento de carbono que possa ser utilizado para construir os componentes celulares que são necessários para o crescimento (proteínas, lipídios e ácidos nucleicos). Mesmo as células que não estão crescendo ativamente devem desviar alguns intermediários metabólicos para longe da fosforilação oxidativa, a fim de

sintetizar macromoléculas que são necessárias para a manutenção celular.

Por outro lado, nas células em crescimento ativo apenas uma pequena fração da glicose celular é desviada através da via de fosforilação oxidativa, de tal modo que, em média, cada molécula de glicose que é metabolizada produz aproximadamente quatro moléculas de ATP (ao invés das duas moléculas que seriam produzidas pela glicólise “pura”). Presumivelmente, esse equilíbrio na utilização de glicose (fortemente orientado para a fermentação aeróbica, com um pouco de fosforilação oxidativa) atinge um “ponto ideal” de metabolismo que é excelente para o crescimento. Conclui-se que as células em crescimento precisam se basear no metabolismo mitocondrial. No entanto, a principal função da mitocôndria nas células em crescimento não é gerar ATP, mas sim realizar reações que geram intermediários metabólicos que podem ser desviados para fora e utilizados como precursores na síntese de blocos de construção celulares. Por exemplo, a biossíntese de lipídeos requer acetil-CoA, e a acetil-CoA é, em grande parte, sintetizada nas células em crescimento a partir de intermediários, tais como os citratos que são gerados nas mitocôndrias.

Então, como essa profunda reprogramação do metabolismo, o efeito Warburg, é desencadeada nas células de crescimento normal e nas de crescimento maligno? Como era de se imaginar, **a reprogramação metabólica é produzida por cascatas de sinalização à jusante dos receptores de fatores de crescimento, as mesmas vias que são desreguladas por mutações nos oncogenes e genes supressores de tumores em cânceres.** Assim, enquanto que nas células normais de crescimento rápido a glicólise aeróbica cessa quando o tecido já não está crescendo mais, nas células cancerígenas essa reprogramação persiste devido à ação de oncogenes e à perda da função dos genes supressores de tumor. Alguns dos pontos importantes da conversa cruzada entre os fatores de sinalização do pró-crescimento e o metabolismo celular são exibidos na Figura 7-32 e incluem:

FIGURA 7-32 Metabolismo e crescimento celular. As células quiescentes se baseiam principalmente no ciclo de Krebs para a produção de ATP; se forem privadas, a autofagia (autoalimentação) será induzida para proporcionar uma fonte de combustível. Quando estimulada por fatores de crescimento, as células normais regulam positivamente de maneira significativa a absorção de glicose e glutamina, o que proporciona fontes de carbono para a síntese de nucleotídeos, proteínas e lipídios. Nos cânceres, as mutações oncogênicas envolvendo vias de sinalização do fator de crescimento e outros fatores-chave, como a MYC, regulam negativamente essas vias metabólicas, uma alteração conhecida como efeito Warburg.

• **Sinalização de PI3K/AKT.** A sinalização de PI3K/AKT regula positivamente a atividade de transportadores de

glicose e diversas enzimas glicolíticas, aumentando assim a glicólise; promove o desvio de intermediários mitocondriais para as vias que conduzem à biossíntese de lipídios e estimula fatores que são necessários para a síntese proteica.

- **Atividade da tirosina cinase receptora**. Além de transmitir sinais de crescimento para o núcleo, a sinalização da tirosina cinase receptora também influencia o metabolismo. As células que se dividem rapidamente, tanto as normais como as malignas, expressam a isoforma M2 de piruvato cinase, que catalisa o último passo na via glicolítica, a conversão de fosfoenolpiruvato para piruvato. As tirosina cinases receptoras fosforilam a isoforma M2 de piruvato cinase, uma modificação que atenua a sua atividade enzimática. Isso cria um efeito de represamento que conduz à acumulação de intermediários glicolíticos a montante, que são desviados para a síntese de DNA, RNA e proteínas. É importante salientar que em contraste com as células cancerígenas e tecidos em crescimento, os tecidos pós-mitóticos com grande demanda de ATP, tais como o cérebro, expressam a isoforma M1 de piruvato cinase, que é insensível às vias de sinalização de fator de crescimento e afunila eficientemente o piruvato, o último intermediário na via glicolítica, para dentro da mitocôndria, onde ele é metabolizado pela fosforilação oxidativa para gerar ATP, CO2, e H2O.
- ***MYC***. Como já mencionado, as vias de pró-crescimento regulam positivamente a expressão do fator de transcrição MYC, que leva a mudanças na expressão gênica que suportam o metabolismo anabólico e o crescimento celular. Entre os fatores metabólicos mais importantes que são regulados positivamente pela MYC estão várias enzimas glicolíticas e a glutaminase, que é necessária para a utilização mitocondrial de glutamina.

O outro lado da moeda é que os supressores de tumor muitas vezes inibem as vias metabólicas que suportam o crescimento. Nós já discutimos o efeito de "frenagem" na sinalização PI3K/AKT do PTEN, que se opõe ao efeito Warburg, e como o supressor de tumor STK11 antagoniza as alterações metabólicas que produzem o metabolismo de Warburg. De fato, pode acontecer que muitos (e talvez todos os supressores de tumores) que induzem a interrupção do crescimento suprimam o efeito Warburg. Por exemplo, o p53, indiscutivelmente o supressor de tumor mais importante, regula positivamente genes-alvo que inibem coletivamente a absorção de glicose, glicólise, lipogênese e a geração de NADPH (um co-fator fundamental necessário para a biossíntese das macromoléculas). Deste modo, fica cada vez mais claro que as funções de muitas oncoproteínas e supressores de tumores estão intrinsecamente ligadas com o metabolismo celular.

Autofagia

Autofagia é um estado grave de deficiência de nutrientes no qual as células não só interrompem seu crescimento, como também canibalizam suas próprias organelas, proteínas e membranas como fontes de carbono para a produção de energia (Cap. 2). Se essa adaptação falhar, a célula morre. As células tumorais frequentemente parecem ser capazes de crescer sob condições ambientais marginais sem iniciar a autofagia, sugerindo que as vias que induzem a autofagia estão desreguladas. De acordo com isto, vários genes que promovem a autofagia são supressores tumorais. Contudo, se a autofagia é sempre ruim do ponto de vista do tumor, ainda permanece uma questão de investigação e debate ativos. Por exemplo, sob condições de grave privação de nutrientes, as células tumorais podem usar a autofagia para se tornar "dormentes", um estado de hibernação metabólica que permite às células sobreviverem aos tempos difíceis por longos períodos. Acredita-se que essas células sejam resistentes às terapias que destroem as células em divisão ativa e poderiam, portanto, ser responsáveis por falhas terapêuticas. Assim, a autofagia pode ser amiga ou inimiga do tumor, dependendo de como as vias de sinalização que a regulam estão "ligadas" em um determinado tumor.

Evasão da Morte Celular Programada (Apoptose)

O acúmulo de células neoplásicas pode resultar não somente da ativação de oncogenes promotores do crescimento ou inativação de genes supressores de tumor e do crescimento, mas também a partir de mutações nos genes que regulam a apoptose. No adulto, a morte celular por apoptose é uma resposta protetora a diversas condições patológicas que poderiam contribuir para a malignidade se as células permanecessem viáveis. Uma célula com lesão genômica pode ser induzida a morrer, eliminando a possibilidade de que esta célula continue dando origem a uma neoplasia. Uma variedade de sinais, incluindo danos ao DNA, desregulação de algumas das oncoproteínas das mais potentes, tais como a MYC, e perda de adesão à membrana basal (denominada *anoikis*), podem desencadear a apoptose. Portanto, a apoptose é uma barreira que deve ser

ultrapassada para que o câncer desenvolva e progrida.

Vias Bioquímicas que Levam à Morte Celular Programada

Como discutido no Capítulo 2, há dois programas distintos para ativar a apoptose, as vias extrínseca e intrínseca. A Figura 7-33 mostra, de forma simplificada, a sequência de eventos que leva à apoptose através da sinalização por meio de um receptor de morte CD95/Fas (via extrínseca) e pelo dano ao DNA (via intrínseca). **Dessas duas vias, é a via apoptótica intrínseca (algumas vezes referida como a via mitocondrial) que é a mais frequentemente desativada no câncer.**

FIGURA 7-33 Vias intrínsecas e extrínsecas da apoptose e mecanismos utilizados pelas células tumorais para evitar a morte celular. (1) Perda de p53, levando à função reduzida de fatores pró-apoptóticos, tais como o BAX. (2) Redução da saída do citocromo C das mitocôndrias, como resultado da regulação positiva de fatores anti-apoptóticos, tais como o BCL2, o BCL-XL e o LCM-1. (3) Perda do fator de ativação de peptidase apoptótica 1 (APAF1). (4) Regulação positiva de inibidores de apoptose (IAP). (5) Redução do nível de CD95. (6) Inativação do complexo de sinalização induzido por morte. FADD, Domínio de morte associado ao Fas.

- Lembre-se de que a via intrínseca da apoptose é desencadeada por uma variedade de estímulos, incluindo a retirada de fatores de sobrevivência, estresse e lesão. A ativação dessa via leva a permeabilização da membrana mitocondrial externa, com liberação resultante de moléculas, como o citocromo c, que inicia a apoptose. A integridade da membrana mitocondrial externa é regulada por membros pró-apoptóticos e antiapoptóticos da

família de proteínas BCL2. As proteínas pró-apoptóticas BAX e BAK são necessárias para a apoptose e promovem diretamente a permeabilização mitocondrial. Sua ação é inibida pelos membros antiapoptóticos dessa família, que são exemplificados pela BCL2, BCL-XL e MCL1. Um terceiro conjunto de proteínas (denominadas proteínas *BH3-only*) inclui a BAD, a BID e a PUMA, detecta estímulos indutores de morte e promovem a apoptose através da neutralização das ações de proteínas anti-apoptóticas como a BCL2 e a MCL1. Quando a soma total de todas as proteínas BH3 expressas "ultrapassa" a barreira antiapoptótica formada por BCL2/BCL-XL/MCL1, a BAX e a BAK são ativadas formando poros na membrana mitocondrial. O citocromo C vaza para o citosol, onde se liga ao APAF1, ativando a caspase 9. A caspase 9 então ativa as caspases subsequentes, como a caspase 3, uma típica caspase efetora, que cliva o DNA e outros substratos para causar a morte celular. As caspases são mantidas sob monitoramento nas células saudáveis pelos membros da família *das proteínas inibidoras da apoptose* (IAP).

• A via extrínseca é iniciada quando o CD95/Fas se conecta ao seu ligante, CD95/FasL, levando à trimerização do receptor e de seus *domínios de morte* citoplasmáticos, que atraem a proteína adaptadora intracelular FADD. Essa proteína recruta a procaspase 8 para formar o complexo de sinalização indutor de morte. A procaspase 8 é ativada por clivagem em subunidades menores, gerando a caspase 8. Assim como a caspase 9, a caspase 8 então ativa as caspases executoras à jusante. Além disso, a caspase 8 pode clivar e ativar uma proteína da classe "BH3-only", a BID, ativando também a via intrínseca.

Dentro desse quadro, é possível ilustrar as múltiplas vias em que a apoptose é impedida pelas células cancerígenas (Fig. 7-33). De todos estes mecanismos, um dos melhores estabelecidos é o papel da BCL2 na proteção de células linfoides malignas contra a apoptose. Como discutido posteriormente, aproximadamente 85% dos linfomas de células B do tipo folicular (Cap. 13) são portadores de uma translocação (14:18)(q32;q21) característica. Lembre-se de que 14q32, o local onde os genes da imunoglobulina de cadeia pesada (IgH) são encontrados, também está envolvido na patogenia do linfoma de Burkitt. A justaposição desse locus transcricionalmente ativo com *BCL2* (localizado em 18q21) provoca a superexpressão da proteína BCL2. Ela, por sua vez, protege os linfócitos da apoptose e contribui para a sobrevivência das células B transformadas. Camundongos que são modificados para a superexpressão da BCL2 em suas células B desenvolvem principalmente distúrbios de hiperplasia linfoide e doenças autoimunes, e só raramente apresentam linfoma; desse modo, a superexpressão da BCL2 deve cooperar com outras alterações (p. ex., a expressão constitutiva da MYC) para aumentar o desenvolvimento do câncer. No entanto, a maioria dos tumores sólidos e hematopoiéticos super-expressam pelo menos um membro da família BCL2 de proteínas anti-apoptóticas, sugerindo que a evasão de apoptose é geralmente importante no desenvolvimento e progressão do câncer. Além disso, a quimioterapia e radioterapia matam células cancerígenas principalmente pela indução de apoptose através da via intrínseca, e acredita-se que a superexpressão dos membros da família BCL2 desempenhe um papel importante na resistência de tumores à terapia. Esta suposição se mostra particularmente verdadeira para a MCL-1, um membro da família BCL-2 que está normalmente sujeita à degradação proteassômica no contexto de danos no DNA, mas que é normalmente encontrada estabilizada e superexpressa em cânceres resistentes a medicamentos.

Como já mencionado anteriormente, a p53 é uma importante proteína pró-apoptótica que induz a apoptose em células que não são capazes de reparar o dano no DNA. As ações da p53 são mediadas em parte por ativação transcricional de BAX e PUMA, mas também há outras conexões entre a p53 e a maquinaria apoptótica. Assim, a maquinaria apoptótica no câncer pode ser impedida por mutações que afetam diretamente o componente proteico, assim como pela perda de sensores da integridade genômica, tais como a p53.

A via extrínseca é alterada com menos frequência nos cânceres, no entanto, porém, ela também desempenha um papel em alguns tipos de câncer, principalmente determinados linfomas. Níveis reduzidos de CD95/Fas podem gerar células tumorais menos suscetíveis à apoptose por meio do CD95L/FasL. Outros tumores apresentam altos níveis de FLIP, uma proteína que pode se ligar ao complexo de sinalização induzida por morte e evitar a ativação de caspase 8.

Conceitos-chave

Evasão da Apoptose

- A apoptose pode ser iniciada por meio de vias intrínsecas ou extrínsecas, ambas as quais resultam na ativação de uma cascata proteolítica de caspases que destroem a célula.
- As anomalias de ambas as vias são encontradas em células cancerígenas, mas as lesões que incapacitam a via intrínseca (mitocondrial) parecem ser mais comuns.
- Em mais de 85% dos linfomas de células B foliculares, o gene anti-apoptótico da BCL2 é superexpresso devido a uma translocação (14; 18).
- A superexpressão de outros membros da família *BCL2* como a MCL-1 também está ligada à sobrevida da célula cancerígena e à resistência as drogas.

Potencial de Replicação Ilimitado: Propriedades das Células Cancerígenas Semelhantes às das Células-tronco

Todos os cânceres contêm células que são imortais e que possuem potencial replicativo ilimitado. Algumas linhagens celulares estabelecidas a partir de cânceres estão se proliferando incessantemente em laboratórios por mais de 60 anos, e é razoável esperar que elas continuem a crescer enquanto existem cientistas que continuem a estudá-las. Como é possível que as células cancerígenas aparentemente tenham descoberto a fonte proverbial da eterna juventude? As respostas não são totalmente conhecidas, mas três fatores interrelacionados parecem ser críticos para a imortalidade das células cancerígenas: (1) evasão de senescência; (2) evasão de crise mitótica; (3) capacidade de autorrenovação.

- **Evasão de senescência.** Como foi discutido na seção sobre o envelhecimento celular (Cap. 2), a maioria das células humanas normais possuem a capacidade de se dividir de 60 a 70 vezes. Após isso, as células se tornam senescentes, deixando permanentemente o ciclo celular e nunca se dividindo novamente. Os mecanismos que produzem senescência ainda não são bem compreendidos, mas o estado de senescência está associado à regulação positiva de supressores de tumor, tais como a p53 e a INK4a/p16 (talvez em resposta à acumulação de danos no DNA ao longo do tempo). Acredita-se que esses supressores de tumor contribuam para a senescência, em parte, através da manutenção da RB em um estado hipofosforilado, que favorece a interrupção do ciclo celular. Como já foi discutido, o ponto de checagem do ciclo celular G1/S dependente de RB é interrompido em praticamente todos os cânceres por uma ampla variedade de aberrações genéticas e epigenéticas adquiridas.
- **Evasão da crise mitótica.** Embora as células que são resistentes à senescência aumentem a capacidade replicativa, elas ainda não são imortais; ao invés disso, elas finalmente entram em uma fase referida como *crise mitótica* e morrem. Esse fenômeno foi relacionado ao encurtamento progressivo dos *telômeros* nas extremidades dos cromossomos. Os telômeros são sequências especiais de DNA nas extremidades dos cromossomos que se ligam a vários tipos de complexos de proteínas protetoras (Cap. 2). A maioria das células somáticas não expressam a *telomerase*, a enzima que é responsável pela manutenção dos telômeros, e com cada divisão celular seus telômeros encurtam. Quando o DNA telomérico é erodido, as extremidades expostas dos cromossomo são “detectadas” na forma de quebras de DNA dupla fita. Se as células afetadas possuírem p53 funcional, a célula interromperá seu crescimento e poderá sofrer apoptose, mas se a p53 for disfuncional, a via de recombinação não-homóloga é ativada e poderá unir duas extremidades “descobertas” de dois cromossomos. Isso resulta em cromossomos dicêntricos que são separados na anáfase, resultando em novas quebras na fita dupla do DNA. O dano genômico em “bola de neve” causado por repetidos ciclos de “ponte-fusão-quebra” por fim leva à catástrofe mitótica e morte celular (Fig. 7-34). A telomerase é expressa em níveis muito baixos na maioria das células somáticas e, portanto, todas as células que escapam da senescência estão muito propensas a morrer na crise mitótica. No entanto, se as células reativarem a telomerase durante a crise, elas poderão restaurar seus telômeros e sobreviver; essas células podem ter sofrido danos aos oncogenes e genes supressores de tumor durante a crise e, por isso, apresentam alto risco de transformação maligna. Alternativamente, os cânceres podem surgir a partir de células-tronco (ver adiante), que normalmente são de vida longa, em parte, porque elas continuam a expressar a telomerase. Qualquer que seja o mecanismo, a manutenção dos telômeros é observada em praticamente todos os tipos de cânceres, e em 85% a 95% dos casos isto é devido à regulação positiva da telomerase. Os tumores restantes usam um outro mecanismo para manter seus telômeros denominado de *alongamento* alternativo dos telômeros, que provavelmente dependem da recombinação de DNA.

FIGURA 7-34 Fuga de células de senescência e catástrofe mitótica causadas pelo encurtamento dos telômeros. A replicação de células somáticas, que não expressam a telomerase, leva a telômeros encurtados. Na presença de postos de checagem competentes, as células sofrem uma interrupção e entram na senescência não replicativa. Na ausência de pontos de checagem, as vias de reparo de DNA, tais como a via não homóloga de união de extremidade (NHEJ) são ativadas inapropriadamente, levando à formação de cromossomos dicêntricos. Na mitose, os cromossomos dicêntricos são separados, a gerando quebras de fita dupla aleatórias, que, em seguida, ativam as vias de reparo de DNA, levando à associação aleatória de extremidades de fita dupla e à formação, novamente, de cromossomos dicêntricos. As células passam por inúmeras etapas deste ciclo de ”ponte-fusão-quebra“, que gera uma enorme instabilidade cromossômica e inúmeras mutações. Se as células não conseguirem reexpressar a telomerase, elas eventualmente sofrem catástrofe mitótica e morrem. A reexpressão da telomerase permite que as células escapem do ciclo de ”ponte-fusão-quebra“, promovendo assim a sua sobrevivência e tumorigênese.

- *Autorrenovação*. Diferente da maioria das células, as células- tronco teciduais e as células germinativas expressam a telomerase, tornando-as resistentes à crise mitótica, e também de alguma forma elas evitam as alterações genéticas e epigenéticas que desencadeiam a senescência. Além disso, células-tronco de longa duração também possuem outra propriedade crítica, a capacidade de autorrenovação. Em termos simples, autorrenovação significa que cada vez que uma célula-tronco se divide pelo menos uma das duas células-filhas permanece uma célula-tronco. Em uma *divisão simétrica*, ambas as células- filhas permanecem células estaminais; essas divisões podem ocorrer durante a embriogênese, quando os grupos de células-tronco estão se expandindo, ou durante períodos de estresse. Em uma *divisão assimétrica*, apenas uma célula-filha permanece uma célula-tronco; em tais circunstâncias, a célula-filha que não é estaminal prossegue ao longo de alguma via de diferenciação, ganhando uma ou mais funções no processo. Estas células que “transitam” para um estado diferenciado são muitas vezes altamente proliferativas, mas elas finalmente se diferenciam, param de se dividir, e se extinguem.

O crescimento continuado e a manutenção de muitos tecidos que contêm células de vida curta, como os elementos constituintes de medula óssea e sangue e as células epiteliais do trato gastrointestinal e da pele, dependem de uma população residente de células-tronco teciduais que são capazes de autorrenovação. Seguindo essa lógica, como os cânceres são imortais e possuem capacidade proliferativa ilimitada, eles também devem conter células que se autorrenovam, as chamadas *células-tronco do câncer*. Embora a existência de células-tronco do câncer seja aceita, há um debate em curso sobre a sua identidade e o seu número em tipos específicos de câncer, devido, em grande parte, à dificuldade para determinar se uma célula em particular é uma célula-tronco

do câncer. Portanto, o número de “células-tronco” calculado para estar presente em um tumor em particular pode variar amplamente dependendo da metodologia utilizada para quantificar as células-tronco, levando à incerteza se as células-tronco do câncer são raras ou comuns em tumores.

Outra questão em aberto é saber se as células-tronco do câncer surgem a partir da transformação de células-tronco teciduais ou da conversão de células somáticas convencionais para células transformadas com característica adquirida de células tronco. A resposta parece ser que ambos os cenários ocorrem em diferentes tipos de tumores (Fig. 7-35).

INTRÍNSECO: LMC

EXTRÍNSECO: LEUCEMIA PROMIOLOCÍTICA AGUDA

BCR-ABL t(9;22)

Célula-tronco

PML-RARA t(15;17)

Progenitor

Célula-tronco mutada

Progenitor mutado com propriedades semelhantes às células-tronco

Divisões celulares assimétricas

Célula-tronco mutada

Progenitor mutado

Progenitor mutado

Progenitor mutado com propriedades semelhantes às células-tronco

Fração proliferativa baixa

Fração proliferativa alta

Fração proliferativa baixa

População autor-renovadora

População de tumores em massa

População autor-renovadora

FIGURA 7-35 Origens das células com capacidade de autorrenovação no câncer. As células-tronco do câncer podem surgir a partir de células-tronco de tecido transformado (p. ex., células-tronco hematopoiéticas na leucemia mieloide crônica, LMC) com ”propriedades-tronco“ intrínseca ou a partir de células em proliferação que adquirem uma mutação que confere ”propriedades-tronco” (p. ex., progenitores de granulócitos na leucemia promielocítica aguda). Em ambos os casos, as células-tronco do câncer passam por divisões celulares assimétricas que dão origem a progenitores comprometidos que proliferam mais rapidamente do que as células-tronco do câncer; como resultado, a maioria das células malignas em ambos os tumores não possuem capacidade de autorrenovação.

• Na leucemia mielóide crônica (LMC), o gene de fusão BCR-ABL, que caracteriza esse tumor, está presente em

um subconjunto de célula tumorais que possui todas as propriedades de uma célula-tronco hematopoiética normal. Desse modo, a LMC parece se originar de uma célula-tronco hematopoética transformada com uma capacidade enraizada de autorrenovação. De modo semelhante, determinados tumores epiteliais podem surgir a partir de outras células-tronco adultas, tais como aquelas que estão presentes nas criptas colônicas.

- Por outro lado, estudos da leucemia mielóide aguda têm demonstrado que as células-tronco do câncer nesta doença surgem a partir de progenitores hematopoiéticos mais diferenciados que adquirem uma capacidade anormal de autorrenovação. O modo como isso ocorre não está claro, mas acredita-se que certos fatores de transcrição mutados, tais como uma proteína de fusão PML-RARA que está associada à leucemia promielocítica aguda (descrita mais adiante) podem ter papéis importantes na aquisição de características de célula-tronco (Fig. 7-35). Lembre-se que a expressão de um pequeno número de fatores de transcrição podem resultar na reprogramação epigenética de uma célula somática diferenciada, como por exemplo um fibroblasto em uma célula-tronco pluripotente. Desse modo, é fácil de imaginar como mutações que conduzem a expressão de determinados fatores de transcrição importantes, tais como a MYC, podem converter uma célula somática em uma célula transformada com uma capacidade de autorrenovação. Um corolário dessa ideia é que, ao contrário das células-tronco normais e sua progênie mais diferenciada, que possui uma relação pai-filho fixa, as células cancerígenas dentro de um tumor podem ser capazes de "desdiferenciar" para um estado similar às células-tronco. De fato, há evidências de que os cânceres podem repovoar seus grupos de células-tronco a partir de populações de células que não sejam tronco, o que complica ainda mais os esforços para definir de forma precisa e escolher seletivamente as células-tronco do câncer.

Apesar dessas incertezas, o conceito de células-tronco do câncer tem importantes implicações para a sua terapia. Mais notavelmente, se as células-tronco cancerígenas são essenciais para a persistência do tumor, conclui-se que tais células devem ser eliminadas para erradicar o tumor. Suspeita-se também que, assim como as células-tronco normais, as células- tronco cancerígenas apresentam uma alta resistência intrínseca a terapias convencionais devido à uma baixa taxa de divisão celular e a expressão de fatores, tais como a proteína de resistência a múltiplas drogas-1 (MDR1), que neutralizam os efeitos de medicamentos quimioterápicos. Assim, o sucesso limitado das terapias atuais pode em parte ser explicado pela sua incapacidade para matar as células-tronco malignas que estão na raiz do câncer, uma ideia que está sendo testada ativamente em laboratório.

Conceitos-chave

Potencial de Replicação Ilimitado

- Pelo menos algumas células em todos os tipos de câncer devem ser similares às células-tronco; essas células são algumas vezes referidas como as células-tronco do câncer. Elas podem surgir através da transformação de uma célula- tronco normal ou através de lesões genéticas adquiridas que lhes conferem um estado similar ao estaminal mesmo em uma célula mais madura.
- As células cancerígenas adquirem lesões que inativam os sinais de senescência e reativam a telomerase, que atuam em conjunto para transmitir um potencial replicativo ilimitado.

Angiogênese

Mesmo que um tumor sólido possua todas as anomalias genéticas que são necessárias para a transformação maligna, ele não pode aumentar para além de 1 a 2 mm de diâmetro, a menos que ele tenha a capacidade para induzir a angiogênese. Como os tecidos normais, os tumores requerem a distribuição de oxigênio e nutrientes e a remoção de produtos de excreção (resíduos); provavelmente, a zona de 1 a 2 mm representa a distância máxima através da qual o oxigênio, os nutrientes e os resíduos podem se difundir a partir dos vasos sanguíneos. Cânceres em crescimento estimulam a neoangiogênese, durante a qual os vasos brotam a partir dos capilares previamente existentes (Cap. 3). A neovascularização possui um efeito duplo no crescimento do tumor: a perfusão provê nutrientes e oxigênio e as células endoteliais recém-formadas estimulam o crescimento de células tumorais adjacentes através da secreção de fatores de crescimento, como fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) e PDGF. Embora a vasculatura do tumor resultante seja eficaz no fornecimento de nutrientes e remoção dos resíduos, ela não é inteiramente normal; os vasos são permeáveis e

dilatados, e apresentam um padrão aleatório de conexão, características que podem ser apreciadas na angiografia. Ao permitir que as células tumorais tenham acesso a esses vasos anormais, a angiogênese também contribui para a metástase. Portanto, a angiogênese é um aspecto essencial de malignidade.

Como os tumores em crescimento desenvolvem um suprimento sanguíneo? O paradigma atual **é que a angiogênese é controlada por um equilíbrio entre os promotores e inibidores da angiogênese; em tumores angiogênicos, esse equilíbrio se mostra inclinado em favor dos promotores.** No início de seu desenvolvimento, muitos tumores humanos não induzem a angiogênese. Carentes de nutrientes, esses tumores permanecem pequenos ou *in situ*, possivelmente por anos, até que um *botão liga/desliga angiogênico* termine esta fase de quiescência vascular. A base molecular do botão liga/desliga angiogênico envolve o aumento da produção de fatores angiogênicos e/ou perda de inibidores angiogênicos. Esses fatores podem ser produzidos pelas próprias células tumorais ou pelas células inflamatórias (p. ex., macrófagos), ou por outras células estromáticas associadas aos tumores. As proteases, quer sejam elaboradas pelas células tumorais ou por células estromáticas em resposta ao tumor, também estão envolvidas na regulação do equilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos. Muitas proteases podem liberar fatores básicos de crescimento fibroblástico pró- angiogênicos (bFGF) que estão armazenados na MEC; por outro lado, os inibidores da angiogênese, a angiostatina e a vasculostatina, são produzidos pela clivagem proteolítica do plasminogênio e do colágeno, respectivamente.

O equilíbrio local dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos é influenciado por vários fatores:

- A falta relativa de oxigênio devido à hipoxia estabiliza o HIF1α, um fator de transcrição sensível ao oxigênio mencionado anteriormente, que então ativa a transcrição das citocinas pró-angiogênicas VEGF e bFGF. Esses fatores criam um gradiente angiogênico que estimula a proliferação de células endoteliais e guia o crescimento de novos vasos em direção ao tumor. O VEGF também aumenta a expressão de ligantes que ativam a via de sinalização Notch, que regula a ramificação e da densidade dos novos vasos (Cap. 3).
- Mutações envolvendo supressores tumorais e oncogenes no câncer também pendem a balança a favor da angiogênese. Por exemplo, a p53 pode estimular a expressão de moléculas antiangiogênicas, tais como a trombospondina-1, e reprimir a expressão de moléculas pró-angiogênicas, tais como o VEGF. Assim, a perda de p53 nas células tumorais não somente remove os pontos de checagem do ciclo celular e altera o metabolismo da célula tumoral, mas também gera um ambiente mais permissivo para a angiogênese.
- A transcrição do VEGF é também influenciada por sinais da via RAS-MAP cinase, e mutações de ganho de função na *RAS* ou *MYC* regulam positivamente a produção de VEGF. O bFGF e o VEGF são comumente expressos em uma grande variedade de células tumorais, e níveis elevados podem ser detectados no soro e na urina de uma fração significativa de pacientes com câncer.

A ideia de que a angiogênese é essencial para que os tumores sólidos cresçam até tamanhos clinicamente significativos forneceu um poderoso incentivo para o desenvolvimento de agentes terapêuticos que bloqueiam a angiogênese. Esses agentes são agora uma parte do arsenal que os oncologistas utilizam contra o câncer; um ótimo exemplo é o bevacizumab, um anticorpo monoclonal que neutraliza a atividade do VEGF e está aprovado para uso no tratamento de vários cânceres. No entanto, inibidores da angiogênese não foram tão eficazes como se esperava com base em estudos pré-clínicos realizados com cobaias de ratos com câncer; eles podem prolongar a vida, mas normalmente por apenas alguns meses e a um custo financeiro muito elevado. Os mecanismos que fundamentam a persistência e progressão final de cânceres em face da terapia com inibidores da angiogênese ainda não são claros. Talvez surjam subclones do tumor que, em virtude do maior potencial invasivo e metastático, ganhem acesso rápido aos vasos do hospedeiro existentes. O modesto benefício da terapia antiangiogênica destaca a natureza perniciosa de cânceres avançados, o que pode até iludir terapias dirigidas às células de suporte do estroma, tais como o endotélio, que são genomicamente estáveis e, portanto, presumivelmente “imunes” às pressões darwinianas que fazem com que células cancerígenas adquiram fenótipos malignos ao longo do tempo. As melhorias só são possíveis com uma maior compreensão das “rotas de fuga” através das quais as células tumorais contornam o efeito dos inibidores da angiogênese que estão em uso hoje em dia.

Conceitos-chave

Angiogênese

- A vascularização de tumores é essencial para seu crescimento e é controlada pelo equilíbrio entre os fatores angiogênicos e antiangiogênicos que são produzidos pelas células tumorais e estromáticas.
- A hipoxia desencadeia a angiogênese através das ações do HIF-1α na transcrição do fator pró-angiogênico VEGF.
- Muitos outros fatores regulam a angiogênese; por exemplo, a p53 induz a síntese do inibidor da angiogênese trombospondina-1, enquanto a sinalização de RAS, MYC, e MAPK regula positivamente a expressão de VEGF e estimula a angiogênese.
- Inibidores de VEGF são utilizados para tratar um número de cânceres avançados e prolongar o curso clínico, mas não são curativos.

Invasão e Metástase

A invasão e a metástase são resultados de interações complexas entre as células cancerígenas e o estroma normal e são as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer. Portanto, elas são tema de intensos estudos. Estudos em camundongos e em humanos revelam que, apesar de milhões de células advindas do tumor primário serem liberadas na circulação a cada dia, somente poucas metástases são produzidas. De fato, as células tumorais podem ser frequentemente detectadas no sangue e na medula de pacientes com câncer de mama que não possuem, e não possuirão, o desenvolvimento de doença metastática evidente. Por que o processo metastático é tão ineficiente? Para que as células tumorais surjam a partir de uma massa primária, entrem nos vasos sanguíneos ou linfáticos, e produzam um segundo crescimento em um local distante, elas devem passar por uma série de passos (resumidos na Fig. 7-36), sendo que cada um deles é ineficaz e está sujeito a milhares de controles; assim, em qualquer ponto da sequência, as células desgarradas podem não sobreviver. Nesta discussão, a cascata metastática será dividida em duas fases: (1) invasão da matriz extracelular (MEC) e (2) disseminação vascular, instalação das células tumorais e colonização. Subsequentemente, a genética molecular da cascata metastática, como compreendida atualmente, será apresentada.

FIGURA 7-36 A cascata metastática. Etapas sequenciais envolvidas na disseminação hematogênica de um tumor.

Invasão da Matriz Extracelular

A organização estrutural e função dos tecidos normais são, em grande parte, determinadas pela interação entre as células e a MEC. Como discutido no Capítulo 1, os tecidos são organizados em compartimentos separados um do outro por dois tipos de MEC: a membrana basal e o tecido conjuntivo intersticial. Apesar de organizados diferentemente, cada um desses componentes da MEC é composto por colágeno, glicoproteínas e proteoglicanos. Como mostrado na Figura 7-36, as células tumorais devem interagir com a MEC em diversos estágios da cascata metastática. Um carcinoma deve primeiro romper a membrana basal subjacente, então atravessar o tecido conjuntivo intersticial e, em última instância, ter acesso à circulação através da penetração na membrana basal

vascular. Esse processo é repetido ao contrário quando um êmbolo de células tumorais extravasa em um sítio distante. A invasão da MEC inicia a cascata metastática e é um processo ativo que pode ser separado em diversos passos (Fig. 7-37):

FIGURA 7-37 Sequência de eventos na invasão das membranas basais epiteliais por células tumorais. As células tumorais se separam umas das outras devido à redução da adesividade e atraem células inflamatórias. As proteases secretadas pelas células tumorais e células inflamatórias degradam a membrana basal. A seguir, ocorre a ligação de células tumorais nos sítios de ligação gerados proteoliticamente e a migração de células tumorais.

- "Relaxamento" das interações célula tumoral-célula tumoral.
- Degradação da MEC.

• Ligação a novos componentes da MEC.
• Migração e invasão das células tumorais.

A dissociação das células umas das outras são frequentemente o resultado das alterações nas moléculas de adesão intercelulares e é o primeiro passo no processo de invasão. As células epiteliais normais são fortemente grudadas entre si e à MEC através de diversas moléculas de adesão. As interações célula-célula são mediadas pela família de glicoproteínas transmembrana chamada de caderina. As *E-caderinas* fazem a mediação das adesões homotípicas das células epiteliais, servindo assim para manter as células epiteliais em união e para transmitir sinais entre as células. Em diversos tumores epiteliais, incluindo adenocarcinomas do cólon, estômago e de mama, a função da E-caderina é perdida. Presume-se que essa diminuição da regulação reduz a capacidade das células de se aderirem umas às outras e facilita seu desligamento do tumor primário e consequente avanço em direção aos tecidos circunjacentes.

A degradação da membrana basal e do tecido conjuntivo intersticial é o segundo passo da invasão. As células tumorais podem fazê-lo ao secretar enzimas proteolíticas, ou induzir as células estromáticas (p. ex., fibroblastos e células inflamatórias) a elaborar proteases. Muitas famílias de proteases diferentes, tais como as metaloproteinases (MMP), a catepsina D e o ativador de plasminogênio urocinase, foram relacionadas à invasão por células tumorais. As MMP regulam a invasão tumoral através da remodelação de componentes insolúveis da membrana basal e da matriz intersticial, mas também através da liberação de fatores de crescimento sequestrados na MEC. De fato, produtos de clivagem do colágeno e dos proteoglicanos também possuem efeitos quimiotáticos, angiogênicos e promotores do crescimento. Por exemplo, a MMP9 é uma gelatinase que cliva o colágeno tipo IV da membrana basal epitelial e vascular, sendo que, além disso, estimula a liberação de VEGF dos grupamentos sequestrados na MEC. Os tumores benignos da mama, cólon e estômago mostram pouca atividade da colagenase tipo IV, enquanto suas contrapartes malignas superexpressam essa enzima. Concomitantemente, as concentrações de inibidores de metaloproteinases estão reduzidas, de forma que o equilíbrio está inclinado grandemente em direção à degradação tecidual. De fato, a superexpressão de MMP e outras proteases foi relatada em muitos tumores.

O terceiro passo na invasão envolve as alterações na ligação das células tumorais a proteínas da MEC. As células epiteliais normais possuem receptores, como as integrinas, para a laminina da membrana basal e para o colágeno que estão polarizados em sua superfície basal; esses receptores ajudam a manter as células em um estado quiescente, diferenciado. A perda de adesão nas células normais leva à indução da apoptose, enquanto que, não surpreendentemente, as células tumorais são resistentes a essa forma de morte celular. Além disso, a própria matriz se torna modificada de maneira a promover a invasão e a metástase. Por exemplo, a clivagem das proteínas de membrana basal, colágeno IV e laminina, pelas MMP2 e MMP9, gera novos sítios que se ligam a receptores nas células tumorais e estimulam a migração.

A locomoção é a última etapa da invasão, impulsionando as células tumorais através da membrana basal degradada e das zonas de proteólise da matriz. A migração é um processo em múltiplas etapas, que envolve muitas famílias de receptores e proteínas de sinalização que afinal se encontram no citoesqueleto de actina. As células devem se ligar à matriz na extremidade de avanço, soltar-se da matriz na extremidade final e contrair o citoesqueleto de actina para seguir adiante. Tais movimentos parecem ser estimulados e direcionados por citocinas derivadas das células tumorais, tais como os fatores de mobilidade autócrinos. Além disso, os produtos de clivagem dos componentes da matriz (p. ex., colágeno, laminina) e alguns fatores de crescimento (p. ex., IGF I e II) possuem atividade quimiotática para as células tumorais. Não obstante, a clivagem proteolítica libera fatores de crescimento ligados a moléculas da matriz. As células do estroma também produzem efetores parácrinos de mobilidade celular, como o fator de crescimento de hepatócitos/fator de dispersão, que se liga à tirosina cinase receptora MET nas células tumorais. A concentração do fator de crescimento de hepatócitos/fator de dispersão é elevada na extremidade de avanço do tumor de cérebro altamente invasivo glioblastoma, apoiando a teoria de sua função na mobilidade.

Nos últimos anos, ficou claro que as células da MEC e do estroma que cercam as células tumorais não são meramente uma barreira estática a ser atravessada pelas células tumorais, mas, pelo contrário, constituem um ambiente variado em que a sinalização recíproca entre as células tumorais e as células do estroma podem ou promover ou evitar a tumorigênese e/ou a progressão tumoral. As células estromáticas que interagem com os tumores incluem as células da resposta imune inata e adaptativa (ver adiante), assim como os fibroblastos. Uma variedade de estudos demonstrou que os fibroblastos associados ao tumor exibem expressão alterada de genes

que codificam moléculas da MEC, proteases, inibidores de proteases e diversos fatores de crescimento. Portanto, as células tumorais vivem em um ambiente complexo e sempre em mudança, composto por MEC, fatores de crescimento, fibroblastos e células imunes, com conversa cruzada significativa entre todos os componentes. É fácil imaginar que tumores venham a ser dominados por subclones, os quais são mais bem-sucedidos em cooptar este ambiente para seus próprios propósitos malignos.

Disseminação Vascular e Instalação das Células Tumorais

Uma vez que atinjam a circulação, as células tumorais ficam vulneráveis à destruição por uma variedade de mecanismos, incluindo o estresse mecânico de cisalhamento, a apoptose estimulada pela perda de adesão (denominada *anoikis*) e a defesa imune inata e adaptativa. Os detalhes da imunidade tumoral serão considerados adiante.

Dentro da circulação, as células tumorais tendem a agregar- se formando massas. As adesões homotípicas entre as células tumorais favorecem esse arranjo, assim como as adesões heterotípicas entre as células tumorais e as células do sangue, principalmente as plaquetas (Fig. 7-36). A formação de agregados plaqueta-tumor pode aumentar a sobrevida da célula tumoral e sua capacidade de se implantar. As células tumorais também podem se ligar e ativar os fatores de coagulação, resultando na formação de êmbolos. A interrupção e o extravasamento dos êmbolos tumorais em sítios distantes envolvem a adesão ao endotélio, seguida pelo egresso através da membrana basal. As moléculas de adesão (integrinas, receptores de laminina) e as enzimas proteolíticas, discutidas anteriormente, estão envolvidas nesses processos. A molécula da adesão CD44 apresenta interesse em particular, pois está expressa em linfócitos T normais, sendo usada por essas células para migrar através de locais selecionados nos tecidos linfoides. Tal migração é atingida pela ligação da CD44 ao hialuronato em vênulas endoteliais altas. Tumores sólidos também expressam a CD44 com frequência, o que aparenta favorecer sua disseminação nos linfonodos e outros locais metastáticos.

O local em que as células tumorais circulantes deixam os capilares para formar depósitos secundários está relacionado à localização anatômica e à drenagem vascular do tumor primário, além do tropismo de certos tumores para tecidos específicos. A maioria das metástases ocorre no primeiro leito capilar disponível para o tumor. Muitas observações, contudo, sugerem que uma via natural de drenagem não explica totalmente a distribuição das metástases. Por exemplo, o carcinoma prostático se dissemina preferencialmente para o osso, os carcinomas broncogênicos tendem a envolver as suprarrenais e o cérebro, os neuroblastomas se disseminam para o fígado e para os ossos. Esse tropismo por um órgão específico pode estar relacionado aos seguintes mecanismos:

- Células tumorais podem ter moléculas de adesão cujos ligantes são expressos preferencialmente nas células endoteliais do órgão-alvo.
- As quimiocinas possuem um importante papel na determinação das metástases para os tecidos-alvo. Por exemplo, algumas células cancerígenas da mama expressam os receptores de quimiocina CXCR4 e CCR7.
- Em alguns casos, o tecido-alvo pode ser um ambiente não permissivo – “solo infértil”, como se diz, para o crescimento de mudas tumorais. Por exemplo, apesar de serem bem vascularizados, o músculo esquelético e o baço raramente são locais onde há metástases.

Infelizmente, tumores não leem textos sobre patologia, e ainda há muito a ser aprendido sobre os fatores que comandam sua disseminação. Apesar de sua “esperteza” em escapar de seu local de origem, as células tumorais circulantes são bastante ineficientes em colonizar órgãos distantes. Dessa forma, mesmo quando as metástases estão estabelecidas, elas podem crescer apenas até tamanhos pequenos e clinicamente insignificantes. De fato, o conceito de *dormência*, referindo-se a sobrevivência prolongada de micrometástases sem sua progressão, é bem descrito no melanoma e nos cânceres de mama e de próstata. Apesar de os mecanismos moleculares de colonização estarem apenas começando a ser desvendados em modelos com camundongos, um padrão constante parece ser aquele no qual as células tumorais secretam citocinas, fatores de crescimento e moléculas da MEC que agem nas células estromáticas residentes, as quais, por sua vez, tornam o local metastático habitável para a célula cancerígena. Por exemplo, as metástases do câncer de mama para o osso são osteolíticas em razão da ativação dos osteoclastos no local metastático. As células do câncer de mama secretam a proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHRP), que estimula os osteoblastos a produzir o ligante da RANK (RANKL). O RANKL então ativa os osteoclastos, que degradam a matriz óssea e liberam fatores de crescimento embebidos nela, como o IGF e o TGF-β. Com uma compreensão molecular melhor dos mecanismos de metástase, nossa habilidade de torná-

los alvos terapêuticos será grandemente aumentada.

Genética Molecular do Desenvolvimento de Metástases

Por que somente alguns tumores formam metástases? Quais são as alterações genéticas e epigenéticas que permitem as metástases? Por que o processo metastático é tão ineficiente? Diversas teorias concorrentes foram propostas para explicar como o fenótipo metastático surge.

- O *modelo de evolução clonal* sugere que, à medida que as mutações se acumulam nas células cancerígenas geneticamente instáveis e o tumor se torna heterogêneo (Fig. 7-38*A*), um raro subconjunto de subclones de células tumorais adquire um padrão de expressão gênica, o qual é permissivo para todas as etapas envolvidas na metástase.

FIGURA 7-38 Mecanismos de desenvolvimento de metástase dentro de um tumor primário. Um tumor primário não metastático é exibido (azul claro) do lado esquerdo de todos os diagramas. Quatro modelos são apresentados: **A,** A metástase é causada por clones variantes raros que se desenvolvem no tumor primário. **B,** A metástase é provocada pelo padrão de expressão gênica da maioria das células do tumor primário, referida como uma assinatura metastática. **C,** A combinação de A e **B,** na qual as variantes metastáticas aparecem em um tumor com uma assinatura gênica metastática. **D,** O desenvolvimento da metástase é amplamente influenciado pelo estroma tumoral, que pode regular a angiogênese, a invasão local e a resistência à eliminação imune, permitindo que as células do tumor primário, como no modelo **C,** se tornem metastáticas.

- Um subconjunto de cânceres de mama possui uma assinatura da expressão gênica metastática similar à

encontrada nas metástases, apesar de não haver evidência clínica de metástase aparente. Há uma hipótese de que nesses tumores com uma "*assinatura metastática*", a maioria, se não todas as células, desenvolve uma predileção para a disseminação metastática durante os estágios precoces da carcinogênese (Fig. 7-38*B*).

- Uma terceira ideia, que combina as duas acima, supõe que a assinatura metastática é necessária, mas não suficiente para a metástase, e que mutações adicionais são necessárias para que a metástase ocorra (Fig. 7-38*C*).
- Por fim, há evidências da capacidade da metástase de envolver não apenas propriedades intrínsecas às células cancerígenas, mas também as características de seu microambiente, tais como os componentes do estroma, a presença de células imune infiltrantes e a angiogênese (Fig. 7-38*D*).

Um questionamento ainda em aberto nesse tema é se há genes cuja principal ou única contribuição para a tumorigênese é o controle das metástases. Essa questão é mais do que de interesse acadêmico, pois se formas alteradas de certos genes promovem ou suprimem o fenótipo metastático, sua detecção em um tumor primário teria tanto implicações prognósticas quanto terapêuticas. Como a metástase é um fenômeno complexo envolvendo uma variedade de etapas e vias, acredita-se que os "oncogenes da metástase" ou "supressores metastáticos" são raros. Um gene supressor de metástase é definido como um gene cuja perda promove o desenvolvimento de metástase sem um efeito no tumor primário. Pelo menos uma dúzia de genes perdidos nas lesões metastáticas foi confirmada como tendo a função de "supressores metastáticos". Suas funções moleculares são variadas e ainda não estão totalmente esclarecidas; contudo, a maioria parece afetar várias vias de sinalização.

Entre os candidatos a oncogenes metastáticos, estão o *SNAIL* e o *TWIST*, que codificam fatores de transcrição cuja função primária é promover a transição epitelial-mesenquimal (TEM). Na TEM, as células carcinomatosas diminuem a regulação de certos marcadores epiteliais (p. ex., E-caderina) e aumentam a regulação de certos marcadores mesenquimais (p. ex., vimentina e actina de músculo liso). Acredita-se que essas alterações favoreçam o desenvolvimento de um fenótipo pró-migratório que é essencial para a metástase. A perda da expressão da E-caderina parece ser um evento essencial na TEM, sendo que o SNAIL e o TWIST são repressores transcricionais que diminuem a regulação da expressão de E-caderina. A TEM foi documentada principalmente nos cânceres de mama; permanece a ser estabelecido se esse é um fenômeno geral em outros tumores sólidos.

Papel dos Elementos Estromáticos na Metástase

Nas seções anteriores, vimos diversos exemplos sobre a interação entre as células tumorais e os elementos estromáticos. Por exemplo, macrófagos no estroma secretam proteases de degradação da matriz e proteínas da MEC podem liberar fatores angiogênicos latentes e fatores de crescimento, como o TGFβ. As células tumorais bem-sucedidas devem cooptar essas e outras interações e utilizá-las para promover seu crescimento e a invasão, e sucede-se que estas interações, e as próprias células estromais são alvos em potencial no tratamento contra o câncer. Nós já discutimos o uso de inibidores da angiogênese em pacientes com câncer; com maior potencial de benefício, temos as terapias que ultrapassam outro marco das células do câncer - a capacidade de evitar a resposta imune do hospedeiro (ver adiante).

Conceitos-chave

Invasão e Metástase

- A capacidade de invadir tecidos, um marco da malignidade, ocorre em quatro etapas: o relaxamento dos contatos célula-célula, a degradação da MEC, a ligação a novos componentes da MEC e a migração das células tumorais.
- Contatos de célula-célula são perdidas através da inativação da E-caderina, através de diversas vias.
- Membranas basais e degradação da matriz intersticial são mediadas por enzimas proteolíticas secretadas por células tumorais e estromáticas, como as metaloproteases e catepsinas da matriz.
- As enzimas proteolíticas também liberam fatores de crescimento sequestrados na MEC e geram fragmentos quimiotáticos e angiogênicos a partir da clivagem das glicoproteínas da MEC.
- O local metastático de muitos tumores pode ser adivinhado através da localização do tumor primário. Muitos tumores ficam presos no primeiro leito capilar que encontram (mais comumente no pulmão e fígado).

- Alguns tumores exibem tropismo em um órgão, provavelmente devido à expressão dos receptores de adesão ou quimiocina, cujos ligantes são expressos por células endoteliais do local metastático.
- Genes que promovem a transição epitelial-mesenquimal, como o *TWIST* e o *SNAIL*, podem ser importantes genes de metástase nos tumores epiteliais.

Evasão da Defesa do Hospedeiro

O mais longo entre os "Santo Graals" da oncologia, a promessa de terapias que permitam que o sistema imune do hospedeiro reconheça e destrua células cancerígenas está finalmente dando frutos, devido, em grande parte, a uma compreensão mais clara das vias pelas quais as células cancerígenas evitam a resposta do hospedeiro. Paul Ehrlich primeiramente concebeu a ideia de que as células tumorais podem ser reconhecidas como "estranhas" e eliminadas pelo sistema imune. Subsequentemente, Lewis Thomas e Macfarlane Burnet formalizaram esse conceito, cunhando o termo *vigilância imunológica*, o que implica que uma função normal do sistema imunológico serve para constantemente "escanear" o corpo para encontrar células malignas emergentes e destruí-las. Muitas observações apoiam essa ideia – a presença de infiltrados linfocitários ao redor dos tumores e alterações reacionais nos linfonodos que drenam locais com câncer; resultados experimentais, a maioria com tumores transplantados; a incidência aumentada de alguns cânceres em pessoas e camundongos imunodeficientes; a demonstração direta de células T específicas de tumor e de anticorpos em pacientes; e mais recente e diretamente, a resposta de cânceres avançados a agentes terapêuticos que agem através do estímulo às respostas da célula T latente do hospedeiro (ver adiante).

O fato de que cânceres ocorrem em indivíduos imunocompetentes indica que a vigilância imune não é perfeita; contudo, o fato de que alguns tumores escapam a tal policiamento não impede a possibilidade de que outros tenham sido abortados. Assumindo que o sistema imunológico é capaz de reconhecer e eliminar os cânceres nascentes, segue-se o fato de que os tumores que se desenvolvem devem ser compostos de células que são invisíveis para o sistema imunológico do hospedeiro ou que liberam fatores que suprimem ativamente a imunidade do hospedeiro. O termo *imunoeditoração do câncer* está sendo usado para descrever a capacidade que o sistema imunológico possui de formar e moldar as propriedades imunogênicas das células tumorais, de forma que acaba resultando na seleção Darwiniana dos subclones, os quais são os melhores em escapar da eliminação imunológica. A ideia tem sido apoiada pelo fato de que, nos últimos anos, tornou-se evidente que tumores produzem diversos fatores que promovem a tolerância à imunidade e a imunossupressão, e que agentes terapêuticos que neutralizam estes fatores podem resultar na regressão do tumor, mesmo em pacientes com cânceres avançados. Essas repostas clinicamente encorajadoras constituem uma forte evidência de que a evasão da imunidade do hospedeiro é, de fato, um marco para muitos cânceres em humanos, se não todos.

A seção seguinte explora algumas das importantes questões sobre a imunidade tumoral: Qual é a natureza dos antígenos tumorais? Quais sistemas efetores do hospedeiro reconhecem as células tumorais? Como os tumores evitam estes mecanismos do hospedeiro? E, por fim, como reações imunológicas contra tumores podem ser terapeuticamente exploradas?

Antígenos Tumorais

Os antígenos encontrados em tumores que geram uma resposta imunológica foram demonstrados em muitos tumores induzidos experimentalmente e em alguns cânceres humanos. Eles podem ser classificados de acordo com sua estrutura molecular e fonte.

As classes principais dos antígenos tumorais são as seguintes (Fig. 7-39):

FIGURA 7-39 Antígenos tumorais reconhecidos por células T CD8 +. (Modificado de Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Filadélfia, WB Saunders, 2003.)

- **Produtos de genes mutados**. A transformação neoplásica, como foi discutida, resulta das alterações genéticas em protooncogenes e em genes supressores de tumor; esses genes mutados codificam proteínas variantes que nunca foram vistas pelo sistema imunológico e, que, portanto, são reconhecidas como sendo não próprias. Além disso, devido à instabilidade genômica, cânceres frequentemente abrigam uma grande carga de mutações ao longo de seus genomas. A maioria dessas mutações adquiridas provavelmente são "passageiras", mutações neutras em termos de adequação da célula cancerígena e que, portanto, não estão relacionadas ao fenótipo transformado. No entanto, aleatoriamente, algumas destas mutações passageiras podem cair nas sequências de codificação dos genes e dar origem a variantes de proteína que servem como antígenos do tumor. Os produtos dos proto- oncogenes alterados, os genes supressores de tumor e os genes "passageiros" são traduzidos no citoplasma das células tumorais, e como qualquer proteína citoplasmática, podem entrar na via de processamento do MHC classe I e serem reconhecidos por células T CD8 + . Além disso, essas proteínas podem entrar na via de processamento do MHC classe II nas células apresentadoras de antígeno que possuem fagocitaram células tumorais mortas e, assim, também serem reconhecidas pelas células T CD4 + . Alguns pacientes com câncer possuem células T CD4+ e CD8+ circulantes que podem responder aos peptídeos resultantes das oncoproteínas mutadas, tais como as proteínas RAS, p53 e BCR-ABL. Em animais, a imunização com as proteínas RAS ou p53 mutadas induz LTC (linfócitos T citotóxicos) e respostas de rejeição contra os tumores que expressam essas proteínas mutantes. No entanto, os neo-antígenos específicos de tumor que são reconhecidos pelos LCTs em pacientes com câncer são, em sua maioria, atualmente desconhecidos.
- **Proteínas celulares superexpressas ou expressas de forma aberrante**. Os antígenos tumorais também podem ser proteínas celulares normais que estão expressas de forma anormal nas células tumorais. Um desses antígenos é a tirosinase, uma enzima envolvida na biossíntese da melanina que é expressa apenas em melanócitos normais e melanomas. Pode ser surpreendente que o sistema imunológico seja capaz de responder a esse antígeno próprio normal. A explicação provável é que a tirosinase normalmente é produzida em quantidades tão pequenas e em tão poucas células normais que não é reconhecida pelo sistema imunológico e não é capaz de induzir tolerância. Outro grupo de antígenos tumorais, os *antígenos do "câncer de testículo"*, é

codificado por genes que são silenciosos em todos os tecidos adultos, exceto nas células germinativas dos testículos – daí o seu nome. Apesar de a proteína estar presente nos testículos, ela não é expressa na superfície celular sob sua forma antigênica, porque o esperma não expressa os antígenos do MHC classe I. Assim, para todos os propósitos práticos, esses antígenos são tumor-específicos. A família do gene do antígeno do melanoma (MAGE) é o protótipo desse grupo. Apesar de ter sido originalmente descrito nos melanomas, os antígenos MAGE são expressos por diversos tipos de tumor. Por exemplo, o MAGE-1 é expresso em 37% dos melanomas e em um número variável de carcinomas de pulmão, fígado, estômago e esôfago. Há diversos outros membros da família MAGE, denominados de forma variada RAGE, GAGE e outros acrônimos.

- **Antígenos tumorais produzidos por vírus oncogênicos**. Diversos vírus estão associados a cânceres. Não é surpreendente que esses vírus produzam proteínas que são reconhecidas como estranhas pelo sistema imunológico. Os mais potentes desses antígenos são as proteínas produzidas por vírus de DNA latente; os exemplos em humanos incluem o vírus do papiloma humano (HPV) e o vírus de Epstein-Barr (EBV). Há abundante evidência de que os LTC reconhecem o antígeno desses vírus e de que um sistema imunológico competente possui uma função na vigilância contra os tumores induzidos por vírus, devido à sua habilidade em reconhecer e destruir as células infectadas. De fato, o conceito de vigilância imunológica contra tumores é mais bem estabelecido para tumores induzidos por vírus de DNA.
- **Antígenos oncofetais.** Os antígenos oncofetais são proteínas expressas em altos níveis nas células cancerígenas e nos tecidos normais em desenvolvimento (fetais). Apesar de se acreditar originalmente que eles fossem completamente específicos para tumores e tecidos fetais, conforme as técnicas para a detecção destes antígenos foram sendo aperfeiçoadas, tornou-se claro que sua expressão em adultos não é limitada a tumores. Quantidades aumentadas dessas proteínas são identificadas nos tecidos e na circulação em várias condições inflamatórias, e elas são encontradas em pequenas quantidades nos tecidos normais. Não há evidência de que os antígenos oncofetais sejam importantes indutores ou alvos da imunidade antitumoral. No entanto, proteínas oncofetais são suficientemente específicas para que possam servir como marcadores que ajudam no diagnóstico do tumor e no tratamento clínico. Os dois antígenos oncofetais mais completamente caracterizados são o antígeno carcinoembrionário (CEA) e a α-fetoproteína (AFP). Eles são discutidos na seção sobre "Marcadores Tumorais".
- **Glicolipídios e glicoproteínas de superfície celular alterados**. A maioria dos tumores humanos e experimentais expressam níveis maiores do que o normal e/ou formas anormais de glicoproteínas de superfície e de glicolipídios, que podem ser marcadores diagnósticos e alvos para terapia. Essas moléculas alteradas incluem gangliosídeos, antígenos de grupos sanguíneos e mucinas. As mucinas são glicoproteínas de alto peso molecular contendo numerosos carboidratos ligados ao oxigênio das cadeias laterais em um polipeptídeo central. Os tumores frequentemente apresentam expressão desregulada das enzimas que sintetizam essas cadeias laterais de carboidratos, o que leva ao aparecimento de epítopos tumor-específicos nas cadeias laterais de carboidratos ou no polipeptídeo central anormalmente exposto. Diversas mucinas foram o foco de estudos diagnósticos e terapêuticos, incluindo a CA-125 e a CA-19-9, expressas em carcinomas de ovário, e a MUC-1, expressa tanto em carcinomas de mama quanto nos de ovário. Diferentemente de muitas mucinas, a MUC-1 é uma proteína integral de membrana que normalmente está expressa somente na superfície apical do epitélio ductal mamário, um local que está relativamente isolado do sistema imune. Nos carcinomas ductais de mama, contudo, a molécula é expressa de forma não polarizada e contém carboidratos novos, específicos de tumor, e epítopos de peptídeos detectáveis por anticorpos monoclonais de camundongos. Os epítopos de peptídeos induzem tanto anticorpos quanto respostas de células T em pacientes com câncer e estão, portanto, sendo considerados como candidatos a vacinas tumorais em pacientes com câncer de mama e possivelmente de ovário.
- **Antígenos de diferenciação específicos para o tipo celular**. Os tumores expressam moléculas que normalmente estão presentes nas suas células de origem. Esses antígenos são denominados *antígenos de diferenciação*, porque eles são específicos para a linhagens particulares ou estágios de diferenciação de diversos tipos celulares. Tais antígenos de diferenciação são tipicamente autoantígenos normais e, portanto, não induzem resposta imune em hospedeiros que apresentam tumores. Sua importância reside em ser alvo em potencial para a imunoterapia e para a identificação dos tecidos de origem dos tumores. Agora há diversos exemplos de anticorpos monoclonais que reconhecem antígenos específicos de acordo com o tipo de célula, os quais são agentes anti-tumores altamente eficazes. Anticorpos contra o CD20, uma proteína transmembrana

que é expressa na superfície de todas as células B maduras normais, possui ampla atividade citocida contra linfomas de célula B maduros e leucemias e são bastante utilizados no tratamento desses tumores. Acredita-se que esses anticorpos induzem a morte de células através de diversos mecanismos, incluindo a opsonização e fagocitose das células tumorais, citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos e fixação do complemento. Anticorpos anti-CD20 também matam células B normais, mas como as células-tronco hematopoiéticas são poupadas, as células B normais reemergem após o tratamento.

Anticorpos monoclonais também podem ser acoplados covalentemente em drogas, toxinas ou radioquímicos; neste caso, o anticorpo serve como um míssil guiado que fornece uma ogiva terapêutica para cânceres que expressam determinados antígenos de superfície. Atualmente, essa estratégia produz tratamentos eficazes para diversos cânceres. Por exemplo, o CD30 é um membro da família das proteínas transmembranares receptoras de TNF, e é expresso por linfomas de célula T específicos e na maioria dos linfomas de Hodgkin. Anticorpos contra o CD30 ligados a uma droga citotóxica têm recentemente produzido respostas memoráveis em pacientes com linfomas CD30-positivos que falharam na resposta a terapias convencionais. Outros anticorpos desse tipo, como os específicos para HER2 conjugados a toxinas, estão atualmente sendo avaliados. Por fim, anticorpos biespecíficos produzidos com duas superfícies diferentes de reconhecimento de antígeno, uma que liga os antígenos tumorais e uma segunda que liga a molécula sinalizadora de CD3 nas células T, têm produzido alguns resultados promissores em testes clínicos.

Mecanismos Efetores Antitumorais

A imunidade mediada por células é o mecanismo antitumoral dominante in vivo. Apesar do fato de que soros de pacientes com câncer possam conter anticorpos que reconheçam tumores, há evidências limitadas sobre se eles possuem um papel protetor em condições fisiológicas. Os efetores celulares que mediam a imunidade são descritos no Capítulo 6.

- **Linfócitos T citotóxicos**. O efeito antitumoral das células T citotóxicas que reagem contra os antígenos tumorais é bem estabelecido em tumores induzidos experimentalmente. Em humanos, os LTC CD8+ possuem um papel protetor contra as neoplasias associadas a vírus (p. ex., tumores induzidos por EBV e HPV) e diversos estudos mostram que o número de células T CD8+ que infiltram os tumores e a presença de uma “assinatura de gene” associada aos LTC CD8+ correlacionam-se com um prognóstico melhor para diversos cânceres, e não apenas naqueles causados por vírus oncogênicos.
- **Células natural killer**. As células NK são linfócitos capazes de destruir as células tumorais sem sensibilização prévia e, assim, podem prover a primeira linha de defesa contra as células tumorais. Após sua ativação com IL-2 e IL-15, as células NK podem lisar uma ampla gama de tumores humanos, incluindo muitos dos que parecem ser não imunogênicos para as células T. Enquanto a importância das células NK na resposta do hospedeiro contra tumores espontâneos ainda não foi bem estabilizada, as citocinas que ativam as células NK estão sendo utilizadas para a imunoterapia.
- **Macrófagos**. Macrófagos ativados exibem citotoxicidade contra as células tumorais in vitro. As células T, as células NK e os macrófagos podem colaborar na reatividade antitumoral, porque o interferon-γ, uma citocina secretada por células T e por células NK, é um potente ativador de macrófagos. Os macrófagos ativados podem destruir o tumor por mecanismos similares àqueles usados para destruir micróbios (p. ex., produção de espécies reativas do oxigênio; Capítulo 2).

Vigilância Imunológica e Fuga

Dados os muitos mecanismos antitumorais em potencial, há alguma evidência de que eles operam in vivo para evitar o surgimento de neoplasias? Um forte argumento para a existência de vigilância imune é a frequência aumentada de cânceres em cenários de imunodeficiência. Pessoas com imunodeficiências congênitas desenvolvem cânceres cerca de 200 vezes mais do que a taxa dos indivíduos imunocompetentes. Receptores de transplante imunossuprimidos e pessoas com AIDS também apresentam uma incidência aumentada de malignidades. A maioria (mas não todas) dessas neoplasias são linfomas agressivos compostos por células B maduras. Particularmente ilustrativo é o raro distúrbio de imunodeficiência recessiva ligada ao X denominada XLP *(síndrome linfoproliferativa ligada ao X)*, causada por mutações no gene que codifica uma proteína adaptadora, SAP, que participa das vias de sinalização da célula T e NK. Em garotos afetados, a infecção por EBV não toma a forma usual, autolimitada, de uma mononucleose infecciosa, mas, em vez disso, se desenvolve

sob uma forma crônica, algumas vezes fatal, de mononucleose infecciosa, ou mesmo pior, de um linfoma composto por células B infectadas com EBV.

A maioria dos cânceres ocorre em pessoas que não sofrem de qualquer imunodeficiência aparente. Fica evidente, então, que as células tumorais devem desenvolver mecanismos para escapar ou evadir-se do sistema imunológico em hospedeiros imunocompetentes. Diversos desses mecanismos podem estar operantes (Fig. 7-40).

FIGURA 7-40 Mecanismos pelos quais os tumores escapam ao sistema imune. Os tumores podem escapar das respostas imunes através da perda de expressão de antígenos ou das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) ou através da produção de citocinas ou ligantes imunossupressores, tais como o PD-L1 para receptores inibitórios nas células T. (Reimpresso de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and Molecular Immunology, 7ª ed. Filadélfia, WB Saunders, 2012.)

• **Crescimento seletivo de variantes antígeno-negativas.** Durante a progressão tumoral, subclones

fortemente imunogênicos podem ser eliminados, um exemplo de imunoeditoração que já foi discutido.

- **Perda ou redução da expressão de moléculas de MHC.** As células tumorais podem não ser capazes de expressar níveis normais de moléculas de HLA classe I, escapando assim do ataque por células T citotóxicas. Tais células, contudo, podem ativar as células NK caso as células tumorais expressem ligantes para receptores ativadores de células NK.
- **Ativação das vias imunorregulatórias.** Um importante conceito emergente é o de que células tumorais ativamente inibem a imunidade do tumor ao envolver as vias normais de regulação imunológica, as quais servem como "pontos de checagem" em reações imunes. Através de diversos mecanismos, as células tumorais podem diminuir a regulação da expressão dos fatores co-estimulantes nas células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas; como resultado, essas células não conseguem envolver o receptor estimulante CD28 e, ao invés disso, ativam o receptor inibidor CTLA-4 nas célula T efetoras. Isso não somente evita a sensibilização, mas também pode induzir a falta de resposta em longo prazo em células T específicas para tumor. As células tumorais também podem diminuir a regulação da expressão de PD-L1 e PD-L2, proteínas de superfície da célula que ativam o receptor de morte-1 programado (PD-1) nas células T efetoras. O PD-1, como o CTLA-4, pode inibir a ativação da célula T. Anticorpos que bloqueiam receptores inibidores CTLA-4 ou PD-1 produziram resultados promissores em testes clínicos conduzidos em pacientes com tumores sólidos em estágio avançado. Testes clínicos adicionais estão sendo planejados utilizando os anticorpos que bloqueiam o PD-1 e CTLA-4 juntos entre si e com quimioterapia convencional ou de alvo. O sucesso desses agentes resultou em um novo paradigma na imunoterapia do câncer, às vezes chamada de "bloqueio do ponto de checagem". Isso é centrado na ideia de que tratamentos que removem os "freios" impostos por tumores nas respostas imunes anti-tumor do hospedeiro podem ser altamente eficazes no tratamento do câncer.
- **Secreção dos fatores imunossupressores através de células cancerígenas**. Tumores podem secretar diversos produtos que inibem a resposta imune do hospedeiro. O TGF-β secretado em grandes quantidades por muitos tumores e é um potente imunossupressor. Outros tumores secretam galectinas, fatores do tipo lectina ricos em açúcar que abruptamente alteram as respostas da célula T para favorecer a imunossupressão. Muitos outros fatores solúveis produzidos pelos tumores também são suspeitos de inibir a resposta imune do hospedeiro, incluindo a interleucina-10, a prostaglandina E2, certos metabólitos derivados do triptofano e VEFG, os quais podem inibir a diapedese das células T a partir da vasculatura no leito tumoral.
- **Indução das células T regulatórias (Tregs).** Alguns estudos sugerem que tumores produzem fatores que favorecem o desenvolvimento das células T regulatórias imunossupressoras, as quais também podem contribuir para a "imunoevasão".

Então, parece que não há escassez de mecanismos através dos quais as células tumorais podem vencer o sistema imunológico do hospedeiro. No entanto, a resposta supracitada dos tumores aos agentes imunomodulatórios, como os anticorpos que bloqueiam o CTLA-4 e PD-1 têm gerado tremenda excitação em relação ao potencial da imunoterapia moderna para o câncer. O maior desafio agora é determinar quais mecanismos de evasão da imunidade são mais importantes nos cânceres em humanos (preferivelmente através de testes biomarcadores sensíveis e específicos que podem ser realizados no câncer de cada paciente, individualmente) e para desenvolver um conjunto mais amplo de terapias que derrotam estes mecanismos e induzem a imunidade eficaz no hospedeiro.

Conceitos-chave

Evasão da Vigilância Imunológica

- Células tumorais podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico como não próprias e então destruídas.
- A atividade antitumoral é mediada por mecanismos predominantemente mediados por células. Antígenos tumoraisestão presentes na superfície da célula através de moléculas de MHC de classe I e são reconhecidos por CTLs CD8 + .
- As diferentes classes de antígenos tumorais incluem produtos de proto-oncogenes mutados, genes supressores de tumores, proteínas superexpressas ou expressas de forma aberrante, antígenos tumoraisproduzidos por vírus oncogênicos, antígenos oncofetais, glicolipídios e glicoproteínas alterados e antígenos de diferenciação específicos para o tipo de célula.

- Pacientes com imunossupressão possuem um risco maior de desenvolver câncer, especialmente os tipos causados por vírus de DNA oncogênicos.
- Em pacientes imunocompetentes, os tumores podem evitar o sistema imunológico através de vários mecanismos, incluindo o crescimento seletivo de variantes antígeno- negativas, perda ou expressão reduzida de antígenos de histocompatibilidade e imunossupressão mediada pela expressão de certos fatores (p. ex., TGF-β, PD-1 ligante, galectinas) pelas células tumorais.
- Os anticorpos que superam esses mecanismos de evasão imune são uma promessa em testes clínicos conduzidos em pacientes com câncer avançado.

Instabilidade Genômica

Anomalias genéticas que aumentam as taxas de mutação são muito comuns em cânceres e aceleram a aquisição de mutações condutoras necessárias para a transformação e subsequente progressão do tumor. Apesar dos humanos literalmente nadarem em um ambiente de agentes que são mutagênicos (p. ex., substâncias químicas, radiação, luz solar), os cânceres são desfechos relativamente raros desses encontros. Essa situação resulta da habilidade das células normais de reparar o dano ao DNA, da morte das células com danos irreparáveis ("Evasão da Apoptose," já abordado anteriormente) e de outros mecanismos, como a senescência induzida por oncogenes e a vigilância imunológica.

Nós discutimos anteriormente o papel do gene supressor de tumor *TP53* na proteção do genoma contra danos oncogênicos em potencial, tanto ao interromper a divisão da célula para ganhar tempo para o reparo do dano do DNA causado por mutagênicos ambientais quanto através do início da apoptose em células com danos irreparáveis. A importância do reparo do DNA na manutenção da integridade do genoma é ainda mais realçada por diversas doenças em que os genes que codificam proteínas envolvidas no reparo de DNA estão defeituosos. Os indivíduos nascidos com tais defeitos hereditários nas proteínas de reparo do DNA estão com risco muito aumentado de desenvolver câncer. Além disso, defeitos nos mecanismos de reparo estão presentes em certos tipos de cânceres esporádicos humanos. Mutações nos genes de reparo do DNA, por si mesmos, não são oncogênicos, mas suas anomalias aumentam muito a ocorrência de mutações em outros genes durante o processo de divisão celular normal. Tipicamente, a instabilidade genômica ocorre quando ambas as cópias dos genes de reparo de DNA são perdidas; contudo, alguns estudos sugeriram que a haploinsuficiência de pelo menos um subconjunto desses genes pode promover o câncer. Conforme explicado anteriormente, defeitos em três tipos de sistemas de reparo de DNA – reparo do pareamento errôneo, reparo de excisão de nucleotídeos e reparo de recombinação – contribuem para diferentes tipos de câncer.

Síndrome do Câncer de Colon sem Polipose Hereditária

A síndrome do câncer de cólon sem polipose hereditária (do inglês HNPCC) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por carcinomas familiares do cólon, os quais afetam predominantemente o ceco e o cólon proximal (Cap. 17). Resulta de defeitos em uma família de genes codificadores de um grupo de proteínas que trabalha em união para realizar reparo do *pareamento errado (mismatch repair)* do DNA. Quando uma fita de DNA está sendo replicada, estas proteínas agem como "verificadores de palavras". Por exemplo, se há um pareamento errado do G com T, diferente do normal A com o T, os fatores de reparo do *mismatch repair* corrigem o defeito. Indivíduos com HNPCCherdam uma cópia anormal de um gene de *mismatch repair*. O problema surge quando as células adquirem mutações de perda de função, presumivelmente de forma aleatória, em seus alelos normais. Com a perda da função de "revisão", os erros gradualmente acumulam-se ao longo do genoma, e alguns deles podem ativar proto-oncogenes ou inativar genes supressores de tumores. Com o tempo, pode dar origem a um câncer. Assim, os genes de reparo do DNA se comportam como genes supressores de tumor em seu modo de herança, mas em contraste com os genes supressores de tumor (e oncogenes), eles afetam o crescimento celular apenas indiretamente – permitindo que mutações em outros genes sejam adquiridas durante o processo de divisão celular normal.

Uma das marcas registradas dos pacientes com defeitos de reparo do pareamento tipo *mismatch repair* é a *instabilidade de microssatélites*. Microssatélites são repetições em série de um a seis nucleotídeos encontradas por todo o genoma. Nas pessoas normais, o comprimento desses microssatélites permanece constante. Contudo, em pessoas com HNPCC, esses satélites são instáveis e aumentam ou diminuem de comprimento nas células

tumorais, criando alelos não encontrados nas células normais do mesmo paciente.

Dos vários genes de reparo do pareamento errôneo de DNA, pelo menos quatro estão envolvidos na patogenia do HNPCC. As mutações nas linhagens germinativas dos genes *MSH2 e MLH1* respondem por aproximadamente 30% dos casos. Os casos remanescentes apresentam mutações em outros genes de reparo desse tipo. Apesar de a HNPCC ser responsável por somente 2% a 4% de todos os cânceres colônicos, a instabilidade de microssatélites pode ser detectadas em cerca de 15% dos cânceres de cólon esporádicos. Os genes de câncer que estão mutados nos tumores HNPCC ainda não foram totalmente caracterizados, mas incluem os genes que codificam o receptor II de TGF-β, o componente TCF da via da β-catenina, *BAX* e outros oncogenes e genes supressores de tumor.

Xeroderma Pigmentoso

Indivíduos com outro distúrbio hereditário do reparo do DNA, o xeroderma pigmentoso, apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de cânceres da pele, particularmente após a exposição aos raios UV contidos na radiação solar. A radiação UV provoca a ligação cruzada de resíduos de pirimidina, evitando a replicação normal do DNA. Tal dano ao DNA é reparado por um sistema de reparo por excisão de nucleotídeos. Diversas proteínas estão envolvidas no r*eparo por excisão de nucleotídeos*, e a perda hereditária de qualquer uma delas pode originar o xeroderma pigmentoso.

Doenças com Defeitos no Reparo de DNA por Recombinação Homóloga

Diversas síndromes de câncer autossômico recessivas raras têm sido descritas como caracterizadas pela hipersensibilidade a certos tipos de agentes que trazem danos ao DNA, como a radiação ionizante (*síndrome de Bloom e síndrome de ataxia-telangiectasia*) ou agentes de ligação cruzada de DNA, como drogas quimioterapêuticas (*anemia de Fanconi*). O fenótipo destas doenças é complexo e inclui, além da pré-disposição do câncer, características como sintomas neurológicos (ataxia telangiectasia), aplasia da medula óssea (anemia de Fanconi) e defeitos de desenvolvimento (síndrome de Bloom).

- Como mencionado anteriormente, o gene mutado na ataxia-telangiectasia, o *ATM*, é importante no reconhecimento e resposta ao dano do DNA causado pela radiação ionizante. Pessoas com a síndrome de Bloom possuem predisposição a uma ampla gama de tumores. O gene defeituoso codifica uma helicase que participa do reparo de DNA por recombinação homóloga.
- Há 13 genes que compõem o complexo da anemia de Fanconi; a mutação de quaisquer um deles pode resultar no fenótipo. É interessante notar que o *BRCA2*, que sofre mutação em alguns indivíduos com câncer de mama familiar, também é mutado em um subconjunto de pessoas com anemia de Fanconi.
- As mutações em dois genes, *BRCA1* e *BRCA2*, são responsáveis por 25% dos casos de câncer de mama familiar. Além do câncer de mama, mulheres com mutação no *BRCA1* possuem um risco substancialmente maior de ter cânceres epiteliais de ovário, e os homens possuem um risco levemente aumentado para o câncer de próstata. De maneira similar, as mutações no gene *BRCA2* aumentam o risco para o câncer de mama, tanto em homens quanto em mulheres, assim como de câncer de ovário, de próstata, de pâncreas, das vias biliares, do estômago, melanócitos e linfócitos B. Apesar de suas funções ainda não terem sido totalmente elucidadas, as células que não apresentam esses genes desenvolvem quebras cromossômicas e intensa aneuploidia. Aparentemente, as proteínas da anemia de Fanconi e as proteínas de BRCA formam uma rede de resposta de danos ao DNA, cujo propósito é o de reparar certos tipos de danos ao DNA através de uma via de reparos por recombinação homóloga. Defeitos nesta via resultam na ativação da via de recuperação não homóloga de união de extremidades, formação de cromossomos dicêntricos, ciclos de ponte-fusão-quebra e aneuploidia maciça. Apesar de a conexão entre os genes *BRCA1* e *BRCA2* e os cânceres de mama familiares ser conhecida, esses genes raramente são inativados em casos esporádicos de câncer de mama. Nesse aspecto, o *BRCA1* e o *BRCA2* são diferentes dos outros genes supressores de tumor, como o *APC* e o p53, que são inativados tanto nos cânceres familiares quanto nos esporádicos.

Cânceres Resultantes de Mutações Induzidas pela Instabilidade Genômica Regulada: Neoplasias Linfoides

Um tipo especial de dano de DNA possui um papel importante na patogenia de tumores dos linfócitos B e T.

Conforme descrito no Capítulo 6, a imunidade adaptativa confia na capacidade das células B e T de diversificarem seus genes receptores de antígenos. As células B e T expressam inicialmente um par de produtos de gene, RAG1 e RAG2, os quais realizam a recombinação de segmentos V(D)J, permitindo a construção dos genes receptores de antígenos funcionais. Além disso, após encontrar o antígeno, as células B maduras geram uma enzima especializada chamada de citosina desaminase induzida por ativação(AID), que catalisa tanto a recombinação da mudança de classe de genes da imunoglobulina quanto a hipermutação somática. Erros durante a construção e diversificação do gene receptor do antígeno são responsáveis por muitas das mutações que causam as neoplasias linfoides (Cap. 13).

Conceitos-chave

Instabilidade Genômica como Capacitadora de Malignidade

- Pessoas com mutações hereditárias de genes envolvidos em sistemas de reparo de DNA possuem um risco muito maior de desenvolverem câncer.
- Os pacientes com síndrome de HNPCC têm defeitos no sistema de reparo tipo *mismatch repair*, o qual resulta no desenvolvimento de carcinomas do cólon. Estes genomas dos pacientes mostram instabilidade de microssatélites, caracterizado por mudanças no comprimento das repetições curtas em todo o genoma.
- Os pacientes com xeroderma pigmentoso possuem um defeito na via do reparo de excisão de nucleotídeos e possuem mais riscos de desenvolverem câncer de pele por exposição aos raios UV, devido a uma incapacidade de reparo dos dímeros de pirimidina.
- Síndromes envolvendo defeitos no sistema de reparo do DNA por recombinação homóloga constituem um grupo de distúrbios - síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, e anemia de Fanconi - que são caracterizadas pela hipersensibilidade a agentes que danificam o DNA, como a radiação ionizante. *BRCA1* e *BRCA2*, os quais são transformados em cânceres de mama familiar, estão envolvidos no reparo do DNA.
- As mutações sofridas nas células linfoides devido à expressão de produtos de genes que induzem a instabilidade genômica (RAG1, RAG2, AID) são causas importantes de neoplasias linfoides.

Inflamação Capacitora de Câncer

Os cânceres infiltrados provocam uma reação inflamatória crônica, levando alguns a compará-los a "feridas que não cicatrizam." Em pacientes com cânceres avançados, esta reação inflamatória pode ser tão extensa ao ponto de causar sinais sistêmicos e sintomas, tais como anemia (devido ao sequestro de ferro induzido por inflamação e a diminuição da regulação da produção de eritropoietina, Capítulo 14), fadiga e caquexia (ver adiante). No entanto, estudos realizados sobre os cânceres em animais sugerem que as células inflamatórias também modificam o microambiente do tumor local para permitir muitas das características de câncer. Estes efeitos podem resultar de interações diretas entre as células inflamatórias e as células tumorais, ou através de efeitos indiretos das células inflamatórias em outras células estromáticas residentes, particularmente os fibroblastos associados ao câncer e células endoteliais. Os efeitos propostos para a capacitação para o câncer por células inflamatórias e células estromáticas residentes incluem os seguintes itens:

- **Liberação de fatores que promovem a proliferação**. Leucócitos infiltrantes e células estromáticas ativadas secretam uma grande variedade de fatores de crescimento, tais como o EGF, e proteases que podem liberar fatores de crescimento a partir da matriz extracelular (MEC).
- **Remoção dos supressores de crescimento**. Como mencionado, o crescimento de células epiteliais é suprimido por interações célula-célula e célula-MEC. As proteases liberadas pelas células inflamatórias pode degradar as moléculas de adesão que fazem a mediação dessas interações, removendo uma barreira para o crescimento.
- **Aumento de resistência para a morte celular**. Lembre- se de que o desprendimento de células epiteliais a partir de membranas basais e de interações célula-célula podem resultar em uma forma particular de morte celular chamadas de *anoikis*. Suspeita-se de que os macrófagos associados a tumores podem impedir o anoikis através da expressão de moléculas de adesão, tais como as integrinas que promovem interações físicas diretas com as células tumorais. Há também uma evidência substancial de que as interações entre célula do estroma e

célula cancerígena aumentam a resistência das células cancerígenas à quimioterapia, presumivelmente por ativarem vias de sinalização que promovem a sobrevivência celular no momento de estresse, como danos ao DNA.

- **Induzindo a angiogênese**. As células inflamatórias liberam diversos fatores, incluindo o VEGF, que pode estimular a angiogênese.
- **Ativando a invasão e metástase**. As proteases liberadas a partir dos macrófagos estimulam a invasão de tecidos através da remodelação da MEC, enquanto fatores como TNF e EGF podem estimular diretamente a motilidade das células tumorais. Como mencionado, outros fatores liberados pelas células estromáticas, como o TGF-β, podem promover transições epiteliais-mesenquimais, as quais são consideradas um acontecimento chave no processo de invasão e metástase.
- **Evitando a destruição da imunidade**. Acredita-se que uma variedade de fatores solúveis liberados por macrófagos e outras células estromáticas contribuem para o microambiente imunossupressor de tumores, incluindo o TGF-β e diversos outros fatores que, ou favorecem o recrutamento de células T reguladoras imunossupressoras, ou suprimem a função das células T citotóxicas CD8 +. Além disso, há provas abundantes em modelos de câncer murino e evidências emergentes em doenças humanas de que cânceres avançados contêm principalmente macrófagos alternativamente ativados (M2) (Cap. 3), células induzidas por citocinas como a IL-4 e IL-13. Estes macrófagos produzem citocinas que promovem a angiogênese, a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno, todos os quais são comumente observados em cânceres invasivos. Além disso, eles aparentam suprimir as respostas imunes efetivas do hospedeiro contra as células cancerígenas através de mecanismos que ainda precisam ser elucidados.

Um entendimento completo de como os cânceres “manipulam” as células inflamatórias para apoiar o seu crescimento e sobrevivência permanece indefinido. No entanto, os resultados de estudos animais são intrigantes e levantam a possibilidade de terapias dirigidas contra inflamações induzidas por tumor e suas consequências posteriores. É de se notar, em relação a isso, que os inibidores da COX2 têm demonstrado diminuir a incidência dos adenomas do cólon e que agora são aprovados para o tratamento de pacientes com polipose adenomatosa familiar.

Desregulação dos Genes Associados ao Câncer

O dano genético que ativa os oncogenes ou inativa os genes supressores de tumor pode ser súbito (p. ex., mutações pontuais) ou pode envolver segmentos dos cromossomos grandes o suficiente para serem detectados em um cariótipo de rotina. A ativação de oncogenes e a perda de função dos genes supressores de tumor por mutações foram discutidas anteriormente neste capítulo. Aqui discutimos primeiro anomalias cromossômicas e depois finalizamos esta seção discutindo as mudanças epigenéticas que contribuem para a carcinogênese e o papel dos RNAs não codificantes.

Alterações Cromossômicas

Certas anomalias cromossômicas são altamente associadas a neoplasias específicas e, inevitavelmente, resultam na desregulação de genes com papel fundamental na patogênese desse tipo de tumor. Anomalias cromossômicas específicas e recorrentes foram identificadas na maioria das leucemias e linfomas, em muitos sarcomas e em um número crescente de carcinomas. Além disso, cromossomos inteiros podem ser adquiridos ou perdidos. Apesar das alterações no número de cromossomos (aneuploidia) e sua estrutura serem geralmente consideradas como um fenômeno tardio na progressão para o câncer, em alguns casos (p. ex., quando células perdem seus telômeros, Fig. 7-34), pode ser um evento precoce que inicia o processo de transformação.

Historicamente, alterações cromossômicas no câncer foram identificadas através da cariotipagem, a identificação morfológica dos cromossomos metafásicos preparada a partir de amostras clínicas. Hoje, no entanto, os cariótipos de células cancerígenas estão sendo reconstruídos em laboratórios de pesquisa a partir de um profundo sequenciamento de genomas de células cancerígenas, e é possível que o processo de cariotipagem convencional seja suplantado por outros métodos nos próximos anos, mesmo em laboratórios clínicos. Independentemente da tecnologia utilizada, o estudo das alterações cromossômicas em células tumorais é importante. Primeiro, os genes na vizinhança dos pontos de quebra cromossômicos ou de deleções recorrentes

provavelmente são oncogenes (p. ex., *MYC*, *BCL2*, *ABL*) ou genes supressores de tumor (p. ex., *APC*, *RB*). Segundo, certas anomalias cariotípicas possuem valor diagnóstico, prognóstico importante ou implicações terapêuticas. Por exemplo, os testes que detectam e quantificam o gene de fusão *BCR-ABL* ou seus produtos mRNA são essenciais para o diagnóstico da LMC e são utilizados para monitorar a resposta aos inibidores da tirosina cinase BCR-ABL. Muitas aberrações cromossômicas adicionais que são características de tipos de tumores específicos serão apresentadas em capítulos posteriores.

Translocações Cromossômicas

Qualquer tipo de rearranjo cromossômico - translocações, inversões, amplificações, e até mesmo pequenas deleções - podem ativar proto- oncogenes, mas a translocação cromossômica é o mecanismo mais comum descrito até hoje. Exemplos notáveis de oncogenes ativados por translocações cromossômicas são listados na Tabela 7-8. As translocações podem ativar os proto-oncogenes de duas formas:

Tabela 7-8

Exemplos Selecionados de Oncogenes Criados por Translocações

Malignidade	Translocação	Genes Afetados*
Leucemia mieloide crônica (LMC)	(9;22)(q34;q11)	ABL 9q34 BCR 22q11
Leucemia mieloide aguda (LMA)	(8;21)(q22;q22) (15;17)(q22;q21)	AML 8q22 ETO 21q22 PML 15q22 RARA 17q21
Linfoma de Burkitt	(8;14)(q24;q32)	*MYC* 8q24 IGH 14q32
Linfoma de células do manto	(11;14)(q13;q32)	CCND1 11q13 IGH 14q32
Linfoma de células foliculares	(14;18)(q32;q21)	IGH 14q32 BCL2 18q21
Sarcoma de Ewing	(11;22)(q24;q12)	FLI1 11q24 EWSR1 22q12
Adenocarcinoma prostático	(7:21)(p22;q22) (17:21)(p21;q22)	TMPRSS2 (21q22.3) ETV1 (7p21.2) ETV4 (17q21)

*Genes em negrito estão envolvidos em vários arranjos.

- Através da substituição do promotor ou do potencializador, na qual a translocação resulta na superexpressão de um proto-oncogene através da troca de seus elementos reguladores com os de outro gene, tipicamente um que é altamente expresso.
- Através da formação de um gene de fusão no qual as sequências de codificação de dois genes são fundidos em parte ou em sua totalidade, o que resulta na expressão de uma proteína quimérica nova com propriedades oncogênicas.

A superexpressão de um proto-oncogene provocada por uma translocação é exemplificada pelo linfoma de Burkitt. Virtualmente, todos os linfomas de Burkitt tem uma translocação envolvendo o cromossomo 8q24, onde o gene *MYC* fica instalado, e um dos três cromossomos que portam o gene da imunoglobulina. Em seu locus normal, o *MYC* é estritamente controlado e está mais altamente expresso em células em divisão ativa. No linfoma de Burkitt, a translocação mais comum movimenta o segmento contendo o *MYC* do cromossomo 8 para o cromossomo 14q32 (Fig. 7-26), colocando-o próximo ao gene da cadeia pesada da imunoglobulina (*IGH*). A notação genética para a translocação é t(8:14)(q24;q32). Os mecanismos moleculares da superexpressão mediada por translocação do *MYC* são variáveis, assim como os pontos de quebra precisos dentro do gene *MYC*. Na maioria dos casos, a translocação remove sequências reguladoras do gene *MYC*, substituindo-as pelas regiões de controle do gene IGH, que é altamente expresso em precursores de células B. As sequências codificantes de *MYC* permanecem intactas e a proteína MYC é constitutivamente expressa em níveis altos. A presença quase invariável das translocações de *MYC* nos linfomas de Burkitt atesta a importância da superatividade de *MYC* na patogenia do tumor.

Há muitos outros exemplos de translocações envolvendo oncogenes e receptores de antígenos nos tumores linfoides. Para que estas (ou quaisquer outras) translocações ocorrerem, as quebras de DNA de cadeia dupla devem ocorrer simultaneamente em pelo menos dois locais no genoma e as extremidades de DNA livres deve ser subsequentemente unidas para criar dois novos derivados de cromossomos. Nas células linfoides, acredita-se que a maioria destas desventuras moleculares ocorre durante as tentativas de recombinação do gene receptor de antígeno normal (que ocorre em ambos os progenitores de células B e T) ou recombinação de troca de classe (que é limitada a células B maduras estimuladas por antígenos). Não é inesperado que tumores com translocações envolvendo os genes da imunoglobulina sejam sempre de origem da célula B, e que tumores com translocações envolvendo os genes de receptores de células T sejam sempre de origem de células T. Os genes afetados são diversos, mas como com as translocações envolvendo *MYC*, o efeito líquido é a superexpressão de algumas proteínas com atividade oncogênica.

O *cromossomo Philadelphia*, característico da LMC e de um subconjunto de leucemias linfoblásticas agudas de célula B (Cap. 13), gera o exemplo prototípico de um rearranjo cromossômico que cria uma fusão codificadora de uma oncoproteína quimérica. Neste exemplo, as duas quebras de cromossomos estão dentro do cromossomo 9 do gene *ABL* e no gene *BCR* (região de agrupamento do ponto de quebra) no cromossomo 22 (Fig. 7-26). A via não homóloga de união resultará em uma translocação recíproca que cria um gene de fusão *BRC-ABL* oncogênico no cromossomo derivado 22 (o chamado cromossomo Philadelphia).

A fusão do gene *BCR-ABL* codifica uma proteína quimérica BCR-ABL com atividade constitutiva de tirosina-cinase. Embora as translocações citogenéticas sejam idênticos na LMC e nas leucemias linfoblásticas agudas de células B (B-ALL), a estrutura dos genes de fusão *BCR-ABL* resultantes e as proteínas que eles codificam geralmente diferem-se ligeiramente nestes dois tumores. Desde a descoberta de *BCR-ABL* na LMC, muitos outros oncogenes de fusão que codificam constitutivamente as tirosina-cinases ativas foram descritos em uma ampla variedade de cânceres humanos. Como no *BCR-ABL*, estas proteínas de fusão conduzem vias de sinalização oncogênicas e às vezes provam serem alvos de terapias eficazes.

Outros genes de fusão oncogênicos codificam fatores nucleares que regulam a transcrição ou estrutura da cromatina. Em contraste com as tirosinas-cinases hiperativas, geralmente conhece-se menos sobre como as oncoproteínas nucleares funcionam. Uma exceção com consequências clínicas importantes é encontrada na forma da leucemia chamada *leucemia promielocítica aguda* (APML). A APML está quase sempre associada a uma translocação recíproca entre os cromossomos 15 e 17, a qual produz um gene de fusão PML-RARA (Fig. 7-41). Como este gene de fusão funciona agora é razoavelmente bem compreendido.

FIGURA 7-41 Patogênese molecular da leucemia promielocítica aguda e a base para a resposta ao ácido all-trans retinoico. O ATRA, ácido all-trans retinoico; o RA, ácido retinoico; o RXR, parceiro de ligação para o RARa normal e proteína de fusão PML-RARa codificada por um gene quimérico criado pela translocação (15; 17) na leucemia promielocítica aguda.

- O gene de fusão codifica uma proteína quimérica que consiste de parte de uma proteína chamada PML e a parte do receptor *α* do ácido retinoico (RAR*α*). O RAR*α* normal se liga ao DNA e ativa a transcrição na presença de retinoides. Entre os genes responsivos de RAR*α* há diversos que são necessários para a diferenciação dos progenitores mieloides nos neutrófilos.
- A oncoproteína PML-RAR*α* tem afinidade diminuída para retinoides, de forma que, em níveis fisiológicos, os retinoides não se ligam à PML-RAR*α* em nenhum grau significativo. Neste estado "não-ligante", ela mantém a capacidade de se ligar ao DNA, mas ao invés de ativar a transcrição, ela inibe a transcrição através do recrutamento de repressores de transcrição. Isto interfere com a expressão de genes que são necessários para a diferenciação, resultando em um "empilhamento" de progenitores mieloides em proliferação que substituem os elementos normais da medula óssea.
- Quando administrado em doses farmacológicas, o ácido all-trans retinoico liga-se à PML-RAR*α* e causa uma alteração conformacional, que, por sua vez, resulta no deslocamento dos complexos repressores e no recrutamento de diferentes complexos que ativam a transcrição. Esta troca supera o bloco na expressão do gene, fazendo com que os progenitores mieloides neoplásicos diferenciem-se em neutrófilos e morram, limpando a medula ao longo de vários dias e permitindo a recuperação da hematopoiese normal.

Esta terapia altamente eficaz é o primeiro exemplo da *terapia de diferenciação*, na qual as células de tumor imortais são induzidas a diferenciarem-se em suas progenituras maduras, as quais têm períodos de vida limitados. Ela também tem estimulado os esforços para desenvolver medicamentos que tenham como alvo outras oncoproteínas nucleares, apesar da dificuldade inerente do problema.

Deleções

As deleções cromossômicas são outra anomalia estrutural bastante prevalente nas células tumorais. A deleção de regiões específicas dos cromossomos está associada à perda de genes supressores de tumor particulares.

Como discutido anteriormente, as deleções envolvendo o cromossomo 13q14, o local do gene *RB*, estão associadas ao retinoblastoma, e a deleção do gene supressor de tumor do *VHL* no cromossoma 3p é um caso

muito comum em carcinomas de células renais. O sequenciamento de genomas das células cancerígenas revelará, sem dúvida, muito mais exemplos de deleções envolvendo genes supressores de tumores, bem como pequenas inserções de DNA de um local para outro. Deve-se notar que nem todas as deleções resultam na perda da função do gene; poucas ativam oncogenes através dos mesmos mecanismos, como as translocações cromossômicas. Por exemplo, 25% das leucemias linfoblásticas agudas de células T possuem pequenas deleções do cromossomo 1, que justapõe o proto-oncogene *TAL1* com um promotor ativo próximo, resultando na superexpressão do fator de transcrição TAL1. Da mesma forma, deleções envolvendo o cromossomo 5 em um subgrupo de cânceres de pulmão produzem um gene de fusão *EML4-ALK* oncogênico que codifica uma tirosina-cinase ativa. É provável que mais deleções "enigmáticas" que ativam oncogenes sejam descobertas através de um profundo sequenciamento de genomas do câncer.

Amplificação Gênica

A superexpressão de oncogenes também pode resultar da reduplicação e amplificação das suas sequências de DNA. Tal amplificação pode produzir até diversas centenas de cópias do oncogene na célula tumoral. Em alguns casos, os genes amplificados produzem alterações cromossômicas que podem ser identificadas microscopicamente. Dois padrões mutuamente exclusivos são observados: (1) múltiplas estruturas pequenas, extracromossômicas, denominadas *double minutes* e (2) *regiões homogeneamente coradas (homogeneous staining regions)*. O último é derivado da inserção de genes amplificados em novas localizações cromossômicas, as quais podem ser afastadas do local normal do oncogene envolvido. As regiões cromossômicas afetadas não possuem um padrão normal de bandas de coloração clara e escura, tendo uma aparência homogênea em cariótipos (Fig. 7-27). Do ponto de vista clínico, as amplificações mais importantes são *NMYC* no neuroblastoma e *ERBB2* em cânceres de mama. O *NMYC* está amplificado em 25% a 30% dos neuroblastomas e a amplificação está associada a um mau prognóstico. Amplificação de *ERBB2* ocorre em cerca de 20% dos cânceres de mama. Conforme já foi mencionado, a terapia de anticorpos direcionada contra o receptor HER2 codificado por *ERBB2* é uma terapia eficaz para este subconjunto molecular de cânceres de mama.

Cromotripse

Só agora a verdadeira extensão dos rearranjos cromossômicos no câncer está sendo visualizada graças ao sequenciamento de genomas inteiros de células cancerígenas, o que permite uma "reconstrução" abrangente dos cromossomos a partir de sequências de DNA. O sequenciamento genômico revelou não apenas muitos rearranjos simples (p. ex., pequenas deleções, duplicações ou inversões) que não foram apreciados por métodos anteriores, mas também "catástrofes" cromossômicas muito mais dramáticas, chamadas de *cromotripse* (literalmente, a quebra do cromossomo). A cromotripse é observada entre 1% a 2% dos cânceres em geral, mas é encontrada em até 25% dos osteossarcomas e outros cânceres ósseos e também com uma frequência relativamente elevada em gliomas. Ela aparenta resultar de um único evento no qual dezenas a centenas de quebras do cromossomo ocorrem dentro de parte ou em todo um único cromossomo ou vários cromossomos. A gênese dessas quebras é desconhecida, mas os mecanismos de reparo do DNA são ativados nas células afetadas que unem as peças de forma aleatória, criando muitos rearranjos cromossômicos e também resultando na perda de alguns segmentos cromossômicos. Supõe-se que tais eventos catastróficos podem ativar oncogenes e inativar supressores de tumor aleatoriamente, acelerando, dessa forma, o processo do carcinogênese.

Conceitos-chave

Lesões Genéticas no Câncer

- As células tumorais podem adquirir diversos tipos de mutações oncogênicas, incluindo mutações pontuais e outras anomalias cromossômicas não aleatórias, tais como translocações, deleções e amplificações de genes.
- As translocações equilibradas contribuem para a carcinogênese através da superexpressão dos oncogenes ou da geração de novas proteínas de fusão com capacidade de sinalização alterada. Deleções frequentemente causam perda da função do gene supressor de tumor, e, ocasionalmente, ativam os proto-oncogenes. A amplificação de genes geralmente aumenta a expressão e a função dos oncogenes.

■ O sequenciamento genômico revelou numerosos rearranjos "enigmáticos" (subcitogenéticos), sendo a maioria pequenas deleções e inserções ("indels"), bem como a cromotripse, na qual um cromossomo é "estilhaçado" e, em seguida, reagrupado aleatoriamente.

Alterações Epigenéticas

Alterações epigenéticas possuem um papel importante em muitos aspectos do fenótipo maligno, incluindo a expressão de genes do câncer, o controle da diferenciação e da auto-renovação, e até mesmo a sensibilidade e resistência a medicamentos. Conforme discutido no Capítulo 1, a "epigenética" refere-se a outros fatores além da sequência de DNA, os quais regulam a expressão gênica (e, portanto, o fenótipo celular). Lembre-se de que estes fatores incluem modificações de histonas catalisadas por enzimas associadas com complexos reguladores de cromatina; a metilação do DNA, uma modificação criada através de metiltransferases de DNA, e outras proteínas menos caracterizadas que regulam a organização da ordem superior do DNA (p. ex., o looping de elementos potenciadores para promotores de genes).

Foi reconhecido, há mais de cem anos, que os núcleos de células cancerígenas exibem morfologias anormais, as quais (conforme discutido anteriormente) podem assumir a forma de hipercromasia, aglutinação ou condensação da cromatina (a chamada cromatina nuclear vesicular). Estas aparências alteradas são oriundas de perturbações de organização da cromatina, sendo que a sua base continua desconhecida. Uma das descobertas mais notáveis a partir do sequenciamento de genomas do câncer foi a identificação de inúmeras mutações envolvendo genes codificadores de proteínas reguladoras epigenéticas (Tabela 7-9). Como resultado, agora suspeita-se de que a aparência morfológica alterada das células cancerígenas reflete defeitos genéticos adquiridos nos fatores que mantêm o epigenoma. De fato, os métodos que permitem a avaliação epigenômica ampla do genoma da célula estão agora disponíveis e começaram a revelar alterações epigenéticas difundidas em cânceres, as quais podem ser amplamente divididas nas seguintes categorias:

Tabela 7-9

Exemplos de Genes Regulatórios Epigenômicos que são Mutados no Câncer

Gene(s)	Função	Tumor (Frequência Aproximada de Mutação)
DNMT3A	Metilação do DNA	Leucemia mieloide aguda (20%)
MLL1	Metilação da histona	Leucemia aguda em bebês (90%)
MLL2	Metilação da histona	Linfoma folicular (90%)
CREBBP/EP300	Acetilação da histona	Linfomas difuso de células B grandes (40%)
ARID1A	Posicionamento de nucleossomo/remodelação de cromatina	Carcinoma de ovário de celular claras (60%), carcinoma do endométrio (30%-40%)
SNF5	Posicionamento de nucleossomo/remodelação de cromatina	Tumor de rhabdoid maligno (100%)
PBRM1	Posicionamento de nucleossomo/remodelação de cromatina	Carcinoma renal (30%)

- **Silenciamento dos genes supressores de tumores através da hipermetilação local do DNA**. Algumas células cancerígenas exibem hipermetilação seletiva dos promotores de genes supressores de tumores, a qual resulta no seu silenciamento transcricional. Geralmente a hipermetilação ocorre em apenas um alelo e a função da outra cópia do gene de supressão do tumor afetado é perdida através de outro mecanismo, como uma mutação pontual ou uma deleção incapacitante. Um dos vários exemplos de um gene supressor de tumor que está hipermetilado em vários tipos de câncer é *CDKN2A*, que você vai se lembrar é um locus complexo que codifica dois supressores de tumor, p14 / ARF e p16 / INK4a, que potencializam a atividade da p53 e RB, respectivamente.
- **Alterações globais na metilação do DNA**. Além da hipermetilação local dos genes supressores de tumores, muitos tumores apresentam padrões anormais de metilação do DNA ao longo de seus genomas, às vezes na forma de hipermetilação e outras como hipometilação. Os tumores que comumente exibem a metilação anormal do DNA, tais como leucemia mieloide aguda, às vezes possuem mutações em genes que codificam as metiltransferases do DNA ou outros fatores que influenciam a metilação do DNA (Tabela 7-9), sugerindo que as alterações observadas possuem uma base genética. A consequência potencial mais óbvia das alterações globais na metilação é a expressão alterada de múltiplos genes, os quais podem ser superexpressos ou

insuficientemente expressos quando comparados com a situação normal, dependendo da natureza das alterações locais. No entanto, além disso, os camundongos modificados para terem genomas hipometilados também exibem instabilidade cromossômica; dessa forma, a metilação alterada do DNA pode contribuir para a tumorigênese de diversas maneiras.
- **Alterações nas histonas**. As células cancerígenas frequentemente demonstram alterações nas histonas próximas a genes que influenciam o comportamento celular. Da mesma forma como ocorre com as alterações na metilação do DNA, em um número crescente de casos, aparentemente essas alterações possuem uma base genética, sendo atribuível a mutações que afetam as atividades dos complexos de proteínas que “escrevem”, “leem” e “apagam” marcas de histonas, ou que posicionam os nucleossomos no DNA (Tabela 7-9). Detalhes ainda precisam surgir, mas é quase certo o fato de que estas lesões, de alguma forma, alteram a expressão dos conjuntos de genes que contribuem para o fenótipo maligno.

Ainda há muito a ser decifrado sobre o estado do “epigenoma” em vários tipos de câncer e sua contribuição para o estado maligno, mas diversos aspectos dessa relação merecem ênfase.

- A especificidade da linhagem de certos oncogenes e genes supressores de tumores possui uma base epigenética. Você deve ter notado que os supressores de tumores e as oncoproteínas podem ser divididos em duas classes: aqueles que são mutantes ou de outra forma desregulados em muitos cânceres (p. ex., RAS, *MYC*, p53), e os que sofrem mutação em um subconjunto restrito de tumores (p. ex., VHL em carcinomas de células renais, APC no carcinoma do cólon) e são, portanto, restritos à linhagem. Linhagem ou estado de diferenciação de uma célula cancerígena, da mesma forma que as células normais, é gerado por modificações epigenéticas que produzem um padrão de expressão do gene que caracteriza aquele tipo particular de célula. O que ocorre é que os genes do câncer de restrição de linhagem apenas agem dentro de contextos epigenéticos nos quais os alvos-chave oncogênicos são controlados por eles.
- O epigenoma é um alvo terapêutico atraente. Como o estado epigenético de uma célula depende de alterações reversíveis que são realizadas por enzimas (que são geralmente bons alvos de medicamentos), há um intenso interesse no desenvolvimento de medicamentos que têm como alvo os modificadores epigenômicos no câncer e outras doenças. Inibidores de histona deacetilase, as borrachas de cromatina que removem grupos acetil das histonas, são aprovadas para uso em certos tumores linfoides, e os inibidores da metilação do DNA agora estão sendo utilizados para tratar de tumores mieloides, com base, em parte, na ideia de que essas drogas podem reativar os genes supressores de tumores. Outros medicamentos que têm como alvo escritores e leitores específicos de cromatina também já estão sendo testados em ensaios clínicos.
- O câncer pode apresentar uma considerável heterogeneidade epigenética. Da mesma forma que a instabilidade genômica dá origem à heterogeneidade genética em cânceres, teme-se que o câncer também prove que possui extensa heterogeneidade epigenética entre células dentro de tumores individuais. Uma das consequências desta heterogeneidade pode ser a resistência a medicamentos. Por exemplo, alterações epigenéticas podem resultar na resistência de células cancerígenas do pulmão aos inibidores da sinalização do receptor de EGF. Quando os inibidores são removidos, as células cancerígenas do pulmão revertem para o seu estado anterior, o qual é sensível ao inibidor. Se generalizada, a plasticidade epigenética pode juntar-se à heterogeneidade genética como mais uma barreira para o desenvolvimento de terapias curativas contra o câncer.

RNAs não-Codificadores e Cânceres

Conforme discutido no Capítulo 1, os microRNAs (miRs) são pequenos RNAs não-codificantes e de cadeia simples, com 22 nucleótidos de comprimento, os quais fazem a mediação da inibição específica da tradução da sequência do RNA mensageiro (mRNA) através da ação do complexo silenciador induzido por RNA (RISC). Como os miRs controlam o crescimento normal, a diferenciação e a sobrevivência celular, não é surpresa o fato de que eles desempenham um papel na carcinogênese. A expressão do miR alterado, por vezes decorrente de amplificações e deleções dos loci de miR, foi identificada em muitos tipos de câncer. A queda na expressão de certos miRs aumenta a tradução de mRNAs oncogênicos; estes miRs possuem a atividade supressora de tumores. Por outro lado, a superexpressão de outros miRs reprimem a expressão de genes supressores de tumores; estes miRs promovem o desenvolvimento do tumor e são frequentemente chamados de onco-miRs. Os exemplos específicos de contribuições dos miRs ao câncer são numerosos; a seguir estão os estabelecidos de forma mais eficaz:

- **OncomiRs**. Foi mostrado que o miR-200 promove transições epiteliais-mesenquimais as quais acredita-se que

sejam importantes para a invasão e metástase; e o miR-155, originalmente identificado no local de inserções retrovirais em linfomas aviários, é superexpresso em muitos linfomas de células B em humanos e regula indiretamente de forma positiva um grande número de genes que promovem a proliferação, incluindo o *MYC*.

- **mIRs supressores de tumores**. As deleções que afetam certos miRs supressores de tumor, tais como o miR-15 e o miR-16, estão entre as lesões genéticas mais frequentes na leucemia linfocítica crônica, um tumor comum em adultos mais velhos. Neste contexto, parece que a sua perda resulta na regulação positiva da proteína anti-apoptótica BCL-2.
- **Propriedades supressoras de tumores dos fatores de transformação do miR**. O estudo de famílias propensas ao desenvolvimento de uma variedade incomum de neoplasias, incluindo certos tumores raros do ovário e do testículo, inesperadamente identificou defeitos germinativos heterozigotos em *DICER*, um gene que codifica uma endonuclease necessária para o processamento e produção de miRs funcionais. Dessa forma, o *DICER* é um supressor tumoral em certos contextos celulares. Ainda não foi estabelecido se a função supressora de tumores do DICER decorre a partir do seu envolvimento no processamento de miRs.

O envolvimento dos miRs provavelmente é a ponta do iceberg em relação à função dos RNAs não codificantes no câncer. As análises genômicas sistemáticas têm revelado que mais de 60% do genoma é transcrito em RNA, sendo que a maioria não é codificador e acredita-se que possuam funções de regulação (Cap. 1). Estes RNAs não codificantes caem em diversas classes: RNAs de interação com piwi (piRNAs), o tipo mais comum de RNA não codificante pequeno, os quais (como os miRs) acredita-se que possuam uma participação no silenciamento gênico pós-transcricional; snoRNAs, os quais são importantes para a maturação do rRNA e na montagem dos ribossomos; e RNAs não codificantes de intervenção longa (lincRNAs), alguns dos quais regulam a atividade dos "escritores" da cromatina", os fatores que modificam as histonas e, dessa forma, controlam a expressão gênica. Anormalidades na expressão desses RNAs reguladores também têm sido implicadas em várias doenças humanas, incluindo o câncer, e provavelmente haverá muitos outros exemplos de associações ao câncer.

Bases Moleculares da Carcinogênese em Múltiplas Etapas

Como os tumores malignos devem adquirir várias "marcas registradas" do câncer, ocorre que os cânceres resultam do acúmulo sucessivo de múltiplas mutações que agem de forma complementar para produzir um tumor completamente maligno. A noção de que os tumores malignos surgem a partir de uma longa sequência de eventos é sustentada por estudos epidemiológicos, experimentais e moleculares, e o estudo dos oncogenes e genes supressores de tumores tem proporcionado uma base molecular firme para o conceito de carcinogênese em múltiplas etapas. O sequenciamento de todo o genoma dos cânceres revelou poucas mutações, algo em torno de dez ou mais, em certas leucemias, comparadas com as milhares de mutações em tumores que surgem após a exposição crônica a agentes cancerígenos, como os cânceres de pulmão associados ao tabagismo. Embora a presença de mutações múltiplas seja consistente com a ideia de que uma única mutação não será suficiente para produzir um câncer, como já foi mencionado, é frequentemente difícil determinar quais as mutações em um tumor impulsionam o surgimento da oncogênese e quais são as mutações "passageiras" que não fornecem nenhuma vantagem para a célula tumoral e que apenas aparecem durante o percurso.

A resposta mais direta para a pergunta "quantas mutações são precisas para estabelecer um tumor totalmente maligno?" vem de tentativas experimentais para transformar células humanas normais com combinações de oncogenes, alguns derivados de vírus transformadores (descritos posteriormente). Por exemplo, as células epiteliais humanas normais podem ser transformadas através da seguinte combinação de eventos: (1) ativação do RAS; (2) inativação do RB; (3) inativação do p53; (4) inativação da PP2A, uma fosfatase supressora de tumores que é um regulador negativo de muitas vias de sinalização; e (5) a expressão constitutiva da telomerase. As células que carregam todas estas alterações são imortais e produzem tumores invasivos e totalmente malignos quando injetadas em camundongos com imunodeficiência.

Diferentemente do laboratório, estes eventos presumivelmente nunca ocorrem simultaneamente durante o desenvolvimento natural de um câncer humano, ocorrendo, de fato, de maneira gradual. Qual é a evidência de que isto funciona assim? Um exemplo clássico de aquisição incremental do fenótipo maligno é encontrado no carcinoma do cólon. Muitos destes cânceres evoluem através de uma série de estágios morfologicamente identificáveis: a hiperplasia epitelial do cólon, seguida pela formação de adenomas que ampliam-se progressivamente e por fim a submissão à transformação maligna (Cap. 17). Análises moleculares da proliferação

em cada uma destas etapas demonstram efetivamente que as lesões pré-cancerígenas possuem menos mutações do que os adenocarcinomas e sugerem uma tendência para adquirir determinadas mutações na sequência ilustrada na Figura 7-42. De acordo com o esquema, primeiro ocorre a inativação do gene supressor de tumor *APC*, seguida da inativação do *RAS*, e, por último, a perda de um gene supressor de tumor no 18q e perda do *TP53*. Enquanto múltiplas mutações, incluindo o ganho de oncogenes e a perda de genes supressores de tumor, são necessárias para a carcinogênese, a exata sequência temporal de mutações pode ser diferente em cada órgão e tipo tumoral.

FIGURA 7-42 Modelo molecular para a evolução de cânceres colorretais através da sequência adenoma-carcinoma. Embora a mutação de APC seja um evento precoce e a perda de TP53 ocorra tarde no processo da tumorigênese, o momento para as outras alterações pode ser variável. Observe também que os tumores individuais podem não ter todas as alterações listadas. Do lado superior direito, as células que ganham sinalização de oncogenes sem perda de TP53 eventualmente entram na senescência induzida por oncogene. LOH, perda de heterozigosidade.

Uma evidência semelhante para a progressão gradual também existe para outras lesões precursoras reconhecíveis para cânceres epiteliais, como displasias do colo do útero, hiperplasias do endométrio, e a evolução do câncer oral. Elas serão descritas em capítulos posteriores.

Agentes Carcinogênicos e Suas Interações Celulares

Há mais de 200 anos, o cirurgião londrino Sir Percival Pott atribuiu corretamente o câncer de pele do escroto em limpadores de chaminé à exposição crônica à fuligem. Com base nessa observação, a Danish Chimmey Sweeps Guild (Associação Dinamarquesa dos Limpadores de Chaminé) determinou que seus membros deveriam tomar banho diariamente. Nenhuma medida de saúde pública, desde aquela época, foi tão bem-sucedida para controlar uma forma de câncer! Subsequentemente, foi demonstrado em animais que centenas de substâncias químicas são carcinogênicas. Alguns dos agentes principais estão presentes na Tabela 7-10.

Tabela 7-10

Principais Carcinógenoss Químicos

Carcinógenos de Ação Direta
Agentes Alquilantes

β-Propiolactona
Dimetil Sulfato
Diepoxibutano
Medicamentos contra o câncer (ciclofosfamida, clorambucil, nitrosoureias, e outros)
Agentes Acilantes
1-Acetil-imidazol
Cloreto de dimetil-carbamila
Pro-carcinógenos que Requerem Ativação Metabólica
Hidrocarbonetos Aromáticos, Heterocíclicos e Policíclicos
Benz[a]antraceno
Benzo[a]pirene
Dibenz[a,h]antraceno
3-Metilcolantreno
7,12-Dimetilbenz[a]antraceno
Aminas Aromáticas, Amidas, Corantes Azo
2-Naftilamina (β-naftilamina)
Benzidina
2-Acetilaminofluoreno
Dimetilaminoazobenzeno (manteiga amarela)
Planta Natural e Produtos Microbianos
Aflatoxina B_1
Griseofulvina
Cicasina
Safrole
Noz de Betel
Outros
Nitrosamina e amidas
Cloreto de vinilo, níquel, crômio
Inseticidas, fungicidas
Bifenilos policlorados

Etapas Envolvidas na Carcinogênese Química

Como discutido anteriormente, a carcinogênese é um processo em múltiplas etapas. Isto pode ser prontamente demonstrado em modelos experimentais da carcinogênese química, na qual as etapas de iniciação e progressão durante o desenvolvimento do câncer foram primeiramente descritas. Os experimentos clássicos que permitiram a distinção entre a iniciação e promoção foram realizados na pele de camundongos (Fig. 7-43) e revelaram os seguintes conceitos relacionados à sequência iniciação-promoção:

FIGURA 7-43 Experimentos demonstrando as fases de iniciação e promoção da carcinogênese em ratos. Grupo 2: aplicação do promotor repetida nos intervalos de duas vezes por semana durante vários meses. Grupo 3: aplicação do promotor retardada por vários meses e, em seguida, aplicado duas vezes por semana.

- A **iniciação** resulta da exposição das células a uma dose suficiente de agentes carcinogênicos; uma célula iniciada está alterada, tornando-a potencialmente capaz de dar origem a um tumor. A iniciação isoladamente, contudo, não é suficiente para a formação do tumor (Fig. 7-43, grupo de tratamento 1).
- **A iniciação provoca dano permanente ao DNA (mutações); portanto, ela é rápida e irreversível e possui "memória"**. Dessa forma, os tumores são produzidos mesmo se a aplicação do agente promotor sofrer um atraso de diversos meses após uma única aplicação do iniciador (Fig. 7-43, grupo de tratamento 3).
- **Os promotores podem induzir o surgimento de tumores nas células iniciadas, mas eles não são tumorigênicos por si mesmos.** Além disso, não há formação de tumores quando o agente promotor é aplicado antes, ao invés de depois, do agente iniciador (Fig. 7-43, grupo de tratamento 4). Isso indica que, em contraste com os efeitos dos iniciadores, as alterações celulares que resultam da aplicação dos promotores não afetam o DNA diretamente e são reversíveis. Como discutido posteriormente, os promotores aumentam a proliferação das células iniciadas, um efeito que pode contribuir para a aquisição de mutações adicionais.

Apesar de os conceitos de iniciação e promoção terem sido derivados, em grande parte, dos experimentos envolvendo a indução do câncer de pele em camundongos, eles também são úteis ao considerar os papeis de certos fatores que contribuem para os cânceres em humanos. Com esta breve visão geral, a iniciação e promoção podem ser examinadas com mais detalhes (Fig. 7-44). Todos os carcinógenos químicos iniciadores são eletrófilos (possuem átomos deficientes em elétrons) altamente reativos que podem reagir com sítios nucleofílicos (ricos em elétrons) nas células. Os seus alvos são o DNA, o RNA e proteínas, e em alguns casos, as interações provocam a morte. A iniciação, obviamente, gera danos não letais ao DNA que não podem ser reparados. As células mutadas passam as lesões do DNA para suas células-filhas. As substâncias químicas que podem causar a iniciação da carcinogênese podem ser classificadas em duas categorias: agentes de ação direta e indireta.

FIGURA 7-44 Esquema geral de eventos na carcinogênese química. Observe que os promotores causam expansão clonal da célula iniciada, produzindo assim um clone pré-neoplásico. Além disso, a proliferação induzida pelo promotor ou outros fatores causa o acúmulo de mutações adicionais e o aparecimento de um tumor maligno.

Carcinógenos de Ação Direta

Os carcinógenos de ação direta não requerem a conversão metabólica para se tornarem carcinogênicos. A maioria deles são carcinógenos fracos, mas alguns são importantes por serem drogas quimioterápicas para o câncer (p. ex., agentes alquilantes). Tragicamente, em alguns exemplos, estes agentes curaram, controlaram ou adiaram a recorrência com sucesso em certos tipos de câncer (p. ex., leucemia, linfomas e carcinoma de ovário), somente para evocar, mais adiante, uma segunda forma de câncer, geralmente a leucemia mieloide aguda. O risco do câncer induzido é baixo, mas sua existência demanda o uso judicioso de tais agentes.

Carcinógenos de Ação Indireta

A designação carcinógeno de ação indireta refere-se às substâncias químicas que requerem a conversão metabólica para tornar o carcinógeno ativo; o produto carcinogênico do metabolismo é o chamado *carcinógeno*

final. Um dos mais potentes carcinógenos químicos indiretos – os hidrocarbonetos policíclicos – estão presentes em combustíveis fósseis. Outros, por exemplo, o benzopireno (o componente ativo da fuligem, a qual Potts mostrou ser carcinogênica), são formados durante a combustão em altas temperaturas em cigarros e estão implicadas na causa do câncer de pulmão. Os hidrocarbonetos policíclicos também podem ser produzidos a partir da gordura animal durante o processo de assar ou grelhar as carnes e estão presentes em carnes e peixes defumados. Os principais produtos ativos em muitos hidrocarbonetos são epóxidos, que formam adutos (produtos de adição) covalentes com moléculas na célula, principalmente o DNA, mas também com RNA e com proteínas.

As aminas aromáticas e corantes azo são outra classe de carcinógenos de ação indireta que foram amplamente usados no passado no corante anilina e na indústria de borracha. Muitos outros carcinógenos ocupacionais são listados na Tabela 7-10.

A maioria dos carcinógenos requer ativação metabólica para a conversão em carcinógenos em sua forma final (Fig. 7-44). Certas vias metabólicas podem inativar (detoxificar) o pró-carcinógeno ou seus derivados. A maioria dos carcinógenos conhecidos é metabolizada por *mono-oxigenases dependentes de citocromo P-450*. Os genes que codificam essas enzimas são bem polimórficos e a atividade e a capacidade de indução dessas enzimas variam significativamente entre indivíduos (descritos com mais detalhes no Capítulo 9). Como essas enzimas são essenciais para ativação de pró- carcinógenos, a susceptibilidade aos carcinógenos está relacionada, em partes, às variantes polimórficas particulares as quais um indivíduo herda. Assim, pode ser possível avaliar o risco de câncer em um dado indivíduo através de análise genética de tal polimorfismo enzimático.

O metabolismo dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, tais como o benzo[*a*]pireno, pelo produto do gene P-450, *CYP1A1*, fornece um exemplo instrutivo. Aproximadamente 10% da população branca apresenta uma forma altamente induzível dessa enzima, associada a um risco aumentado de câncer de pulmão em fumantes. Pessoas que fumam pouco e que têm o genótipo susceptível *CYP1A1* apresentam um risco sete vezes maior de desenvolver o câncer de pulmão, quando comparadas a fumantes sem o genótipo permissivo. Deve ser notado, no entanto, que nem todas as variações na ativação ou na destoxificação de carcinógenos são geneticamente determinadas. Idade, sexo e estado nutricional também influenciam na dose interna de toxinas produzidas e, dessa forma, o risco de desenvolvimento de câncer em um indivíduo em particular.

Alvos Moleculares dos Carcinógenos Químicos

Como a transformação maligna resulta de mutações, não é surpresa que a maioria dos agentes químicos iniciadores tenham o DNA como alvo e sejam mutagênicos. Não há alteração isolada ou única associada à iniciação do câncer. Também não há uma predisposição aparente para que os iniciadores causem mutações em genes em particular; presume-se que mutações ocorram ao longo do genoma e as célulasque, aleatoriamente, sofrem danos dos ”suspeitos comuns“, os oncogenes e supressores de tumor como *RAS* e *TP53*, obtêm uma vantagem seletiva em potencial e estão sob risco de uma transformação subsequente.

Isto significa que não se pode dizer que mutações induzidas por carcinógenos ocorrem de forma totalmente aleatória. Devido a suas estruturas químicas, alguns carcinógenos interagem preferencialmente com sequências ou bases de DNA em particular, e, dessa forma, produzem mutações que são agrupadas como ”pontos de acesso“, ou que são enriquecidas para substituições de base específicas. Um exemplo ilustrativo de carcinógeno químico associado a um ”ponto de acesso“ mutacional é a *aflatoxina* B_1, um agente de ocorrência natural produzido por algumas cepas de um fungo chamado *Aspergillus.* O *Aspergillus* se desenvolve e cresce em grãos e castanhas armazenados de forma inadequada, e há uma forte correlação entre o nível desse contaminante na dieta e a incidência de carcinoma hepatocelular em partes da África e Leste Asiático. É interessante notar que os carcinomas hepatocelulares associados à aflatoxina B1 tendem a apresentar uma mutação específica em *TP53*, uma transversão G :C→T:A no códon 249 que produz uma substituição arginina para serina na proteína p53. Em contraste, as mutações em *TP53* são menos frequentes nos tumores de fígado em áreas onde a contaminação por aflatoxina dos alimentos não ocorre, e poucas destas mutações envolvem o códon 249. Da mesma forma, cânceres de pulmão associados ao tabagismo possuem uma carga mutacional em média 10 vezes maior do que cânceres de pulmão em não-fumantes, e estas mutações em excesso são fortemente enviesada para substituições específicas de bases conhecidas por serem causadas por carcinógenos na fumaça de cigarro (a proverbial “arma fumegante”). Com o sequenciamento dos genomas do câncer tornando-se rotineiros, é provável que outras

”assinaturas carcinógenas“ sejam descobertas; estas associações podem se provar úteis em estudos epidemiológicos da carcinogênese química.

Outros carcinógenos em potencial no ambiente de trabalho e doméstico incluem o cloreto de vinil, o arsênico, o níquel, o crômio, inseticidas, fungicidas e policroretos de bifenia. Finalmente, nitritos usados como preservantes de alimentos provocam preocupação, pois causam nitrosilação de aminas contidas nos alimentos. Suspeita-se que as nitrosaminas assim formadas são carcinogênicas.

Promoção da Carcinogênese Química

Os promotores são agentes químicos não mutagênicos, mas os quais estimulam a proliferação celular. É suficientemente evidente que caso não haja proliferação, os tumores não podem se desenvolver. Nos tecidos que normalmente são quiescentes, como o fígado, o estímulo mitogênico pode ser provido pelo agente iniciador. Isto ocorre caso o iniciador carcinogênico seja tóxico e mate uma grande quantidade de células, o que estimula a regeneração das células sobreviventes. No entanto, em sistemas experimentais clássicos, o potencial carcinogênico dos iniciadores somente é revelado com a administração subsequente de promotores (p. ex., ésteres de forbol, hormônios, fenóis e drogas) os quais, por definição, não são tumorigênicos. A aplicação de promotores leva à proliferação e à expansão clonal das células iniciadas (mutadas). Levadas à proliferação, subclones das células iniciadas sofrem várias mutações adicionais, e eventualmente um clone canceroso com todas as características típicas pode surgir. É provável que muitos fatores que contribuem para a oncogênese em humanos também ajam através do estímulo da proliferação e, portanto, pode se pensar que são conceituadamente promotores de tumor; exemplos incluem a estimulação estrogênica sem oposição do endométrio e mama e os processos inflamatórios crônicos associados ao reparo tecidual(p. ex., doença inflamatória intestinal, hepatite crônica e esôfago de Barrett).

Conceitos-chave

Carcinogênese Química

- Carcinógenos químicos possuem grupos eletrófilos altamente reativos que danificam o DNA diretamente, resultando em mutações e eventualmente em câncer.
- Agentes de ação direta não precisam da conversão metabólica para tornarem-se carcinogênicos, enquanto os agentes de ação indireta não são ativos até que sejam convertidos para um carcinógeno final, através das vias metabólicas endógenas. Dessa forma, polimorfismos das enzimas endógenas como o citocromo P-450 podem influenciar na carcinogênese.
- Após a exposição de uma célula a um mutagênico ou iniciador, a gênese do tumor pode ser aumentada através da exposição a promotores, os quais estimulam a proliferação das células mutadas.
- Exemplos de carcinógenos humanos são os agentes de ação direta (p. ex., agentes alquilantes utilizados na quimioterapia), agentes de ação indireta (p. ex., o benzopireno, corantes azo, aflatoxina) e promotores ou agentes que causam hiperplasias patológicas do endométrio ou atividade regenerativa no fígado.

Carcinogênese por Radiação

A energia radiante na forma de raios UV da luz solar ou sob a forma de radiação ionizante eletromagnética e radiação particulada, é carcinogênica. A luz UV está claramente envolvida na etiologia dos cânceres de pele, e a exposição à radiação ionizante devido à exposição médica ou ocupacional, acidentes de usinas nucleares e detonações de bombas atômicas produziu uma diversidade de cânceres. Apesar de a contribuição da radiação para o número total de cânceres ser provavelmente pequena, a bem conhecida latência do dano provocado por energia de radiação e o seu efeito acumulativo requerem períodos extremamente longos de observação e tornam difícil a averiguação de seu significado completo. Uma incidência crescente de câncer de mama entre as mulheres expostas durante a infância ao teste da bomba atômica se tornou aparente somente décadas depois. O pico de incidência ocorreu entre 1988 a 1992, e depois caiu. Além disso, os efeitos possivelmente aditivos ou sinérgicos da radiação com outros fatores carcinogênicos potenciais acrescentam outra

dimensão ao quadro.

Raios Ultravioleta

A exposição aos raios UV derivados do sol, especialmente em indivíduos de pele clara, está associada a uma incidência aumentada de carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular e melanoma da pele. O grau de risco depende do tipo de raios UV, da intensidade da exposição e da quantidade do "manto protetor" que absorve luz, composto pela melanina da pele. Pessoas de origem europeia que possuem pele clara que se tornam repetidamente queimadas de sol mas que bravamente se recusam a se bronzear e que moram em locais que recebem muita luz solar (p. ex, Queensland, na Austrália, próximo ao equador) estão entre as incidências mais altas de câncer de pele (melanoma, carcinoma de células escamosas e carcinomas basocelulares) no mundo. Os cânceres de pele não melanoma estão associados a uma exposição total cumulativa à radiação UV, enquanto os melanomas estão associados à intensa exposição intermitente – como ocorre nos banhos de sol. A porção de UV do espectro solar pode ser dividida em três grandes gamas de comprimento de onda: UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) e UVC (200 a 280 nm). Acredita-se que entre eles, o UVB seja responsável pela indução dos cânceres de pele. O UVC, apesar de ser um potente mutagênico, não é considerado significativo porque é filtrado pela camada de ozônio ao redor da Terra (daí a preocupação em torno da depleção do ozônio).

A carcinogenicidade da luz UVB ocorre devido a indução da formação de dímeros de pirimidina no DNA. Se a energia de um fóton de luz UV é absorvida pelo DNA, o resultado é uma reação química que resulta na ligação covalente das bases de pirimidina, especialmente resíduos de timidina adjacentes na mesma fita de DNA. Isto distorce a hélice de DNA e evita o pareamento adequado do dímero com bases na fita de DNA oposta. Os dímeros da pirimidina são reparados através da via dos reparos de excisão de nucleotídeos. Há cinco passos no reparo de excisão de nucleotídeos, e em células de mamíferos o processo pode envolver mais de 30 proteínas. É postulado que, com a exposição solar excessiva, a capacidade da via de reparo de excisão de nucleotídeos é superada e os mecanismos de reparo do DNA não moldado propensos a erros se tornam operantes, o que gera a sobrevivência da célula à custa de mutações genômicas, que em alguns casos, levam ao câncer. A importância da via de reparo de excisão de nucleotídeos do reparo de DNA é ilustrada mais graficamente pela alta frequência de cânceres nos indivíduos com o distúrbio hereditário denominado *xeroderma pigmentoso* (ver anteriormente). O papel da exposição ao UV na etiologia do melanoma é, de certa forma, controverso. No entanto, sequenciamentos recentes do genoma do melanoma revelaram um número muito grande de mutações que aparentam surgir a partir do reparo propenso ao erro dos dímeros da pirimidina, reforçando a crença de que a exposição ao sol possui um papel causador importante neste câncer potencialmente letal.

Radiação Ionizante

As radiações eletromagnéticas (raios X e raios γ) e particuladas (partículas α e β, prótons e nêutrons) são todas carcinogênicas. A evidência é tão volumosa que bastam poucos exemplos. Muitos indivíduos pioneiros no uso dos raios X desenvolveram câncer de pele. Os mineiros de elementos radioativos na Europa central e na região das Montanhas Rochosas (Rocky Mountain) dos Estados Unidos apresentam um aumento de 10 vezes na incidência de cânceres de pulmão, quando comparados ao resto da população. Mais revelador é o acompanhamento dos sobreviventes da bomba atômica enviada a Hiroshima e Nagasaki. Inicialmente houve um aumento marcante na incidência de certas formas de leucemia após um período médio de latência de cerca de 7 anos. Subsequentemente, a incidência de muitos tumores sólidos com períodos latentes mais longos (p. ex., carcinomas da mama, cólon, tireoide e pulmão) aumentou. É de grande importância, na era atual do uso disseminado da tomografia computadorizada (exames de TC), os estudos que mostram que crianças, quando realizam dois ou três exames de TC possuem um risco três vezes maior de leucemia, e aquelas que receberam entre 5 a 10 possuem um risco três vezes maior de tumores cerebrais. O risco geral em crianças é muito baixo (um caso de leucemia e um de tumor cerebral após os 10 anos a cada 10.000 exames de TC) mas, de qualquer forma, enfatiza a necessidade de eliminar a exposição à radiação, sempre que possível.

Em humanos há uma vulnerabilidade hierárquica de diferentes tecidos a cânceres induzidos por radiação. Os mais frequentes são as leucemias mieloides (tumores dos granulócitos e seus precursores; Capítulo 13). O câncer da tiroide segue de perto, mas somente nos jovens. Na categoria intermediária estão as neoplasias malignas de mama, pulmões e glândulas salivares. Em contraste, a pele, ossos e trato gastrointestinal são relativamente resistentes a neoplasias induzidas por radiação, mesmo que as células epiteliais gastrointestinais sejam vulneráveis

aos efeitos agudos de morte celular provocados pela radiação e a pele seja a ”primeira na fila“ para todas as radiações externas. De qualquer forma, o médico não deve se esquecer: praticamente *qualquer* célula pode ser transformada em uma célula cancerígena se houver exposição suficiente à energia de radiação.

Conceitos-chave

Carcinogênese por Radiação

- A radiação ionizante causa a ruptura do cromossomo, translocações e, menos frequentemente, mutações pontuais, resultando em danos genéticos e carcinogênese.
- Raios UV induzem a formação dos dímeros da pirimidina dentro do DNA, resultando em mutações. Portanto, os raios UV podem dar origem a carcinomas de células escamosas e melanomas da pele. Indivíduos com defeitos no reparo dos dímeros da pirimidina sofrem de xeroderma pigmentoso e estão particularmente em situação de alto risco.
- A exposição à radiação durante os procedimentos de imagem, como nos exames de TC, está associada a um aumento muito pequeno, porém existente, no risco de câncer em crianças.

Carcinogênese Microbiana

Foi provado que muitos vírus de RNA e DNA são oncogênicos em animais tão diferentes quanto sapos e primatas. Apesar de intensos estudos detalhados, contudo, somente poucos vírus foram associados ao câncer humano. Nossa discussão é focada nos vírus oncogênicos humanos, assim como no papel da bactéria *Helicobacter pylori* no câncer gástrico.

Vírus Oncogênicos de RNA

Vírus da Leucemia de Células T Humanas Tipo 1

Apesar de o estudo de retrovírus de animais ter provido incrível discernimento sobre as bases moleculares do câncer, somente um retrovírus humano, o vírus da leucemia de células T humanas Tipo 1 (HTLV-1) está firmemente envolvido na patogenia do câncer em humanos.

O HTLV-1 causa *leucemia/linfoma da célula T em adultos* (ATLL), um tumor que é endêmico em algumas partes do Japão, bacia Caribenha, América do Sul e África, e que pode ser esporadicamente encontrado em qualquer lugar, incluindo os Estados Unidos. Estima-se que no mundo todo, entre 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas com o HTLV-1. De forma similar ao vírus da imunodeficiência humana, o que provoca a Aids, o HTLV-1 possui um tropismo para as células T CD4+ e, portanto, esse subconjunto de células T é o alvo principal da transformação neoplásica. A infecção humana requer a transmissão de células T infectadas através do ato sexual, de produtos do sangue, ou da amamentação. A leucemia se desenvolve em somente 3% a 5% dos indivíduos infectados, geralmente após um período latente de 40 a 60 anos. Uma grande parte das leucemias expressam o fator de transcrição FoxP3, um marcador das células T regulatórias (Tregs) que age para suprimir as respostas imunes. Há a hipótese de que a expansão neoplásica das Tregs no ATLL pode trazer escondida a susceptibilidade de pacientes afetadas a infecções oportunistas, as quais são uma frequente causa de morte.

Há pouca dúvida de que a infecção dos linfócitos T por HTLV-1 é necessária para a leucemogênese, mas os mecanismos moleculares da transformação não são claros. Em contraste com diversos retrovírus murinos, o HTLV-1 não contém um oncogene e não foi descoberta uma integração consistente próxima a um proto-oncogene. Nas células leucêmicas, contudo, a integração viral mostra um padrão clonal. Em outras palavras, apesar de o sítio de integração viral nos cromossomos hospedeiros ser aleatório (o DNA viral é encontrado em diferentes localizações em cânceres diferentes), o sítio de integração é idêntico entre as células de um dado câncer. Isso não ocorreria se o HTLV-1 fosse meramente um passageiro que infecta as células após a transformação; ao invés disso, o HTLV-1 deve estar presente no momento da transformação, o que o coloca na ”cena do crime“.

O genoma do HTLV-1 contém as regiões *gag*, *pol*, *env* e regiões de repetições longas terminais típicas de todos

os retrovírus, mas, em contraste com outros vírus da leucemia, contém outro gene, denominado *tax*. **Diversos aspectos da atividade transformadora do HTLV-1 são atribuídas ao Tax**, o produto da proteína deste gene. O Tax é essencial para a replicação viral, pois ele estimula a transcrição do RNA viral a partir de uma repetição do terminal com 5′. No entanto, o Tax também altera a transcrição de diversos genes da célula hospedeira e interage com certas proteínas sinalizadoras da célula hospedeira. Ao fazer isso, ele contribui para a aquisição de diversas características cancerígenas, incluindo as seguintes:

- **Aumento da sinalização pró-crescimento e sobrevivência das células**. O Tax interage com PI3K e, portanto, estimula o AKT; conforme discutido anteriormente, estas cinases participam da cascata que promove tanto alterações na sobrevivência da célula quanto metabólicas, as quais aumentam o crescimento das células. Ele também regula diretamente de forma positiva a expressão da ciclina D2 e reprime a expressão de múltiplos inibidores de CDK, mudanças estas que promovem a progressão do ciclo da célula. Por fim, o Tax pode ativar o fator de transcrição NF-kB, o qual promove a sobrevivência de muitos tipos de célula, incluindo os linfócitos.
- **Aumento da instabilidade genômica**. O Tax também pode causar instabilidade genômica ao interferir com as funções de reparo de DNA e ao inibir os pontos de checagem do ciclo celular ativados pelos danos ao DNA. Na linha destes defeitos, as leucemias associadas ao HTLV-1 tendem a ser altamente aneuploides.

As etapas precisas que levam ao desenvolvimento da leucemia/linfoma de células T no adulto ainda são desconhecidas, mas um cenário plausível é apresentado a seguir. A infecção por HTLV-1 provoca a expansão da população de células policlonais não malignas através de efeitos estimulantes da Tax na proliferação celular. As células T em proliferação possuem risco aumentado de mutação e instabilidade genômica devido aos efeitos do Tax, e possivelmente também por outros fatores virais. Essa instabilidade permite o acúmulo de novas mutações e anomalias cromossômicas e eventualmente surge uma população neoplásica monoclonal de células T.

Vírus Oncogênicos de DNA

Como ocorre com os vírus de RNA, diversos vírus oncogênicos de DNA que provocam tumores em animais foram identificados. Dos diversos vírus de DNA humano, cinco - HPV, vírus Epstein Barr (EBV), vírus da hepatite B (HBV), poliomavírus das células de Merkel e herpesvírus do sarcoma de Kaposi, também denominado herpesvírus 8 – foram implicados na causa de câncer humano. O poliomavírus das células de Merkel foi identificado nos carcinomas de células de Merkel e é descrito no Capítulo 25. O herpesvírus do sarcoma de Kaposi será discutido nos Capítulos 6 e 11. Apesar de não ser um vírus de DNA, o vírus da hepatite C (HCV) também está associado ao câncer e será brevemente discutido aqui.

Vírus do Papiloma Humano

Pelo menos 70 tipos geneticamente distintos de HPV foram identificados. Alguns tipos (p. ex., 1, 2, 4 e 7) provocam o papiloma escamoso benigno (verrugas) em humanos. Por outro lado, HPVs de alto risco (p. ex., tipos 16 e 18) foram implicados na gênese do carcinoma de células escamosas do colo do útero, da região anogenital e da cabeça e pescoço (especialmente tumores que surgem na mucosa tonsilar). Esses cânceres são doenças sexualmente transmitidas, provocadas pela transmissão do HPV. Em contraste com os cânceres de colo do útero, as verrugas genitais possuem baixo potencial maligno e estão associadas aos HPV de baixo risco, predominantemente o HPV-6 e HPV-11. É interesse notar que nas verrugas benignas, o genoma do HPV é mantido em sua forma epissomal não integrada, enquanto em cânceres o genoma do HPV é integrado ao genoma do hospedeiro, sugerindo que a integração do DNA viral é importante para a transformação maligna. Assim como ocorre com o HTLV-1, o sítio de integração viral em cromossomos hospedeiros é aleatório, mas o padrão de integração é clonal. As células em que o genoma viral se integrou mostram significativamente mais instabilidade genômica. Como o local de integração é aleatório, não há associação consistente com um proto-oncogene do hospedeiro. Em vez disso, a integração interrompe o DNA viral dentro do quadro de leitura E1/E2, levando à perda do repressor viral E2 e à superexpressão das oncoproteínas E6 e E7. Na verdade, **o potencial oncogênico do HPV pode ser bem explicado pelas atividades dos dois genes virais codificadores E6 e E7** (Fig. 7-45).

FIGURA 7-45 Efeitos transformadores das proteínas E6 e E7 do HPV. O efeito líquido das proteínas E6 e E7 de HPV é o de imortalizar as células e eliminar as restrições sobre a proliferação celular (Fig. 7-29). TERC, subunidade catalítica da telomerase. (Modificado de Münger K, Howley PM: Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002;89:213-228.)

- **Atividades oncogênicas de E6**. A proteína E6 liga-se e faz a mediação da degradação de p53, e também estimula a expressão da TERT, a subunidade catalítica da telomerase, sobre a qual você lembrará que contribui para a imortalização das células. A E6 dos tipos de HPV de alto risco possui maior afinidade pela p53 do que a E6 dos tipos de HPV de baixo risco. Curiosamente, a interação entre E6-p53 pode oferecer algumas pistas no que diz respeito ao polimorfismo e aos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colo de útero. O *TP53* humano é polimórfico no códon 72, codificando ou um resíduo de prolina ou de arginina nessa posição. A variante p53 Arg72 é muito mais susceptível à degradação pelo E6. Não surpreendentemente, indivíduos infectados que possuem o polimorfismo Arg72 são mais predispostos ao desenvolvimento de carcinomas cervicais.
- **Atividades oncogênicas de E7**. A proteína E7 possui efeitos que complementam os da E6, sendo que todos são centralizados nas velocidades das células através do ponto de checagem do ciclo celular G_1-S. Ela se liga à proteína RB e desloca os fatores de transcrição E2F que normalmente estão sequestrados por RB, promovendo a progressão através do ciclo celular. Da mesma forma que as proteínas E6 e p53, a proteína E7 dos tipos de HPV de alto risco possuem uma afinidade maior pela RB do que a E7 dos tipos de HPV de baixo risco. A E7 também inativa os inibidores CDKI p21 e p27. Por fim, a proteína E7 dos HPVs de alto risco (tipos 16, 18 e 31) também se liga e provavelmente ativa as ciclinas E e A.

Para resumir, os tipos de HPV de alto risco expressam proteínas oncogênicas que inativam os supressores de tumor, ativam ciclinas, inibem a apoptose e combatem a senescência celular. Assim, fica evidente que as proteínas do HPV promovem muitas das marcas registradas do câncer. A preferência da infecção por HPV na etiologia do câncer de colo do útero é confirmada pela efetividade das vacinas contra HPV na prevenção do câncer de colo do útero. Contudo, a infecção por HPV por si só não é suficiente para a carcinogênese. Por exemplo, quando os ceratinócitos humanos são transfectados com o DNA do HPV dos tipos 16, 18 e 31 in vitro, eles são imortalizados, mas não formam tumores em animais experimentais. A cotransfecção com um gene RAS mutado resulta na completa transformação maligna. Além desses cofatores genéticos, o HPV em todas as possibilidades também age em consonância com fatores ambientais. Esses incluem o tabagismo, infecções microbianas coexistentes, deficiências nutricionais, e alterações hormonais, todas tendo sido implicadas na patogenia dos cânceres de colo de útero. Uma grande proporção de mulheres infectadas com o HPV fica livre

da infecção através de mecanismos imunológicos, mas outras não, sendo que algumas por razões desconhecidas, e outras devido a anomalias de imunidade adquiridas, como as que resultam da infecção por HIV. Como pode ser esperado, mulheres que são co-infectadas com HPVs de alto risco e HIV possuem um risco elevado de câncer do colo do útero.

Vírus Epstein-Barr

O EBV, um membro da família de herpesvírus, está envolvido na patogenia de diversos tumores humanos: a forma africana do linfoma de Burkitt; linfomas de células B em indivíduos com imunossupressão (especialmente nos que possuem infecção por HIV ou submetidos à terapia de imunossupressão após transplante de órgão ou medula óssea); um subconjunto do linfoma de Hodgkin; carcinomas nasofaríngeos e alguns carcinomas gástricos e formas raras de linfoma de células T e linfoma de células natural killer (NK). Os tumores mais comuns associados ao EBV são os oriundos de células B e carcinoma nasofaríngeo; outras neoplasias associadas ao EBV são discutidas ao longo do livro.

O EBV infecta os linfócitos B e possivelmente as células epiteliais da orofaringe. O vírus usa o receptor de complemento CD21 para se ligar e para infectar as células B. A infecção das células B é latente; isso é, não há replicação viral e as células não são mortas. No entanto, as células B infectadas de maneira latente com EBV expressam proteínas virais que resultam na habilidade de propagação indefinida in vitro (imortalidade). As bases moleculares das proliferações de células B induzidas por EBV são complexas, mas como ocorre com outros vírus, elas envolvem a "usurpação" de diversas vias normais de sinalização. Um gene do EBV, a proteína de membrana latente-1 *(LMP-1)*, age como um oncogene, ou seja, sua expressão em camundongos transgênicos induz a formação de linfomas de células B. A LMP-1 se comporta como um receptor de CD40 constitutivamente ativo, um receptor-chave dos sinais de células T auxiliares que estimula o crescimento das células B (Cap. 6). A LMP-1 ativa as vias de sinalização NF-κB e JAK/STAT e promove a sobrevivência das células B e sua proliferação, tudo ocorrendo de forma autônoma (p. ex., sem sinalização de células T ou outros sinais externos) em células B infectadas por EBV. Ao mesmo tempo, a LMP-1 evita a apoptose através da ativação do BCL2. Assim, o vírus "pega emprestada" a via normal de ativação da célula B para expandir o grupo de células infectadas de maneira latente. Outro gene do EBV, o *EBNA-2*, codifica uma proteína nuclear que mimetiza um receptor Notch constitutivamente ativo. A EBNA-2 provoca a transativação de diversos genes hospedeiros, incluindo a ciclina D e a família *SRC* de proto-oncogenes. Além disso, o genoma do EBV contém um gene que codifica uma citocina viral, vIL-10, que foi "emprestada" pelo genoma hospedeiro. Essa citocina viral pode evitar que macrófagos e monócitos ativem as células T e é requerida para a transformação dependente de EBV das células B. Em indivíduos imunologicamente normais, a proliferação de células B policlonais induzida por EBV in vivo é rapidamente controlada, e o indivíduo pode permanecer assintomático ou desenvolver um episódio auto limitado de mononucleose infecciosa (Cap. 8). A evasão do sistema imune parece ser um passo-chave na oncogênese relacionada ao EBV.

O linfoma de Burkitt é uma neoplasia de linfócitos B endêmica da África Central e da Nova Guiné, áreas nas quais ele é o tumor da infância mais comum. Um linfoma morfologicamente idêntico ocorre esporadicamente por todo o mundo. A associação entre a forma endêmica do linfoma de Burkitt e o EBV é bastante forte (Fig. 7-46):

FIGURA 7-46 Possível evolução do linfoma de Burkitt induzido por EBV.

- Mais de 90% dos tumores africanos são portadores do genoma do EBV.
- Cem por cento dos pacientes apresentam títulos elevados dos anticorpos contra os antígenos do capsídeo viral.
- Os títulos séricos dos anticorpos contra os antígenos do capsídeo viral estão correlacionados ao risco de desenvolver o tumor.

Apesar de o EBV estar intimamente envolvido na causa do linfoma de Burkitt, diversas observações sugerem que fatores adicionais também estão envolvidos. (1) a infecção por EBV não é limitada a locais geográficos onde o linfoma de Burkitt é encontrado; de fato, ele é um vírus ubíquo que infecta quase todos os humanos em todo o mundo. (2) O genoma do EBV é encontrado em somente 15% a 20% dos pacientes com linfoma de Burkitt fora da África. (3) Há diferenças significativas nos padrões de expressão gênica viral nas linhagens de células B transformadas por EBV (mas não tumorigênicas) e nas células do linfoma de Burkitt. Mais notável, as células do linfoma de Burkitt não expressam LMP-1, EBNA-2 e outras proteínas do EBV que induzem ao crescimento e à

imortalização das células B.

Com base nessas informações, como então o EBV contribui para a gênese do linfoma de Burkitt endêmico? Uma possibilidade é mostrada na Figura 7-46. Em regiões do mundo onde o linfoma de Burkitt é endêmico, infecções concomitantes, tais como a malária, prejudicam a competência do sistema imune, permitindo a manutenção da proliferação de células B. Eventualmente, a imunidade por células T dirigida contra os antígenos do EBV, tais como EBNA2 e LMP1, elimina a maioria das células B infectadas por EBV, mas um pequeno número de células diminui a expressão desses antígenos imunogênicos. Essas células persistem indefinidamente, mesmo em face da imunidade normal. As células do linfoma podem emergir dessa população, somente após a aquisição de mutações específicas, mais notavelmente translocações que ativam o oncogene *MYC*. Deve-senotar que, em áreas não endêmicas, 80% dos tumores não estão relacionados ao EBV, mas praticamente todos os tumores endêmicos e esporádicos possuem a translocação (8;14) ou outras translocações que desregulam o *MYC*. Dessa forma, apesar de os linfomas de Burkitt não africanos serem iniciados por mecanismos outros que não o EBV, eles se desenvolvem através de vias oncogênicas similares.

Em resumo, **no caso do linfoma de Burkitt, parece que o EBV não é diretamente oncogênico, mas ao agir como um mitógeno policlonal das células B, ele prepara o cenário para a aquisição da translocação (8;14) e de outras mutações, que, em última análise, produzem um câncer totalmente desenvolvido**. Na maioria dos indivíduos, a infecção por EBV é rapidamente controlada por respostas imunes, e quase todos os indivíduos afetados continuam assintomáticos ou desenvolvem mononucleose infecciosa auto-limitada. Em regiões da África onde o linfoma de Burkitt é endêmico, cofatores pouco compreendidos (p. ex., malária crônica) podem favorecer a aquisição de eventos genéticos adicionais (p. ex., a t(8;14)) que leva à transformação).

O papel do EBV nos linfomas de células B com EBV positivo é mais direto em pacientes imunossuprimidos. Algumas pessoas com Aids e as que recebem terapia imunossupressora para evitar a rejeição de aloenxertos desenvolvem tumores de células B com EBV positivo, frequentemente em múltiplos locais e dentro dos tecidos extranodais, como ou intestino o sistema nervoso central. Essas proliferações são policlonais desde o início, mas podem evoluir para neoplasias monoclonais. Em contraste com o linfoma de Burkitt, os tumores em pacientes imunossuprimidos expressam uniformemente LMP-1 e EBNA2, os quais são antigênicos e que podem ser reconhecidos pelas células T citotóxicas. Além disso, em contraste com o linfoma de Burkitt, geralmente eles não apresentam translocações de *MYC*. Essas proliferações potencialmente letais podem ser subjugadas se o estado imunológico do hospedeiro melhora, como pode ocorrer com a retirada das drogas imunossupressoras em transplantados.

O ***carcinoma nasofaríngeo*** também está associado à infecção por EBV. Esses tumores são endêmicos no sul da China, em algumas partes da África e na população esquimó (Inuíte) do Ártico. Em contraste com o linfoma de Burkitt, 100% dos carcinomas nasofaríngeos obtidos de todas as partes do mundo contêm o EBV. A estrutura do genoma viral é idêntica (clonal) em todos as células tumorais dentro de tumores individuais, excluindo a possibilidade de que a infecção por EBV ocorra após o desenvolvimento do tumor. Os títulos de anticorpos contra os antígenos do capsídeo viral estão grandemente elevados, e em áreas endêmicas os pacientes desenvolvem anticorpos IgA antes do aparecimento dos tumores. A associação uniforme do EBV com o carcinoma nasofaríngeo sugere que o EBV possui um papel central na gênese desse tumor, mas (assim como o tumor de Burkitt) a distribuição geográfica restrita indica que os cofatores genéticos ou ambientais, ou ambos, também contribuem para o desenvolvimento desse tumor. Diferentemente do linfoma de Burkitt, o LMP-1 é expresso nas células do carcinoma nasofaríngeo e, como nas células B, ativa a via NF-κB. O NF-κB, por sua vez, regula positivamente a expressão de fatores como o o VEGF, FGF-2, MMP9 e COX2, que podem contribuir para a oncogênese.

O relacionamento do EBV com a patogenia do linfoma de Hodgkin, outro tumor associado ao EBV, é discutido no Capítulo 13.

Vírus das Hepatites B e C

Estudos epidemiológicos sugerem fortemente uma associação próxima entre a infecção do vírus das hepatites B e C e a ocorrência de câncer de fígado (Cap. 18). Estima-se que 70% a 85% dos carcinomas hepatocelulares em todo o mundo são causados por infecção com vírus da hepatite B (HBV) ou C (HCV). O HBV é endêmico nos países do Leste da Ásia e da África; correspondentemente, essas áreas possuem a maior incidência de carcinoma hepatocelular. Embora as evidências epidemiológicas e experimentais convincentes incriminem o HBV e HCV, o

modo de ação desses vírus na tumorigênese do fígado não está completamente elucidado. Os genomas do HBV e do HCV não codificam nenhuma oncoproteína viral, e apesar de o DNA do HBV se integrar dentro do genoma humano, não há um padrão consistente de integração nas células hepáticas. De fato, **enquanto os efeitos oncogênicos do HBV e do HCV são multifatoriais, o efeito dominante parece ser a inflamação crônica mediada imunologicamente, e a morte dos hepatócitos levando à regeneração e, com o tempo, dano genômico**. Suspeita-se também que na situação da inflamação crônica não resolvida, como ocorre na hepatite viral ou na gastrite crônica por *H. pylori* (ver adiante), a resposta imune pode se tornar inadequada, promovendo a tumorigênese, ao invés de evitá-la.

Como qualquer agente que provoca injúria hepatocelular, a infecção viral crônica leva à proliferação compensatória dos hepatócitos. Esse processo regenerativo tem ajuda e cooperação de uma pletora de fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e outras substâncias bioativas. Eles são produzidos por células imunes ativadas e promovem a sobrevivência celular, o remodelamento tecidual e a angiogênese (Cap. 3). As células imunes ativadas também produzem outros mediadores, tais como espécies reativas de oxigênio, que são genotóxicas e mutagênicas. Uma etapa molecular chave parece ser a ativação da via do NF-κB em hepatócitos em resposta aos mediadores derivados das células imunes ativadas. A ativação da via do NFκB dentro dos hepatócitos bloqueia a apoptose, permitindo que os hepatócitos em divisão incorram em estímulo genotóxico e acumulem mutações. Embora isso pareça ser mecanismo dominante na patogenia do carcinoma hepatocelular induzido por vírus, o genoma do HBV também contém genes que podem promover diretamente o desenvolvimento do câncer. Por exemplo, o gene do HBV conhecido como *HBx* pode ativar direta ou indiretamente uma diversidade de fatores de transcrição e diversas vias de sinais de transdução. Além disso, a integração viral pode causar mudanças estruturais nos cromossomos, as quais desregulam os oncogenes e genes supressores de tumor.

Apesar de não ser um vírus de DNA, o HCV também está fortemente ligado à patogenia do câncer de fígado. Os mecanismos moleculares usados pelo HCV são menos bem definidos do que aqueles do HBV. Além do dano celular crônico ao fígado e da regeneração compensatória, os componentes do genoma do HCV, tais como a proteína central do HCV, podem ter um efeito direto na tumorigênese, possivelmente pela ativação de uma variedade de vias de transdução de sinal promotoras do crescimento.

Helicobacter pylori

Primeiramente incriminado como uma causa das úlceras pépticas, o *H. pylori* agora adquiriu a distinção duvidosa de ser a primeira bactéria classificada como carcinogênica. De fato, a infecção por *H. pylori* está envolvida na gênese tanto dos adenocarcinomas gástricos quanto dos linfomas gástricos.

O cenário para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico é similar ao do câncer de fígado induzido por HBV e HCV, já que envolve o aumento da proliferação de células epiteliais em um contexto de inflamação crônica. Como na hepatite viral, o ambiente inflamatório contém numerosos agentes genotóxicos, tais como espécies reativas de oxigênio. Há um desenvolvimento inicial da gastrite crônica, seguido por atrofia gástrica, metaplasia intestinal das células do revestimento, displasia e câncer. Essa sequência leva décadas para se completar e ocorre em somente 3% dos pacientes infectados. Como o HBV e o HCV, o genoma do *H. pylori* também contém genes diretamente implicados na oncogênese. Foi demonstrado que cepas associadas ao adenocarcinoma gástrico contêm uma "ilha de patogenicidade" que abriga o gene associado à citotoxina A (*CagA*). Apesar de o *H. pylori* não ser invasivo, o *CagA* penetra nas células epiteliais gástricas, onde apresenta uma variedade de efeitos, incluindo a iniciação de uma cascata de sinalização que mimetiza a estimulação desregulada de fatores de crescimento.

Como mencionado anteriormente, o *H. pylori* também está associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de linfomas gástricos. Os linfomas gástricos possuem origem nas células B, e como os tumores lembram algumas das características das placas de Peyer normais, frequentemente eles são chamados de linfomas do tecido linfoide associado a mucosas, ou MALTomas (também discutidos nos Caps. 13 e 17). Sua patogenia molecular ainda não é completamente compreendida, mas parece envolver fatores de cepas específicas do *H. pylori*, assim como fatores genéticos do hospedeiro, tais como polimorfismos nos promotores de citocinas inflamatórias, como a IL-1 e o fator de necrose tumoral (TNF). Acredita-se que a infecção por *H. pylori* leve ao aparecimento de células T reativas ao *H. pylori*, que, por sua vez, estimulam a proliferação policlonal de células B.

Nas infecções crônicas, mutações atualmente desconhecidas podem ser adquiridas, o que fornece às células individuais uma vantagem de crescimento. Essas células crescem para formar um "MALToma" monoclonal que, não obstante, permanece dependente do estímulo através das células T das vias de células B, que ativam o fator de transcrição NF-κB. Nesse estágio, a erradicação do *H. pylori* pela terapia antibiótica "cura" o linfoma através da remoção dos estímulos antigênicos para células T. Em estágios posteriores, contudo, mutações adicionais podem ser adquiridas, causando a ativação constitutiva do NF-κB. Nesse ponto, o MALToma não mais requer o estímulo antigênico da bactéria para seu crescimento e sobrevivência, desenvolvendo a capacidade de se disseminar para outros tecidos, além do estômago.

Conceitos-chave

Oncogênese Viral e Bacteriana

HTLV-1: um retrovírus endêmico do Japão, do Caribe e de partes da América do Sul e África, o qual causa a leucemia/linfoma das células T em adultos.

- O HTLV-1 codifica a proteína viral Tax, a qual transforma-se em vias de sinalização pró-crescimento e pró-sobrevivência (PI3K / AKT, NF-κB), resultando em uma expansão policlonal das células T.
- Após um longo período de latência (décadas), uma pequena parte dos indivíduos infectados com HTLV-1 desenvolvem leucemia/linfoma de células T em adultos, um tumor de células CD4+ que surge a partir de uma célula infectada com HTLV-1, presumivelmente devido à aquisição de mutações adicionais no genoma da célula hospedeira.

HPV: uma importante causa de verrugas benignas, câncer do colo do útero e câncer orofaríngeo.

- Tipos de **HPV** oncogênicos codificam duas oncoproteínas virais, a E6 e E7, que se ligam a Rb e p53, respectivamente, com elevada afinidade e neutralizam a sua função.
- O desenvolvimento do câncer está associado com a integração do HPV no genoma do hospedeiro e às mutações adicionais necessárias para obter as características marcantes do câncer.
- Os cânceres por HPV podem ser prevenidos através da vacinação contra tipos de HPV de alto risco.

EBV: herpesvírus onipresente implicado na patogênese dos linfomas d Burkitt, linfomas de células B em pacientes com imunossupressão de células T (infecção por HIV, receptores de transplante), e vários outros tipos de cânceres.

- O genoma do EBV abriga vários genes que codificam proteínas que desencadeiam as vias de sinalização da célula B; em conjunto, esses sinais são indutores potentes do crescimento e transformação das células B.
- Na ausência da imunidade das células T, as células B infectadas com EBV podem rapidamente "desenvolver-se" como tumores de células B agressivos.
- Na presença da imunidade das células T normais, uma pequena fração dos pacientes infectados desenvolve tumores de células B com EBV positivo (linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin) ou carcinomas (nasofaríngeo e gástrico).

Vírus das hepatites B e C: causa entre 70% e 85% dos casos de carcinomas hepatocelulares em todo o mundo.

- Efeitos oncogênicos são multifatoriais; o efeito dominante parece ser a inflamação crônica imunologicamente mediada, lesão hepatocelular e a proliferação de hepatócitos reparadores.
- A proteína HBx do núcleo do HBV e HCV pode ativar as vias de transdução de sinal que também podem contribuir para a carcinogênese.

H. pylori: implicada no adenocarcinoma gástrico ou linfoma MALT.

- A patogênese dos cânceres gástricos induzidos por *H. pylori* é multifatorial, incluindo a inflamação crônica e proliferação celular gástrica reparadora.
- Os genes de patogenicidade *H. pylori*, como o *CagA*, também podem contribuir, através do estímulo das vias de fator de crescimento.
- A infecção por *H. pylori* crônica resulta em proliferações de células B policlonais que podem dar origem a um tumor de células B monoclonal (linfoma MALT) do estômago, como resultado do acúmulo de mutações.

Aspectos Clínicos da Neoplasia

Em última instância, a importância das neoplasias reside em seus efeitos sobre os pacientes. Apesar de os tumores malignos serem, obviamente, mais ameaçadores do que os tumores benignos, qualquer tumor, mesmo um benigno, pode provocar morbidade e mortalidade.

Efeitos Locais e Hormonais

Localização é um determinante crítico dos efeitos clínicos, tanto em tumores benignos quanto em malignos. Tumores podem colidir com tecidos vitais e prejudicar suas funções, causando a morte dos tecidos envolvidos e fornecendo um ninho para infecção. Um adenoma hipofisário pequeno (1 cm), apesar de benigno e possivelmente não funcional, pode comprimir e destruir a glândula normal circunjacente e assim levar ao hipopituitarismo grave. Os cânceres que surgem dentro de uma glândula endócrina ou como uma metástase nela podem causar uma insuficiência endócrina através da destruição da glândula. As neoplasias do intestino, tanto benignas quanto malignas, podem provocar obstrução à medida que crescem. Não é frequente que os movimentos peristálticos projetem a neoplasia e seu segmento afetado para o segmento seguinte, produzindo uma intuscepção obstrutiva (Cap. 17). Os sintomas produzidos por um câncer devido a sua localização podem (ironicamente) salvar vidas; por exemplo, os poucos sobreviventes de câncer pancreático são aqueles cujos tumores obstruem ”casualmente“ os dutos biliares logo no começo de seu curso, resultando no surgimento de icterícia e outros sintomas no estágio da doença no qual a cura cirúrgica é possível.

Neoplasias benignas e malignas surgindo em glândulas endócrinas podem causar problemas clínicos devido à produção de hormônios. Tal atividade funcional é mais típica de tumores benignos do que dos malignos, os quais podem ser tão indiferenciados a ponto de terem perdido tal capacidade. Um adenoma das células beta das ilhotas pancreáticas menor do que 1 cm de diâmetro pode produzir insulina suficiente para provocar uma hipoglicemia fatal. Além disso, tumores não endócrinos podem elaborar hormônios e produtos semelhantes a hormônios e originar síndromes paraneoplásicas (ver adiante). O crescimento erosivo e destrutivo dos cânceres, ou a pressão expansiva de um tumor benigno em qualquer superfície natural, tal como a pele ou a mucosa do intestino, podem provocar ulcerações, infecções secundárias e sangramento. Melena (sangue nas fezes) e hematúria, por exemplo, são características de neoplasias do intestino e do trato urinário. As neoplasias, tanto benignas quanto malignas, podem causar problemas de diversas formas, mas todos são bem menos comuns do que o nosso próximo tópico, a caquexia da malignidade.

Caquexia por Câncer

Indivíduos com câncer comumente sofrem de perda progressiva da gordura corporal e da massa magra corpórea, acompanhada por profunda fraqueza, anorexia e anemia, processo denominado *caquexia*. A caquexia por câncer está associada com:

• Perda uniforme degordura e músculo magro.
• Taxa metabólica basal elevada.
• Evidência de inflamação sistêmica (p. ex., aumento das proteínas de fase aguda, Capítulo 6).

Os mecanismos por trás da caquexia por câncer não são compreendidos. A inflamação relacionada à ligação existente entre câncer e sistema imunológico provavelmente possui um papel nisso. O TNFα (originalmente conhecido como caquexina) é um dos suspeitos principais, entre diversos mediadores liberados das células imunes que podem contribuir para a caquexia. Fatores humorais liberados das células tumorais, como o fator de indução da proteólise têm sido considerados na perda da massa muscular, a qual será discutida em detalhes no Capítulo 9.

Síndromes Paraneoplásicas

Alguns indivíduos com câncer desenvolvem sinais e sintomas que não podem ser prontamente explicados devido à distribuição anatômica do tumor, ou pela elaboração dos hormônios nativos do tecido pelos quais o tumor surgiu; esses são conhecidos como síndromes paraneoplásicas. Elas ocorrem em cerca de 10% das pessoas com câncer. Apesar de sua relativa infrequência, é importante reconhecer as síndromes paraneoplásicas, por diversos motivos:

• Elas podem representar a manifestação mais precoce de uma neoplasia oculta.
• Em pacientes afetados, elas podem causar problemas clinicamente significativos e podem até ser letais.

• Elas podem mimetizar a doença metastática e, assim, atrapalhar o tratamento.

Uma classificação das síndromes paraneoplásicas e de suas presumidas origens está representada na Tabela 7-11. Alguns comentários sobre as síndromes mais comuns e interessantes podem ser encontrados depois dela.

Tabela 7-11

Síndromes paraneoplásicas

Síndromes Clínicas	Síndromes Clínicas	Síndromes Clínicas
Endocrinopatias		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de pulmão de células pequenas Carcinoma pancreático Tumores neurais	ACTH ou substância similar ao ACTH
Síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético	Carcinoma de pulmão de células pequenas Neoplasias intracranianas	Hormônio antidiurético ou hormônios natriuréticos atriais
Hipercalcemia	Carcinoma do pulmão de células escamosas Carcinoma de mama Carcinoma renal Leucemia/linfoma da célula T em adultos	Proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHRP), TGF-α, TNF, IL-1
Hipoglicemia	Carcinoma de ovário Fibrossarcoma Outros sarcomas mesenquimais	Insulina ou substância similar à insulina
Policitemia	Carcinoma renal Hemangioma cerebelar Carcinoma hepatocelular	Eritropoietina
Síndromes dos Músculos e dos Nervos		
Miastenia	Carcinoma broncogênico Neoplasias tímicas	Imunológica
Distúrbios do sistema nervoso periférico e central	Carcinoma de mama	
Distúrbios Dermatológicos		
Acantose nigricans	Carcinoma gástrico Carcinoma de pulmão Carcinoma uterino	Imunológica; secreção do fator de crescimento epidérmico
Dermatomiosite	Carcinoma broncogênico Carcinoma de mama	Imunológica
Alterações Ósseas, Articulares e de Tecido Mole		
Osteoartropatia hipertrófica e baquetamento das pontas dos dedos	Carcinoma broncogênico Neoplasias tímicas	Desconhecida
Alterações Vasculares e Hematológicas		
Trombose venosa (fenômeno de Trousseau)	Carcinoma do pâncreas Carcinoma broncogênico Outros cânceres	Produtos tumorais (mucinas que ativam a coagulação)
Coagulação intravascular disseminada	Leucemia promielocítica aguda Carcinoma prostático	Produtos tumorais que ativam a coagulação
Endocardite trombótica não bacteriana	Cânceres avançados	Hipercoagulabilidade
Aplasia Eritrocitária	Neoplasias tímicas	Desconhecida
Outros		
Síndrome nefrótica	Síndrome nefrótica	Síndrome nefrótica

ACTH, Hormônio adrenocorticotrófico; IL, interleucina; TGF, fator de crescimento de transformação; TNF, fator de necrose tumoral.

As *endocrinopatias* são síndromes paraneoplásicas frequentemente encontradas. Os cânceres responsáveis não são de origem endócrina e a atividade secretória de tais tumores é referida como produção ectópica de hormônio. A *síndrome de Cushing* é a endocrinopatia mais comum. Aproximadamente 50% dos indivíduos com essa

endocrinopatia apresentam carcinoma de pulmão, principalmente do tipo de células pequenas. Ele é causado por uma produção excessiva de corticotrofina, ou de peptídeos semelhantes à corticotrofina. O precursor da corticotrofina é uma molécula grande conhecida como pró-opiomelanocortina. Pacientes com câncer de pulmão e síndrome de Cushing possuem níveis séricos aumentados de pró-opiomelanocortina e corticotrofina. A primeira não é encontrada no soro de pacientes com corticotrofina em excesso produzida pela hipófise.

A *hipercalcemia* é provavelmente a síndrome paraneoplásica mais comum; de fato, a hipercalcemia sintomática é mais frequentemente relacionada a algumas formas de câncer do que ao hiperparatireoidismo. Dois processos gerais estão envolvidos na hipercalcemia associada ao câncer: (1) a *osteólise* induzida por câncer, quer seja no osso primário, tal como no mieloma múltiplo, ou metastática para o osso advinda de qualquer lesão primária e (2) a produção de *substâncias humorais calcêmicas* por neoplasias extraósseas. Apenas o segundo mecanismo é considerado paraneoplásico; a hipercalcemia devido ao envolvimento primário ou secundário do esqueleto através do tumor não é uma síndrome paraneoplásica.

Diversos fatores humorais foram associados à hipercalcemia paraneoplásica da malignidade. O mais importante, a *proteína relacionada ao hormônio da paratireoide* (PTHRP), é uma molécula associada ao hormônio da paratireoide (PTH), mas distinta dele. A PTHRP lembra o hormônio nativo somente em sua extremidade N-terminal. Ela possui algumas ações biológicas similares às do PTH, e ambos os hormônios compartilham um receptor ligado à proteína G, conhecido como receptor PTH/PTHRP (frequentemente denominado PTH-R ou PTHRP-R). Diferentemente do PTH, o PTHRP é produzido em pequenas quantidades por muitos tecidos normais, incluindo ceratinócitos, músculos, ossos e ovários. Ele regula o transporte de cálcio na mama lactante e através da placenta, e aparenta modular o desenvolvimento e remodelação pulmonar. Os tumores mais frequentemente associados à hipercalcemia paraneoplásica são os carcinomas da mama, do pulmão, dos rins e de ovário. Em casos de câncer de mama, a hipercalcemia devido à produção de PTHRP é frequentemente exacerbada por metástases ósseas osteolíticas. A neoplasia pulmonar geralmente associada à hipercalcemia é o carcinoma de células escamosas. Além da PTHRP, diversos outros fatores, tais como IL-1, TGF-α, TNF e diidroxivitamina D, também foram casualmente envolvidos na hipercalcemia da doença maligna.

As *síndromes paraneoplásicas neuromiopáticas* tomam diversas formas, tais como neuropatias periféricas, degeneração cerebelar cortical, uma polimiopatia lembrando a polimiosite e uma síndrome miastênica similar à *miastenia gravis* (Cap. 27). A causa dessas síndromes é pouco compreendida. Em alguns casos, anticorpos, presumivelmente induzidos contra os antígenos das células tumorais (Cap. 28) que fazem reação cruzada com antígenos dos neurônios, foram detectados. Postula-se que alguns cânceres viscerais são expressos ectopicamente por certos antígenos neurais. Por alguma razão desconhecida, o sistema imune reconhece esses antígenos como estranhos e monta uma resposta imunológica.

A *acantose nigricans* é uma alteração caracterizada por placas negro-acinzentadas com pele hiperceratótica espessa, de aparência avermelhada. Ela ocorre raramente como uma doença determinada geneticamente em jovens e adultos (Cap. 25). Além disso, em cerca de 50% dos casos, principalmente naqueles acima de 40 anos, o aparecimento dessas lesões está associado a alguma forma de câncer. Algumas alterações cutâneas aparecem antes de o câncer ser descoberto.

A *osteoartropatia hipertrófica* é encontrada em 1% a 10% dos pacientes com carcinomas de pulmão. Raramente, outras formas de câncer estão envolvidas. Essa desordem é caracterizada por: (1) formação de osso novo periosteal, primariamente nas extremidades distais dos ossos longos, nos metatarsos, nos metacarpos e nas falanges proximais; (2) artrite das articulações adjacentes e (3) baqueteamento dos dedos. Apesar de a osteoartropatia raramente ser vista em pacientes não cancerosos, o baqueteamento das pontas dos dedos pode ser encontrado em doenças do fígado, na doença pulmonar difusa, na doença cardíaca cianótica congênita, na colite ulcerativa e em outras doenças. A causa da osteoartropatia hipetrófica é desconhecida.

Diversas manifestações vasculares e hematológicas podem surgir em associação a uma variedade de tipos de câncer. Como mencionado na discussão sobre a trombose (Cap. 4), a *tromboflebite migratória* (síndrome de Trousseau) pode ser encontrada associada aos cânceres de localização profunda, mais frequentemente nos carcinomas do pâncreas ou de pulmão. A *coagulação intravascular disseminada* pode complicar diversas desordens clínicas (Cap. 14); entre os cânceres, ela está geralmente associada à leucemia pró-mielocítica aguda e ao adenocarcinoma prostático. Vegetações fibrinosas não bacterianas, suaves e pequenas, algumas vezes se formam nos folhetos das valvas cardíacas (mais frequentemente nas válvulas do lado esquerdo), principalmente em indivíduos com adenocarcinomas secretores de mucina. Essas lesões, denominadas *endocardites trombóticas não*

bacterianas, são descritas em maior detalhe no Capítulo 12. As vegetações são fontes em potencial de êmbolos que podem complicar ainda mais o curso do câncer.

Classificação e Estadiamento dos Tumores

Métodos para quantificar a provável agressividade clínica de uma dada neoplasia e sua aparente extensão e disseminação no paciente individual são necessários para que o prognóstico seja exato e para a comparação dos resultados finais de diversos protocolos terapêuticos. Por exemplo, os resultados do tratamento do adenocarcinoma bem diferenciado da tireoide, que fica restrito à glândula tireoide, serão diferentes daqueles obtidos com o tratamento de cânceres da tireoide altamente anaplásicos que já invadiram outros órgãos do pescoço. Sistemas foram desenvolvidos para expressar, pelo menos em termos semiquantitativos, o nível de diferenciação, ou grau, e a extensão da disseminação de um câncer dentro do paciente, ou estágio, como parâmetros de atividade da doença.

- **Classificação**. A classificação de um câncer se baseia no grau de diferenciação das células tumorais, e em alguns cânceres, no número de mitoses ou nas características arquiteturais. Os esquemas de classificação evoluíram para cada tipo de malignidade e geralmente variam de duas categorias (baixo grau e alto grau) até quatro categorias. Os critérios para cada classificação individual variam para diferentes tipos de tumores e, portanto, não serão detalhados aqui, mas todos tentam, em essência, julgar a extensão em que as células tumorais se assemelham, ou não, às suas contrapartes normais. Apesar de a classificação histológica ser útil, a correlação entre o aspecto histopatológico e o comportamento biológico não chega a ser perfeita. Reconhecendo esse problema e para evitar uma quantificação artificial, é uma prática comum caracterizar uma neoplasia em particular em termos descritivos, por exemplo, adenocarcinoma mucossecretor bem diferenciado do estômago ou adenocarcinoma pancreático pouco diferenciado.
- **Estadiamento**. O estadiamento dos cânceres sólidos é baseado no tamanho da lesão primária, na extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais e na presença ou ausência de metástases hematogênicas. O principal sistema de estadiamento atualmente em uso pertence ao American Joint Committee. Esse sistema usa uma classificação denominada de *sistema TNM* – onde *T* significa tumor primário, *N*, envolvimento dos linfonodos regionais e *M*, metástase. O estadiamento TNM varia para formas específicas do câncer, mas há princípios gerais. A lesão primária é caracterizada como T1 a T4, com um aumento crescente. O T0 é usado para indicar uma lesão in situ. N0 significaria ausência de envolvimento linfonodal, enquanto N1 a N3 denotaria envolvimento de um número e abrangência crescentes de linfonodos. M0 significa ausência de metástases a distância, enquanto M1, ou algumas vezes M2, indica a presença de metástases e algum julgamento sobre o seu número.

Conceitos-chave

Aspectos Clínicos dos Tumores

Caquexia: perda progressiva da gordura corporal e massa magra corpórea, acompanhada por profunda fraqueza, anorexia e anemia, as quais são causadas pela liberação de fatores pelo tumor ou células de imunidade do hospedeiro.

Síndromes paraneoplásicas: complexos de sintomas em indivíduos portadores de câncer que não podem ser explicados pela disseminação do tumor ou liberação de hormônios nativos da ″célula de origem“ do tumor. Por exemplo:

- Endocrinopatias (síndrome de Cusing, hipercalcemia)
- Síndromes neuropáticas (polimiopatia, neuropatias periféricas, degeneração neural e síndromes miastênicas).
- Distúrbios na pele (acantose nigricans).
- Anomalias nas juntas e esqueléticas (osteoartrite hipertrófica).
- Hipercoagulabilidade (tromboflebite migratória, coagulação intravascular disseminada, endocardite trombótica não bacteriana).

Classificação: determinada pela aparência citológica; com base na ideia de que o comportamento e diferenciação estão relacionados, com tumores pouco diferenciados apresentando um comportamento mais

agressivo.

Estadiamento: determinado pela exploração cirúrgica ou imagem, é baseado no tamanho, local e disseminação regional do linfonodo, além de metástases distantes; possui valor clínico maior do que a classificação.

Diagnóstico Laboratorial do Câncer

Todos os anos a abordagem do diagnóstico laboratorial do câncer se torna mais complexa, mais sofisticada e mais especializada. Virtualmente para todos as neoplasias mencionados neste texto, os especialistas caracterizaram diversas subcategorias; devemos caminhar, contudo, antes de podermos correr. Cada uma das seções seguintes se propõe a apresentar o estado da arte, evitando detalhes da tecnologia.

Métodos Citológicos e Histológicos

O diagnóstico laboratorial do câncer, na maioria dos casos, não é difícil. As duas extremidades do espectro benigno-maligno não apresentam desafios; contudo, no meio existe uma zona cinzenta que novatos temem e por onde os experientes caminham cuidadosamente. O foco aqui está nos papéis do clínico (frequentemente um cirurgião) e do patologista na facilitação do diagnóstico correto.

Os dados clínicos são de valor inestimável para o diagnóstico patológico preciso, mas frequentemente os clínicos subestimam seu valor. As alterações provocadas pela radioterapia na pele ou na mucosa podem ser similares àquelas associadas ao câncer. Lâminas confeccionadas a partir de um sítio de fratura em cicatrização podem mimetizar um osteossarcoma. Além disso, a avaliação laboratorial de uma lesão somente consegue atingir um nível de qualidade compatível com o espécime disponibilizado para exame. Ele deve ser adequado, representativo, e apropriadamente preservado. Existem diversas abordagens de amostragem: (1) excisão ou biópsia; (2) aspiração por agulha e (3) esfregaço citológico. Quando a excisão de uma pequena lesão não é possível, a seleção de um local apropriado para biópsia de uma grande massa requer a consciência de que a periferia pode não ser representativa e o centro, em grande parte, necrótico. A preservação apropriada envolve ações como a imersão imediata de pelo menos uma parte do espécime em um fixador (comumente uma solução de formalina) e (dependendo do diagnóstico diferencial) uma rápida alocação do tecido para outros estudos, como a citogenética, a citometria de fluxo e diagnósticos moleculares (ver adiante). A requisição do diagnóstico por "congelação" algumas vezes é desejável, por exemplo, na determinação da natureza de uma massa lesional, ao avaliar as margens de um câncer excisado para se certificar de que toda a neoplasia foi removida, ou ao tomar decisões sobre estudos adicionais que precisam de procedimentos além da histologia. Esse método permite a avaliação histopatológica dentro de poucos minutos. Em mãos experientes e competentes, o diagnóstico por congelação é altamente preciso, mas há casos em particular em que é necessário o melhor detalhe histopatológico gerado pelos métodos de rotina mais demorados – por exemplo, quando uma cirurgia extremamente radical, tal como a amputação de uma extremidade, for indicada. É melhor esperar 1 dia ou 2, independentemente do atraso, do que realizar uma cirurgia inadequada ou desnecessária.

A aspiração por agulha fina dos tumores é outra abordagem amplamente utilizada. O procedimento envolve a aspiração de células e fluidos presentes com uma agulha de calibre pequeno, seguida pelo exame citopatológico do esfregaço obtido. Esse método é usado geralmente para a avaliação de lesões prontamente palpáveis em sítios tais como a mama, a tireoide e os linfonodos. As técnicas modernas de imagem permitem a extensão desses métodos para lesões em estruturas profundas, tais como os linfonodos pélvicos e o pâncreas. A aspiração por agulha fina é menos invasiva e realizada mais rapidamente do que as biópsias por agulha. Ela evita as cirurgias e seus riscos inerentes. Apesar de aferir algumas dificuldades, tais como o pequeno tamanho da amostra e os erros de amostragem, em mãos experientes, ela é confiável, rápida e útil.

Os esfregaços citopatológicos representam ainda outro método para a detecção do câncer (Cap. 22). Essa abordagem é amplamente utilizada para triar os carcinomas de colo do útero, frequentemente em estágio in situ, mas também é utilizada para avaliar muitas outras formas de lesões malignas, nas quais as células tumorais são facilmente acessíveis ou disseminadas, tais como o carcinoma endometrial, o carcinoma de pulmão, os tumores de bexiga e próstata, e carcinomas gástricos; para a identificação de células tumorais nos fluidos abdominais, pleurais, articulares e cefalorraquidiano; e, com menor frequência, em outros tipos de neoplasia.

Como ressaltado previamente, as células cancerígenas apresentam adesividade diminuída e exibem uma gama

de alterações morfológicas compreendidas sob o termo anaplasia. Assim, o esfregaço de células pode ser avaliado em relação às características de anaplasia indicativas da origem das células a partir de um tumor (Figs. 7-47 e 7-48). Nestes casos, o julgamento deve ser realizado com base nas características das células individuais, ou, no máximo, de grupamentos de células, sem a evidência de apoio da perda de orientação de uma célula em relação à outra e (mais importante) sem evidência de invasão. Esse método permite a diferenciação entre células normais, displásicas e malignas e, além disso, permite o reconhecimento das alterações celulares características do carcinoma in situ. O controle gratificante do câncer de colo do útero através do mapeamento com esfregaços de papanicolaou é o melhor testemunho do valor da citologia.

FIGURA 7-47 Um esfregaço cérvico-vaginal normal mostra células escamosas grandes e achatadas e grupos de células metaplásicas; neutrófilos estão intercalados. Não há células malignas. (Cortesia do Dr. P. K. Gupta, University of Pennsylvania, Filadélfia, Pa.)

FIGURA 7-48 Um esfregaço cérvico-vaginal anormal mostra várias células malignas que possuem núcleos pleomórficos hipercromáticos; leucócitos polimorfonucleares normais estão intercalados. (Cortesia do Dr. P. K. Gupta, University of Pennsylvania, Filadélfia, Pa.)

Apesar de a histopatologia e a citologia esfoliativa permanecerem como a base do diagnóstico do câncer, eles possuem limites; por exemplo, pode ser difícil determinar a natureza de um tumor mal diferenciado de qualquer tipo, e outros tipos de tumores específicos são notavelmente difíceis de serem distinguidos com base apenas em sua aparência morfológica (p. ex., diversos tipos de leucemias e linfomas agudos). Essas limitações têm estimulado a aplicação disseminada da imunoistoquímica e citometria de fluxo, as quais podem ser utilizadas para realizar essas distinções de diagnósticos. Outra modalidade em rápida expansão é o diagnóstico molecular, o qual está sendo cada vez mais utilizado para identificar cânceres que podem ser passíveis ao tratamento com as chamadas terapias-alvo, medicamentos direcionados para as oncoproteínas mutadas. Somente alguns comentários sobre essas modalidades diagnósticas serão apresentados.

Imunoistoquímica

A disponibilidade de anticorpos específicos facilitou grandemente a identificação de produtos celulares ou de marcadores de superfície. Exemplos da utilidade da imunoistoquímica no diagnóstico ou na conduta das neoplasias malignas estão a seguir.

- **Categorização de tumores malignos indiferenciados**: Em muitos casos, os tumores malignos de diversas origem se assemelham uns aos outros devido à sua diferenciação limitada. Frequentemente é difícil distinguir esses tumores com base nos cortes de tecido corados rotineiramente por hematoxilina e eosina (H&E). Por exemplo, certos carcinomas anaplásicos, linfomas, melanomas e sarcomas podem ser muito similares, mas eles devem ser identificados precisamente porque seus tratamento e prognóstico são diferentes. Anticorpos específicos para filamentos intermediários provaram ser especialmente valorosos nesses casos, porque as células do tumor sólido frequentemente contêm filamentos intermediários característicos da sua célula de origem. Por exemplo, a presença de citoqueratinas, detectadas por imunoistoquímica, aponta para uma origem epitelial (carcinoma) (Fig. 7-49), enquanto a desmina é específica para neoplasias de origem muscular. Outros marcadores imunoistoquímicos incluem as proteínas de membrana linhagem-específicas (p. ex., CD20, um marcador dos tumores das células B) e fatores de transcrição.

FIGURA 7-49 Marcação com imunoperoxidase anti-citocetatina de um tumor de origem epitelial (carcinoma). (Cortesia da Dra. Melissa Upton, University of Washington, Seattle, Wash.)

- **Determinação do local de origem dos tumores metastáticos**: Muitos pacientes com câncer apresentam metástases. Em alguns, o sítio primário é evidente ou prontamente detectado com base nos achados clínicos ou radiográficos. Nos casos em que a origem do tumor é obscura, a detecção imunoistoquímica de antígenos tecido-específicos ou órgão específicos em uma amostra de biópsia do depósito metastático pode levar à identificação da fonte tumoral. Por exemplo, o antígeno próstata-específico (PSA) e a tireoglobulina são marcadores de carcinomas da próstata e da tireoide, respectivamente.
- **Detecção de moléculas que apresentam significado prognóstico e terapêutico**. A detecção imunoistoquímica dos receptores de hormônio (estrogênio/progesterona) nas células do câncer de mama é de valor prognóstico e terapêutico porque esses cânceres são susceptíveis à terapia antiestrogênio (Cap. 23). Em geral, os cânceres de mama positivos para os receptores possuem um melhor prognóstico do que os tumores negativos. Os produtos proteicos dos oncogenes, como o *ERBB2*, em cânceres de mama também podem ser detectados por imunomarcação. Cânceres de mama com forte marcação imunoistoquímica para a proteína produto do gene *ERBB2*, o HER2, geralmente possuem um prognóstico ruim, mas são passíveis de tratamento com anticorpos que bloqueiam a atividade do receptor HER2. Como altos níveis de expressão do HER2 são causados pela amplificação do *ERBB2*, a hibridização in situ fluorescente (FISH) para confirmar a amplificação do gene *ERBB2* às vezes é utilizada como um adjunto para estudos imunoistoquímicos. Da mesma forma, a marcação imunoistoquímica da proteína ALK pode ser utilizada para identificar cânceres de pulmão e linfomas expressando constitutivamente proteínas de fusão da ALK ativa.

Citometria de Fluxo

A citometria de fluxo pode rápida e quantitativamente mensurar diversas características individuais das células, mas é principalmente utilizada para identificar antígenos celulares expressos por tumores ”líquidos“, os quais surgem a partir de tecidos formadores sanguíneos. Esses incluem linfomas e leucemias de células B e T, bem como neoplasias mieloides. Uma vantagem da citometria de fluxo sobre a imunoistoquímica é que múltiplos antígenos podem ser avaliados simultaneamente em células individuais, através de combinações de anticorpos específicos ligados a diferentes corantes fluorescentes. Anticorpos monoclonais dirigidos contra várias células linfo-hematopoiéticas são listados no Capítulo 13.

Células Tumorais Circulantes

A instrumentação que permite a detecção, quantificação e caracterização das células tumorais sólidas raras (p. ex., carcinoma, melanoma) circulantes no sangue está sendo explorada como uma modalidade de diagnóstico.

Alguns dos aparelhos mais modernos apoiam-se nas células de fluxo tridimensionais revestidas com anticorpos específicos para células tumorais de interesse (p. ex., células do carcinoma), as quais eficientemente capturam raras células tumorais presentes no sangue. Tais métodos atualmente caem no âmbito da pesquisa clínica, mas possuem o potencial para permitir um diagnóstico precoce, para indicar o risco da metástase e fornecer meios minimamente invasivos de avaliação da resposta das células tumorais à terapia.

Diagnóstico Molecular e Citogenético

Diversas técnicas moleculares ou citogenéticas - algumas estabelecidas, outras emergentes – foram usadas para o diagnóstico e, em alguns casos, para predizer o comportamento dos tumores.

- **Diagnóstico das neoplasias malignas**. Apesar de os métodos moleculares não serem a modalidade primária para o diagnóstico do câncer, eles possuem valor considerável em casos selecionados. Tumores de células T e B derivam de células individuais com rearranjos únicos do gene do receptor de antígeno, enquanto as proliferações linfoides reativas contêm muitos clones diferentes de linfócitos, cada um com um conjunto diferente de rearranjos de genes receptores de antígeno. Por esse motivo, a avaliação com base no PCR do receptor de células T ou genes da imunoglobulina rearranjados permite a distinção entre proliferações monoclonais (neoplásicas) e policlonais (reativas). Muitas neoplasias hematopoiéticas (leucemias e linfomas) estão associados a translocações específicas que ativam os oncogenes. A detecção de tais translocações, usualmente por análise citogenética de rotina ou pela técnica de FISH (Cap. 5), frequentemente se apresenta extremamente útil no diagnóstico. O diagnóstico dos sarcomas (Cap. 26), com suas translocações características, também pode ser auxiliado pelas técnicas moleculares, em partes porque as preparações cromossômicas a partir de tumores sólidos com frequência são de difícil obtenção. Por exemplo, muitos sarcomas da infância, denominados tumores de células redondas azuis (Cap. 10), podem ser difíceis de distinguir um do outro com base apenas na morfologia. Contudo, a presença da translocação (11;22)(q24;q12) característica, determinada através da PCR em um desses tumores, confirma o diagnóstico de sarcoma de Ewing. Outra plataforma de diagnóstico que está em crescimento são os **microarranjos de DNA**, quer sejam os tiling arrays, que cobrem todo o genoma humano, ou arranjos de polimorfismos de nucleotídeo único (chips de SNP), os quais permitem o mapeamento em alta resolução das alterações do número de cópia (sejam deleções ou amplificações) por todo o genoma.
- **Prognóstico das neoplasias malignas**. Certas alterações genéticas estão associadas a um prognóstico ruim, e assim sua detecção permite a estratificação dos pacientes para a terapia. Por exemplo, a amplificação do gene da *NMYC* e as deleções do 1p anunciam um mau presságio para pacientes com neuroblastoma, e os oligodendrogliomas que possuem apenas a anomalia genômica representada pela perda dos cromossomos 1p e 19q respondem bem à terapia e estão associados à sobrevida de longo prazo, quando comparados aos tumores com 1p e 19q intactos, mas com a amplificação do receptor EGF.
- **Detecção de doença residual mínima**. Após o tratamento de pacientes com leucemia ou linfoma, a presença de doença ou o início de uma recidiva podem ser monitorados, pela amplificação baseada em PCR das sequências de ácido nucleico particulares do clone maligno. Por exemplo, a detecção de transcritos *BCR-ABL* através de PCR fornece uma medida das células leucêmicas residuais em pacientes com LMC tratados. A importância prognóstica da doença residual mínima foi estabelecida na leucemia aguda e está sendo avaliada em outras neoplasias.
- **Diagnóstico da predisposição hereditária para o câncer**. Como discutido anteriormente, mutações nas linhagens germinativas de diversos genes supressores de tumor, incluindo *BRCA1*, *BRCA2* e o proto-oncogene *RET*, estão associadas a um alto risco de desenvolvimento de cânceres específicos. Assim, a detecção desses alelos mutados pode permitir que o paciente e o médico planejem um programa de triagem agressivo, considerem a opção da cirurgia profilática e o aconselhamento dos parentes que também podem estar sob risco. Tal análise usualmente requer a detecção de uma mutação específica (p. ex., o gene *RET*) ou o sequenciamento de todo o gene. O último é necessário quando se sabe que existem diversas mutações diferentes associadas ao câncer. Apesar de a detecção das mutações em tais casos ser relativamente direta, as questões éticas que cercam o diagnóstico pré-sintomático são complexas.
- **Terapia com medicamentos direcionados à oncoproteína**. Um número crescente de agentes quimioterapêuticos têm como alvo as oncoproteínas presentes apenas em um subconjunto de cânceres de um tipo em particular. Dessa forma, a identificação molecular das lesões genéticas que produzem essas

oncoproteínas é essencial para o tratamento ideal dos pacientes. Exemplos atuais de lesões genéticas que guiam terapias e são frequentemente testadas para laboratórios de diagnóstico molecular incluem o gene de fusão *PML-RARA* na leucemia promielocítica aguda; o gene de fusão *BRC-ABL* na leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica aguda; mutações de *ERBB1* (EGFR) e rearranjos do gene *ALK* no câncer de pulmão, e mutações de *BRAF* no melanoma.

Perfis Moleculares dos Tumores: O Futuro do Diagnóstico do Câncer

Até recentemente, os estudos moleculares dos tumores envolviam a análise de genes individuais. No entanto, nos últimos anos, temos visto a introdução de tecnologias revolucionárias que podem sequenciar rapidamente um genoma inteiro; avaliar modificações epigenéticas em todo o genoma (o epigenoma); quantificar todos os RNAs expressos numa população de células (transpeptidase); medir muitas proteínas simultaneamente (proteoma); e tirar um instantâneo de todos os metabólitos da célula (o metastatizar). Assim, entramos na era do "oma!"

O método mais comum para análise em grande escala de expressão do RNA em uso atualmente nos laboratórios de pesquisa é baseado em microarranjos de DNA, mas os métodos mais recentes que envolvem o sequenciamento do RNA têm aparentado oferecer uma avaliação mais abrangente e quantitativa da expressão do RNA. No entanto, o RNA está sujeito à degradação e é um analito mais difícil de se trabalhar do que o DNA na prática clínica. Além disso, o sequenciamento de DNA é tecnicamente mais simples do que de RNA, permitindo o desenvolvimento de métodos que dependem de um sequenciamento massivamente paralelo (chamado de sequenciamento de próxima geração [NextGen]). O aumento da capacidade e velocidadede sequenciamento do DNA que tais métodos permitiram ao longo da última década foram de tirar o fôlego, e vieram acompanhados por reduções igualmente notáveis nos custos. O primeiro esboço razoavelmente completo da sequência do genoma humano, lançado em 2003, levou 12 anos de trabalho e custou cerca de 2.700 bilhões de dólares. Atualmente, através do uso do sequenciamento NextGen, certos centros oncológicos estão finalizando o processo de sequenciamento de todo o genoma para tumores individuais em 28 dias, o que inclui o tempo necessário para a extraordinariamente complexa tarefa de montagem e análise dos dados de sequenciamento. O custo do sequenciamento de todo o genoma agora caiu para menos de 3.000 dólares, e continua a cair; não há dúvida de que o genoma há muito prometido pelo preço de 1.000 dólares está quase se tornando realidade.

Esses avanços permitiram o sequenciamento sistemático e a catalogação de alterações genômicas em vários cânceres humanos, muitos dos quais dentro de um grande consórcio patrocinado pelo National Cancer Institute chamado The Cancer Genome Atlas (TCGA). A complexidade das aberrações genéticas identificadas nestes estudos de todo o genoma inspirou estudantes da ciência da informação a criarem novas formas de exibir os dados, tais como os gráficos circos (Fig. 7-50), as quais fornecem uma captura de imagem de todas as alterações genéticas que existem em um tumor em particular.

FIGURA 7-50 Um gráfico Circos mostrando as alterações genéticas em um único câncer de pulmão em um paciente do sexo masculino. Cada um dos 24 cromossomos no câncer é exibido em um círculo. As posições das diversas aberrações específicas do tumor estão mapeadas nesses cromossomos da seguinte forma: **a**, rearranjos estruturais nos cromossomos. As linhas azuis denotam os rearranjos intracromossômicos, enquanto as linhas vermelhas indicam rearranjos intercromossômicos. **b**, As regiões de perda de heterozigose e desequilíbrio alélico (superrepresentação de um alelo em relação ao segundo) estão em verde. **c**, Perfis do número de cópias, que mostram as perdas (em vermelho) e os ganhos de cópias (em azul). **d**, Mutações pontuais, representadas como pontos vermelhos.

O principal impacto do sequenciamento do genoma do câncer até hoje tem sido na área de pesquisa: a identificação de novas mutações que justifiquem vários tipos de câncer; descrição de todo o leque de lesões genéticas que são encontradas em cânceres individuais, e uma maior valorização da heterogeneidade genética que existe em cânceres individuais, de área para área. Como pode ser notado, alguns centros estão comandando o uso de sequenciamento do genoma inteiro para cuidar dos pacientes, mas a maioria dos esforços na esfera clínica está focada no desenvolvimento de métodos de sequenciamento que permitam a identificação de lesões genéticas terapeuticamente ″acionáveis“ em tempo hábil e com um custo razoável. Tais abordagens aparentam ser particularmente aplicáveis a tumores tais como carcinomas pulmonares, os quais são geneticamente diversificados e requerem uma abordagem ″personalizada“ para que a terapia-alvo tenha sucesso. Dessa forma, a tendência atual em laboratórios de diagnóstico molecular é a de desenvolver métodos que permitam que várias centenas de exons de genes-chave sejam sequenciados simultaneamente e com ″profundidade“ suficiente (cobertura maior da sequência em questão), para detectar com segurança quaisquer mutações que possam estar presentes em até 5% das células tumorais. Um segundo método que está avançando rapidamente para a prática clínica envolve o uso de matrizes de DNA para identificar as alterações de DNA no número de cópias, como as amplificações e deleções. As matrizes contendo as sondas que abrangem todo o genoma em algum espaçamento padrão podem detectar todas as menores aberrações no número de cópias, fornecendo informações

complementares às obtidas a partir do sequenciamento do DNA. Outras ”omas“, como a proteômica e epigenômica, estão atualmente sendo utilizadas principalmente no campo da pesquisa clínica, mas com muitos medicamentos que têm como alvo o epigenoma do câncer em movimento, pode-se prever que testes direcionados para avaliar o estado do epigenoma os quais possam prever resposta a tais agentes logo ocorrerão.

A excitação criada pelo desenvolvimento de novas técnicas para a análise molecular global dos tumores levou alguns cientistas a prever que o fim da histopatologia está chegando. De fato, com o advento de terapias-alvo, pode-se argumentar que estamos no meio de uma mudança de paradigma, na qual a parte mais importante da atividade de uma amostra de câncer é a identificação dos alvos moleculares, ao invés de diagnóstico histopatológico (Fig. 7-51). Por exemplo, agora aprecia-se o fato de que cânceres histopatologicamente distintos muitas vezes abrigam a mesma mutação de ganho de função na serina/treonina cinase de BRAF, um componente da via de sinalização de RAS (Fig. 7-52). Em princípio, todos esses diversos ”BRAFomas“ são candidatos para o tratamento com inibidores de BRAF. No entanto, os primeiros estudos têm demonstrado que a eficácia dos inibidores de BRAF varia muito, dependendo do subtipo histológico: leucemias de células pilosas com mutações de BRAF parecem ter respostas sustentadas, melanomas respondem transitoriamente, e carcinomas do cólon respondem pouco ou nada, por motivos que ainda precisam ser determinados. Neste caso específico, pode-se argumentar que as distinções de linhagem que aparentam prever a resposta dos inibidores de BRAF poderiam ser feitas através de perfis de expressão. No entanto, a inspeção histopatológica dos tumores também fornece informações sobre outras características importantes de cânceres, como a anaplasia, a invasão e a heterogeneidade do tumor. A histopatologia aliada a testes de biomarcadores in situ realizados em cortes de tecidos também continua a ser a melhor forma de avaliar o tumor: interações das células estromáticas, como a angiogênese e a resposta imune do hospedeiro; a última pode ter um papel cada vez mais importante na orientação das intervenções terapêuticas projetadas para neutralizar a evasão imune por tumores. Portanto, o que está diante de nós não é a substituição de um conjunto de técnicas por outro. Pelo contrário, prevê-se que no futuro, o diagnóstico e a avaliação mais precisos em pacientes com câncer serão alcançados por meio de uma combinação de técnicas morfológicas e moleculares.

De anatomia...

...a alvo molecular

Pulmões

Mama

Próstata

Cólon

Cérebro

Análise genética

KIT mutado

HER2 mutado

EGFR mutado

BRAF mutado

PI3K mutado

TERAPIAS DIRECIONADAS

FIGURA 7-51 Uma mudança de paradigma: a classificação de câncer de acordo com os alvos terapêuticos, ao invés de células de origem e morfologia. (Cortesia do Dr. Levi Garraway, Dana Farber Cancer Institute.)

Inibidor de BRAF

Melanoma

Mutação (V600E) BRAF

Adenocarcinoma cólon

Carcinoma tireoide papilar

Histiocitose de células de Langerhans

Tricoleucemia

FIGURA 7-52 Diversos tipos de tumores com uma patogênese molecular comum.

Marcadores Tumorais

Ensaios bioquímicos para enzimas, hormônios e outros marcadores tumorais associados a tumores no sangue não podem ser usados para o diagnóstico definitivo do câncer; contudo, eles contribuem para a detecção do câncer e, em alguns casos, são úteis na determinação da efetividade da terapia ou no aparecimento de uma recorrência.

Muitos marcadores tumorais foram descritos e novos candidatos estão sendo identificados a cada ano. Somente alguns sobreviveram ao teste do tempo e provaram ter utilidade clínica.

A aplicação de diversos marcadores, listados na Tabela 7-12, é considerada na discussão das formas específicas de neoplasia em outros capítulos, portanto somente alguns exemplos amplamente aplicados bastam aqui. Testes sanguíneos para *antígenos específicos da próstata* (PSA), um marcador para o adenocarcinoma prostático, são frequentemente utilizados na prática clínica. A suspeita de carcinoma prostático ocorre quando níveis elevados de PSA são encontrados no sangue. Contudo, a triagem com PSA realça os problemas encontrados em virtualmente todo marcador tumoral. Apesar de os níveis de PSA estarem frequentemente elevados no câncer, os níveis de PSA também podem estar elevados na hiperplasia prostática benigna (Cap. 18) Além disso, não há níveis de PSA que certifiquem que a pessoa não tenha câncer de próstata. Dessa forma, o teste de PSA sofre tanto de baixa sensibilidade quanto de baixa especificidade, limitações discutidas detalhadamente no Capítulo 18.

Tabela 7-12

Marcadores Tumorais Selecionados

Marcas Tumorais	Tipos de Tumor
Hormônios	
Gonadotropina coriônica humana	Tumores trofoblásticos, tumores testiculares não seminomatosos
Calcitonina	Carcinoma medular de tireoide
Catecolaminas e metabólitos	Feocromocitoma e tumores relacionados
Hormônios ectópicos	Veja a Tabela 7-11
Antígenos Oncofetais	
α-Fetoproteína	Câncer de células hepáticas
Antígeno carcinoembrionário	Carcinomas do cólon, pâncreas, pulmão, estômago e coração
Isoenzimas	
Fosfatase ácida prostática	Câncer de próstata
Enolase neurônio-específica	Câncer do pulmão de pequenas células, neuroblastoma
Proteínas Específicas	
Imunoglobulinas	Mieloma múltiplo e outras gamapatias
Antígeno específico da próstata e antígeno de membrana específico da próstata	Câncer de próstata
Mucinas e Outras Glicoproteínas	
CA-125	Câncer de ovário
CA-19-9	Câncer do cólon, câncer do pâncreas
CA-15-3	Câncer de mama
Marcadores de DNA Livres de Células	
Mutantes da TP53, APC, RAS nas fezes e no soro	Câncer do cólon
Mutantes da TP53 e RAS nas fezes e no soro	Câncer do pâncreas
Mutantes da TP53 e RAS no catarro e soro	Câncer do pulmão
Mutantes da TP53 na urina	Câncer da bexiga

Outros marcadores tumorais ocasionalmente usados na prática clínica incluem o *antígeno carcinoembrionário* (CEA), que é elaborado por carcinomas do cólon, pâncreas, estômago e de mama, e também a *α-fetoproteína* (AFP), a qual é produzida por carcinomas hepatocelulares, remanescentes do saco vitelino nas gônadas, e ocasionalmente teratocarcinomas e carcinomas de células embrionárias. Infelizmente, como o PSA, os níveis séricos de ambos os marcadores podem ser elevados por uma variedade de condições não neoplásicas também. Assim, como ocorre com o PSA, CEA e AFP, as matrizes sofrem da falta tanto de especificidade quanto de sensibilidade, as quais são requeridas para a detecção precoce dos cânceres, mas elas são úteis para a detecção das recorrências após a cirurgia de remoção. Com a ressecção bem-sucedida do tumor, esses marcadores desaparecem do soro; sua persistência ou reaparecimento quase sempre significa que o tumor está escondido.

Outros marcadores amplamente utilizados incluem a *gonadotropina coriônica humana* (HCG) para tumores testiculares, o *CA-125* para tumores de ovário e as *imunoglobulinas* no mieloma múltiplo e em outros tumores secretores de plasmócitos. O desenvolvimento de testes para a detecção de marcadores de câncer no sangue e nos fluidos corporais é uma área ativa de pesquisa, e está focada, em particular, na análise de DNA que é eliminado das células tumorais que estão morrendo. Alguns dos DNAs livres de células avaliados como marcadores de tumor incluem as sequências de *APC*, *TP53* e *RAS* mutados nas fezes de indivíduos com carcinomas colorretais; o gene *TP53* e genes hipermetilados mutados no escarro de pessoas com câncer de pulmão e na saliva de pessoas com cânceres de cabeça e pescoço; e o *TP53* mutado na urina de pacientes com câncer de bexiga.

Com todos os avanços nas análises genômicas e terapias- alvo, pode-se prever, com segurança, que estamos no

topo da era de ouro do diagnóstico e tratamento de tumores. Vocês que estão na faculdade de medicina agora podem ficar seguros de que as expectativas para avanços rápidos no diagnóstico e terapia para o câncer serão cumpridas enquanto ainda estiverem praticando a medicina. Preparem-se!

Conceitos-chave

Diagnóstico Laboratorial do Câncer

- Diversas abordagem de amostragem existem para o diagnóstico de tumores, incluindo a excisão, biópsia, aspiração por agulha fina e esfregaços citológicos.
- Os estudos da imunoistoquímica e citometria de fluxo ajudam no diagnóstico e classificação dos tumores, já que padrões de expressão de proteínas distintos definem entidades diferentes.
- Análises moleculares são utilizadas para determinar o diagnóstico, prognóstico, a detecção de doenças residuais mínimas e o diagnóstico da predisposição hereditária ao câncer.
- O perfil molecular dos tumores pelo perfil de expressão do RNA, sequenciamento do DNA e matrizes do número de cópia do DNA são úteis na estratificação molecular de tumores que outrora eram idênticos ou naqueles de histogênese distinta mas que compartilham uma mutação com a finalidade do tratamento-alvo e avaliação prognóstica.
- As proteínas liberadas pelos tumores no soro, como o PSA, podem ser utilizadas para mapear populações em relação ao câncer e para monitorar a recorrência após o tratamento.
- Ensaios para células tumorais circulantes e DNA eliminado no sangue, fezes, catarro e urina estão em desenvolvimento.

Leituras sugeridas

Epidemiologia do Câncer

de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012; 13:607–615. *[Uma análise recente que estima que cerca de 16% dos casos de câncer (2 milhões de casos por ano) sejam atribuíveis a agentes infecciosos]*

Faulds, M. H., Dahlman-Wright, K. Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol*. 2012; 24:58–61. *[Uma análise com foco em evidências que ligam os distúrbios metabólicos como a obesidade e a diabetes ao aumento do risco de câncer]*

Liang, J., Shang, Y. Estrogen and Cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75:225–240. *[Um resumo das evidências epidemiológicas que conectam o hiperestrogenismo ao câncer e a compreensão atual dos mecanismos oncogênicos de sinalização estrogênica]*

Roberts, D. L., Dive, C., Renehan, A. G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*. 2010; 61:301–316. *[Uma discussão sobre possíveis processos biológicos que aumentam o risco de câncer em obesos]*

"Evolução" do Câncer

Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012; 366:883–892. *[Um estudo destacando os desafios que a instabilidade genômica e a evolução genômica dos cânceres apresentam aos diagnosticadores moleculares e clínicos que empregam terapias direcionadas para tratar o câncer]*

Greaves, M., Maley, C. C. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012; 481:306–313. *[Uma discussão dos processos iterativos de expansão clonal, diversificação genética e seleção clonal que promovem a evolução do câncer e, por fim, levam ao fracasso terapêutico]*

Ma, Q. C., Ennis, C. A., Aparicio, S. Opening Pandora's Box–the new biology of driver mutations and clonal evolution in cancer as revealed by next generation sequencing. *Curr Opin Genet Dev*. 2012; 22:3–9. *[Uma análise resumindo as mutações condutoras e seus papéis para conduzir padrões clonais de evolução tumoral]*

Sintomas Característicos do Câncer

Hanahan, D., Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144:646–674. *[Atualização de um estudo clássico descrevendo as principais características comuns em todos os tipos de câncer]*

Oncogenes

Cilloni, D., Saglio, G. Molecular pathways: BCR-ABL. *Clin Cancer Res*. 2012; 18:930–937. *[Uma discussão das consequências funcionais e significância clínica da atividade aberrante da tirosina cinase na leucemia mieloide crônica mediada pela atividade constitutiva da enzima do BCR-ABL]*

Dang, C. V. MYC on the path to cancer. *Cell*. 2012; 149:22–35. *[Uma análise do papel oncogênico difundido do fator de transcrição da MYC no*

câncer]

Pao, W., Chmielecki, J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:760–774. *[Uma análise resumindo trabalhos recentes visando o tratamento e, por fim, a cura de câncer de pulmão associada com mutações ativadoras da tirosina cinase receptora EGFR]*

Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E., Bar-Sagi, D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11:761–774. *[Uma descrição de como os oncogenes da RAS ativam múltiplas vias de sinalização à jusante para conduzir a transformação celular e a oncogênese]*

Genes Supressores do Tumor

Goh, A. M., Coffill, C. R., Lane, D. P. The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol*. 2011; 223:116–126. *[Discussão dos papéis oncogênicos emergentes das proteínas p53 mutantes]*

Manning, A. L., Dyson, N. J. RB: mitotic implications of a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:220–226. *[Além dos papéis bem estabelecidos da RB no controle da progressão da proliferação e do ciclo celular, essa análise descreve outras funções supressoras de tumor emergentes, como por exemplo a manutenção da estabilidade genômica]*

Roy, R., Chun, J., Powell, S. N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:68–78. *[Uma discussão sobre os papéis concertados das proteínas supressoras de tumor BRCA1 e BRCA2 para proteger o genoma de danos na fita dupla do DNA durante a replicação do DNA]*

Song, M. S., Salmena, L., Pandolfi, P. P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012; 13:283–296. *[Uma discussão detalhada sobre o papel do supressor de tumor da fosfatase lipídica PTEN]*

Metabolismo Celular do Câncer

Ward, P. S., Thompson, C. B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012; 21:297–308. *[Uma análise sobre porque o metabolismo alterado do câncer é um marco fundamental das células cancerígenas]*

Autofagia

Lozy, F., Karantza, V. Autophagy and cancer cell metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; 23:395–401. *[Uma discussão de como o metabolismo celular e a autofagia podem contribuir para a capacidade das células cancerígenas se adaptarem a fatores de estresse ambientais e sobreviverem à radiação e quimioterapia]*

Mah, L. Y., Ryan, K. M. Autophagy and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4:a008821. *[Uma análise da possível interação entre a autofagia e os vários aspectos da supressão do tumor, incluindo as respostas celulares a nutrientes e ao estresse hipóxico, o controle da morte celular programada e respostas imunes associadas ao tumor]*

Evasão da Apoptose

Kilbride, S. M., Prehn, J. H. Central roles of apoptotic proteins in mitochondrial function. *Oncogene*. 2013; 32:2703–2711. *[Uma análise com foco nos papéis mecanicistas dos membros pró-apoptóticos da família BCL-2 no controle da atividade mitocondrial e as implicações dessas atividades para a biologia da célula cancerígena]*

Llambi, F., Green, D. R. Apoptosis and oncogenesis: give and take in the BCL-2 family. *Curr Opin Genet Dev*. 2011; 21:12–20. *[Uma discussão sobre os papéis complexos e, algumas vezes paradoxais, dos membros família BCL-2 no câncer]*

Células-Tronco do Câncer

Magee, J. A., Piskounova, E., Morrison, S. J. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell*. 2012; 21:283–296. *[Uma análise crítica dos modelos de células-tronco do câncer, com um destaque para a sua aplicabilidade nos cânceres humanos genética e epigeneticamente heterogêneos]*

Martinez, P., Blasco, M. A. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11:161–176. *[Uma análise discutindo o papel das proteínas teloméricas na imortalização das células cancerígenas e outras funções não teloméricas emergentes que também podem contribuir para a oncogênese]*

Angiogênese

Bottsford-Miller, J. N., Coleman, R. L., Sood, A. K. Resistance and Escape From Antiangiogenesis Therapy: Clinical Implications and Future Strategies. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4026–4034. *[Uma discussão sobre como os tumores escapam da terapia antiangiogênica e as possíveis soluções para essa limitação]*

Fokas, E., McKenna, W. G., Muschel, R. J. The impact of tumor microenvironment on cancer treatment and its modulation by direct and indirect antivascular strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2012; 31:823–842. *[A discussão sobre o papel pró-oncogênico do microambiente do tumor no câncer e suas implicações para o desenvolvimento de novas terapias]*

Invasão e Metástase

Spano, D., Heck, C., De Antonellis, P., et al. Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22:234–249. *[Uma análise que aborda alguns dos eventos genéticos e fatores críticos que contribuem para a aquisição do fenótipo metastático durante a oncogênese]*

Tiwari, N., Gheldof, A., Tatari, M., et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22:194–207. *[Uma discussão abrangente dos possíveis papéis da transição epitelial-mesenquimal na metástase e outras marcas do câncer]*

Evasão da Defesa do Hospedeiro

Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q., et al, Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2455–2465 Also, Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366:2443-54, 2012 *[Dois estudos sobre marcos interligados que descrevem a atividade anticancerígena de anticorpos que interferem com a atividade do DP-1, um receptor de sinalização que inibe a função das células T]*

Inflamação Capacitora de Câncer

Coussens, L. M., Zitvogel, L., Palucka, A. K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*. 2013; 339:286–291. *[Uma discussão de estudos clínicos e experimentais descrevendo os papéis pró-tumorigênicos de células imunes que provocam a inflamação associada ao câncer]*

De Palma, M., Lewis, C. E. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell*. 2013; 23:277–286. *[Uma discussão dos efeitos pró e antioncogênicos dos diferentes subconjuntos de macrófagos associados a tumores]*

Hanahan, D., Coussens, L. M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012; 21:309–322. *[Uma discussão detalhada sobre os possíveis papéis das células estromáticas na ajuda e conivência com células cancerígenas]*

Aberrações Cromossômicas

Forment, J. V., Kaidi, A., Jackson, S. P. Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:663–670. *[Uma análise descrevendo como a chromothripsis ocorre e suas potenciais implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas no câncer]*

Gostissa, M., Alt, F. W., Chiarle, R. Mechanisms that promote and suppress chromosomal translocations in lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:319–350. *[Uma discussão das percepções patogênicas adquiridas a partir de modelos experimentais de translocações cromossômicas oncogênicas em linfócitos]*

Epigenética e Câncer

Baylin, S. B., Jones, P. A. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11:726–734. *[Uma discussão das recentes descobertas que ligam as anomalias epigenéticas no câncer a mutações nos genes que controlam a metilação do DNA, o agrupamento e a função do DNA na cromatina, e o metabolismo]*

Lindsley, R. C., Ebert, B. L. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2012; 30:3376–3382. *[Uma análise da função difundida das anomalias epigenéticas neste grupo de doenças mieloides]*

You, J. S., Jones, P. A. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell*. 2012; 22:9–20. *[Uma análise discutindo as origens e interação das mutações e aberrações epigenéticas nas células cancerígenas]*

RNAs Não Codificantes

Esteller, M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*. 2011; 12:861–874. *[Uma análise que discute os papéis das várias classes de RNAs não codificantes em doenças humanas, incluindo o câncer]*

Lujambio, A., Lowe, S. W. The microcosmos of cancer. *Nature*. 2012; 482:347–355. *[Uma discussão sobre os papéis dos microRNAs no câncer]*

Carcinógenos Ambientais

Berger, M. F., Hodis, E., Heffernan, T. P., et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature*. 2012; 485:502–506. *[Um estudo que descreve e quantifica o impacto mutacional da exposição solar em genomas de melanoma]*

Pleasance, E. D., Stephens, P. J., O'Meara, S., et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*. 2010; 463:184–190. *[Um estudo que descreve e quantifica o impacto mutacional de carcinógenos na fumaça do tabaco em genomas do câncer de pulmão]*

Carcinogênese Microbiana

Cabibbo, G., Maida, M., Genco, C., et al. Causes of and prevention strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2012; 39:374–383. *[Uma discussão sobre os vários fatores ambientais implicados no carcinoma hepatocelular, incluindo os vírus da hepatite]*

Magrath, I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 156:744–756. *[Uma discussão sobre os papéis do vírus Epstein-Barr e da malária na gênese desta malignidade agressiva de células B]*

Moody, C. A., Laimins, L. A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:550–560. *[Uma análise com foco nas atividades oncogênicas das proteínas E6 e E7 do HPV]*

Peleteiro, B., La Vecchia, C., Lunet, N. The role of Helicobacter pylori infection in the web of gastric cancer causation. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21:118–125. *[Uma análise que propõe um quadro conceptual para a compreensão do papel da infecção por H. pylori no câncer gástrico]*

Caquexia por Câncer e Síndromes Paraneoplásicas

Azar, L., Khasnis, A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25:44–49. *[Uma análise com foco na sinovite paraneoplásica, doenças ósseas, miosite e vasculite]*

Graus, F., Dalmau, J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neuro*. 2012; 25:795–801. *[Uma análise descrevendo as síndromes neurológicas paraneoplásicas e o impacto dos anticorpos contra os antígenos de superfície em seu tratamento]*

Lucia, S., Esposito, M., Rossi Fanelli, F., et al. Cancer Cachexia: From Molecular Mechanisms to Patient's Care. *Crit Rev Oncog*. 2012; 17:315–321. *[Uma análise dos mecanismos da caquexia do câncer e suas implicações para o desenvolvimento de terapias eficazes]*

Diagnóstico do Câncer

Alix-Panabieres, C., Schwarzenbach, H., Pantel, K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu Rev Med*. 2012; 63:199–215. *[Uma análise discutindo a detecção, caracterização, e implicações diagnósticas das células tumorais circulantes raras e os ácidos nucleicos livres derivados de tumores]*

Kohlmann, A., Grossmann, V., Haferlach, T. Integration of next-generation sequencing into clinical practice: are we there yet? *Semin Oncol*. 2012; 39:26–36. *[Uma discussão sobre como e quando o sequenciamento profundo pode impactar no diagnóstico de câncer, na seleção da terapia e no monitoramento da resposta à terapia]*

Pao, W., Iafrate, A. J., Su, Z. Genetically informed lung cancer medicine. *J Pathol*. 2011; 223:230–240. *[Uma análise da rápida aprovação e aplicação da análise genômica para o diagnóstico e tratamento de câncer de pulmão]*

CAPÍTULO 8

Doenças Infecciosas

Alexander J. McAdam, Danny A. Milner e Arlene H. Sharpe

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

- Infecções Latentes (Infecções por Herpesvírus)
  - Herpesvírus Simples
  - Vírus Varicela-zóster (VZV)
  - Citomegalovírus
- Infecções Crônicas Produtivas
- Infecções Virais Transformantes
  - Vírus Epstein-Barr (EBV)

Infecções Bacterianas

- Infecções Bacterianas Gram-positivas
  - Infecções Estafilocócicas
  - Infecções Estreptocócicas e Enterocócicas
  - Difteria
  - Listeriose
  - Antraz
  - Nocardia
- Infecções Bacterianas Gram-negativas
  - Infecções por Neisseria
  - Coqueluche
  - Infecção por Pseudomonas
  - Peste
  - Cancroide (Cancro Mole)
  - Granuloma Inguinal
- Micobactérias
  - Tuberculose
  - Complexo Mycobacterium avium
  - Lepra
- Espiroquetas
  - Sífilis
  - Doença de Lyme
- Bactérias Anaeróbicas
  - Abscessos Causados por Anaeróbios
  - Infecções por Clostrídios
- Bactérias Intracelulares Obrigatórias
  - Infecções por Clamídias
  - Infecções por Riquétsias

Infecções Fúngicas

- Leveduras
  - Candidíase
  - Criptococose
- Micélios
  - Aspergilose
  - Zigomicose (Mucormicose)
- Fungos Dimórficos

Princípios Gerais da Patogenia Microbiana

Apesar da disponibilidade de vacinas e antibióticos eficazes, as doenças infecciosas permanecem como um importante problema de saúde em todo o mundo. Nos Estados Unidos e em outros países de alta renda, as doenças infecciosas são causas de morte particularmente importantes entre idosos, em pessoas que estão imunossuprimidas ou que sofrem de doenças crônicas debilitantes. No mundo em desenvolvimento, o acesso inadequado aos cuidados médicos e a desnutrição contribuem para uma alta taxa de doenças infecciosas. Nessas áreas, seis das 10 principais causas de morte são doenças infecciosas. Tragicamente, a maioria dessas mortes ocorre em crianças, com infecções respiratórias e diarreicas levando o maior número.

Como os Microrganismos Causam Doença

Ao longo dos últimos anos, tornou-se evidente que os seres humanos e outros animais abrigam um ecossistema complexo de flora microbiana (o *microbioma*) que tem importantes papéis na saúde e na doença. Estima-se que o corpo humano normal abriga 10 vezes mais células microbianas do que células humanas. A maioria desses organismos comensais coexiste alegremente em seus hospedeiros humanos, ocupando nichos microambientais que podem ser preenchidos por patógenos potenciais e, assim, ajudam a prevenir doenças infecciosas. No entanto, sob condições em que as defesas normais do hospedeiro são violadas ou atenuadas (ver adiante), mesmo uma flora microbiana "saudável" pode causar infecções sintomáticas e até mesmo fatais.

A maioria das doenças infecciosas é causada por organismos patogênicos não comensais que apresentam uma ampla gama de virulência. Micróbios altamente infecciosos produzem a doença em uma fração alta de indivíduos saudáveis, às vezes em "doses" de apenas poucos organismos. Outros micróbios são minimamente patogênicos, exigindo grandes exposições e concomitantes violações das defesas do hospedeiro para causar doença. Vamos começar nossa revisão sobre as doenças infecciosas no início do processo, no estabelecimento de uma "linha de defesa" no hospedeiro, e então discutiremos a disseminação e a transmissão da infecção, antes de nos voltarmos para as doenças infecciosas específicas.

Rotas de Entrada dos Micróbios

Os micróbios podem entrar no hospedeiro rompendo as superfícies epiteliais, por inalação, ingestão ou transmissão sexual (Tabela 8-1). Em geral, as infecções dos tratos respiratório, gastrointestinal ou geniturinário em pessoas saudáveis são causadas por microrganismos virulentos com a habilidade de danificar ou de penetrar na epiderme ou no epitélio da mucosa. Em contraste, as infecções cutâneas em pessoas saudáveis são causadas

principalmente por organismos menos virulentos que entram na pele através das lesões superficiais.

Tabela 8-1

Rotas da Infecção Microbiana

Local	Principal(ais) Defesa(s) Local(is)	Base para a Falha da Defesa Local	Patógenos (exemplos)
Pele	Barreira epidérmica	Defeitos mecânicos (perfurações, queimaduras, úlceras)	*S. aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeuginosa*
		Picadas de agulha	HIV, vírus da hepatite
		Artrópodes e mordidas de animais	Febre amarela, praga, doença de Lyme, malária, raiva
		Penetração direta	*Schistosoma*
Trato GI	Barreira epitelial	Fixação e proliferação local dos micróbios	*Vibrio cholerae, Giardia*
		Fixação e invasão local dos micróbios	*Shigella, Salmonella, Campylobacter*
		Absorção através das células M	Poliovírus, certas bactérias patogênicas
	Secreções ácidas	Ovos e cistos acidorresistentes	Muitos protozoários e helmintos
	Enzimas pancreáticas e bile	Revestimentos externos microbianos resistentes	Hepatite A, rotavírus, Norovírus
	Flora protetora normal	Uso de antibióticos de amplo espectro	*Clostridium difficile*
Trato Respiratório	Eliminação mucociliar	Fixação e proliferação local de dos microbios	Vírus da influenza
		Paralisia ciliar por toxinas	*Haemophilus influenzae, M. pneumoniae, Bordtella pertusis*
	Macrófagos alveolares residentes	Resistência à morte pelos fagócitos	*M. tuberculosis*
Trato Urogenital	Micção	Obstrução, fixação microbiana e proliferação local	*E. coli*
	Flora vaginal normal	Uso de antibióticos	*Candida albicans*
	Barreira epidérmica/epitelial intacta	Fixação microbiana e proliferação local	*N. gonococcus*
		Infecção direta/invasão local	Herpesvírus, sífilis
		Trauma local	Várias doenças sexualmente transmissíveis, por exemplo, o papilomavírus do humano

Pele

A epiderme queratinizada intacta protege contra a infecção servindo como uma forte barreira mecânica e produzindo *ácidos graxos* antimicrobianos e *defensinas*, peptídios pequenos que são tóxicos para as bactérias. Essas e outras substâncias secretadas pela pele criam um nicho ambiental que é ocupado por organismos oportunistas potenciais. Alguns fungos (*dermatófitos*) podem causar infecções superficiais do estrato córneo intacto, cabelo e unhas, **porém a maioria das infecções de pele é iniciada por uma lesão mecânica da epiderme**. A lesão pode variar de pequenos traumas (picadas e escoriações superficiais) a grandes feridas, queimaduras e úlceras relacionadas com a pressão, particularmente em pacientes diabéticos. No ambiente hospitalar, as infecções podem resultar de cateteres intravenosos em pacientes ou picadas de agulha em profissionais de saúde. Alguns patógenos penetram na pele através da picada de um inseto ou da mordida de um animal; os vetores para tais infecções incluem uma vasta gama de seres desagradáveis, tais como pulgas, carrapatos, mosquitos, ácaros, piolhos e animais raivosos. Em geral, os microrganismos não podem atravessar a pele intacta; as exceções incluem as larvas de *Schistosoma*, as quais liberam enzimas que dissolvem as proteínas adesivas que mantêm os queratinócitos juntos.

Trato Gastrointestinal

A maioria dos patógenos gastrointestinais é transmitida por alimentos ou água contaminados com material fecal. Quando a higiene falha, as doenças diarreicas se tornam-se descontroladas. O trato gastrointestinal possui várias defesas locais. Dessas, as *secreções gástricas ácidas* são particularmente importantes

por serem altamente eficazes em matar certos organismos. Voluntários saudáveis não se infectam com *Vibrio cholerae* a menos que ingiram 10^{11} organismos, porém a neutralização do ácido do estômago reduz a dose infecciosa necessária em 10.000 vezes. Uma *camada viscosa de muco* cobre o intestino em todo o seu comprimento, protegendo o epitélio superficial. As *enzimas pancreáticas* e os *detergentes biliares* podem destruir organismos com envelopes, como certos vírus. Como na pele, as *defensinas* antimicrobianas são produzidas por células epiteliais do intestino. Os *anticorpos IgA*, produzidos nos tecidos linfoides associados à mucosa, como as placas de Peyer e secretados no lúmen intestinal (Cap. 18), podem neutralizar patógenos potenciais. A *peristalse* pode remover os organismos, impedindo seu crescimento excessivo no local. Por fim, como mencionado, a *flora intestinal* normal cria um microambiente que desestimula a colonização por patógenos potenciais, tais como o *Clostridium difficile*.

Infecções do trato gastrointestinal podem ocorrer quando as defesas locais são evadidas por um patógeno, ou quando elas estão tão enfraquecidas que mesmo a flora normal produz doenças. Muitos patógenos gastrintestinais notórios são intrinsecamente resistentes às defesas locais, particularmente aqueles que entram no hospedeiro por ingestão. O *norovírus* (o flagelo da indústria de navios de cruzeiro) é um vírus não envelopado, que é resistente à inativação por ácido, bile e enzimas pancreáticas, e portanto facilmente se espalha em lugares onde há aglomeração de pessoas. Do mesmo modo, os protozoários intestinais e alguns helmintos intestinais transmitidos como cistos ou ovos, respectivamente, possuem revestimentos exteriores resistentes aos ácidos, e algumas bactérias, tais como a *Shigella*, também são resistentes ao ácido; portanto, apenas cerca de 100 organismos de cada podem provocar doenças.

Patógenos enteropatogênicos podem estabelecer uma doença gastrointestinal sintomática por meio de vários mecanismos distintos:

- *Adesão e proliferação local*. Exemplos incluem a *V. cholerae* e a *Escherichia coli* enterotoxigênica, que se ligam ao epitélio intestinal e se multiplicam na camada mucosa sobrejacente. Aqui, esses organismos elaboram exotoxinas potentes que são responsáveis por doenças sintomáticas.
- *Adesão e invasão da mucosa*. Patógenos como a *Shigella*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* e *Entamoeba histolytica* invadem a mucosa intestinal e a lâmina própria e causam ulceração, inflamação e hemorragia, que são clinicamente manifestadas como disenteria.
- *"Sequestro" das vias de absorção de antígenos do hospedeiro*. Você deve se lembrar que os tecidos linfoides associados à mucosa, como as placas de Peyer, são cobertos por células epiteliais especializadas chamadas células M, que são responsáveis pela absorção e entrega de antígenos para os tecidos linfoides subjacentes. Ironicamente, múltiplos agentes infecciosos, incluindo o vírus da pólio, são levados para o hospedeiro através da mesma via.

Existem várias advertências para os temas anteriormente colocados. Alguns organismos que contaminam alimentos podem produzir doenças gastrointestinais mesmo sem nunca estabelecer uma infecção no hospedeiro. Um exemplo principal é o *S. aureus*, que elabora uma poderosa exotoxina durante o seu crescimento nos alimentos contaminados, que são responsáveis por intoxicação alimentar aguda. Uma diminuição nas defesas locais, devido à perda da acidez gástrica, tratamento com antibióticos de amplo espectro, íleo ou obstrução mecânica, pode exacerbar as infecções causadas por patógenos virulentos e permitir que organismos de baixa patogenicidade estabeleçam doenças. Outros organismos oportunistas, tais como *Candida,* só produzem doenças gastrointestinais quando o sistema imunitário está enfraquecido. Nessa situação, a *Candida* tem uma predileção particular para o estabelecimento de infecções na mucosa escamosa (p. ex., candidíase oral, esofagite), mas pode também envolver outros locais.

Trato Respiratório

Uma pletora de microrganismos, incluindo vírus, bactérias e fungos, é inalada diariamente, principalmente através da poeira ou partículas de aerossol. A distância que essas partículas viajam no sistema respiratório é inversamente proporcional aos seus tamanhos. Partículas grandes são retidas na cobertura mucociliar que reveste o nariz e o trato respiratório superior. Os microrganismos retidos na camada mucosa são transportados pela ação ciliar de volta para a garganta, onde eles são deglutidos e eliminados. Por outro lado, as partículas menores que 5 micra são transportadas para os alvéolos, onde elas são fagocitadas pelos macrófagos alveolares residentes ou pelos neutrófilos recrutados para os pulmões pelas citocinas.

Os micróbios que infectam o trato respiratório saudável evadem as defesas locais por meio de vários

mecanismos diferentes. Alguns vírus patogênicos respiratórios ligam-se e entram nas células epiteliais no trato respiratório inferior e na faringe. Por exemplo, os vírus influenza possuem proteínas no envelope, chamadas hemaglutininas, que se ligam ao ácido siálico na superfície das células epiteliais. Essa ligação induz a célula hospedeira a endocitar o vírus, levando a entrada e replicação virais. O dano resultante ao epitélio respiratório prepara o terreno para a superinfecção por *S. pneumoniae* e *S. aureus*, muitas vezes levando a pneumonias graves. Certos patógenos bacterianos respiratórios, incluindo *Haemophilus influenzae*, *M. pneumoniae* e *Bordetella pertussis*, liberam toxinas que aumentam as suas capacidades de estabelecer uma infecção, comprometendo a atividade ciliar. Outro importante mecanismo para estabelecer infecção respiratória é a resistência primária à morte após a fagocitose. Um exemplo clássico é o *Mycobacterium tuberculosis*, que ganha sua posição segura no alvéolo sobrevivendo no interior dos fagolisossomas dos macrófagos.

Outros organismos estabelecem doenças quando as defesas sistêmicas ou locais estão prejudicadas. O dano crônico dos mecanismos de defesa mucociliares ocorre em tabagistas e em pessoas com fibrose cística, enquanto o dano agudo ocorre em pacientes sob ventilação mecânica e naqueles que aspiraram ácido gástrico. Muitos outros agentes infecciosos causam infecções respiratórias primariamente nas situações de imunodeficiência sistêmica. Exemplos incluem infecções fúngicas por *P. jiroveci* em pacientes com AIDS e por espécies de *Aspergillus* em pacientes com neutropenia.

Trato Urogenital

A urina é estéril, e o trato urinário é protegido de infecção pelo esvaziamento regular durante a micção. Patógenos do trato urinário (p. ex., *E. coli*) quase sempre obtêm acesso via uretra e devem ser capazes de aderir ao urotélio para evitar serem lavados. A anatomia desempenha um papel importante ao estabelecer riscos. As mulheres possuem 10 vezes mais infecções do trato urinário do que os homens, pois a distância entre a bexiga urinária e a pele (i.e., o comprimento da uretra) é de 5 cm nas mulheres, em contraste com os 20 cm nos homens. É compreensível que **a obstrução do fluxo urinário ou o refluxo da urina comprometam as defesas normais e aumentem a suscetibilidade às infecções do trato urinário**.

Da puberdade até a menopausa, a vagina é protegida contra patógenos pelos lactobacilos, que fermentam glicose a ácido lático, produzindo um pH baixo no ambiente, que suprime o crescimento de patógenos. Antibióticos podem matar os lactobacilos e permitir o supracrescimento de levedura, causando candidíase vaginal. O colo do útero é coberto por uma mucosa escamosa que também é resistente à infecção. No entanto, um pequeno trauma pode expor as células epiteliais imaturas em proliferação que são suscetíveis à infecção pelo papilomavírus humano, um importante patógeno sexualmente transmissível, que é a causa da maioria dos casos de carcinoma cervical (Caps. 7 e 22).

Transmissão Vertical

A transmissão vertical de agentes infecciosos da mãe para o feto ou recém-nascido é um modo comum de transmissão de certos patógenos, e pode ocorrer através de várias rotas diferentes.

- *Transmissão placenta-fetal*. Esta é mais provável de ocorrer quando a mãe está infectada com um patógeno durante a gravidez. Algumas das infecções resultantes interferem com o desenvolvimento do feto e, compreensivelmente, o grau e o tipo de dano dependem da idade do feto no momento da infecção. Por exemplo, na rubéola a infecção durante o primeiro trimestre pode causar malformações cardíacas, retardo mental, catarata ou surdez, enquanto pouco dano é causado pela infecção na rubéola durante o terceiro trimestre.
- *Transmissão durante o nascimento*. Esse modo de transmissão é causado pelo contato com agentes infecciosos durante a passagem pelo canal do parto. Alguns exemplos incluem a conjuntivite gonocócica e a conjuntivite por clamídia.
- *Transmissão pós-natal no leite materno*. Agentes transmitidos desse modo incluem o citomegalovírus (CMV), o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite B (VHB).

Dispersão e Disseminação dos Micróbios Dentro do Corpo

Enquanto alguns microrganismos causadores de doenças permanecem localizados no sítio inicial da infecção, outros possuem a capacidade de invadir tecidos e se espalhar para locais distantes via

linfáticos, sangue ou nervos (Fig. 8-1). Os patógenos podem se espalhar dentro do corpo de várias maneiras. Alguns patógenos extracelulares secretam enzimas que danificam os tecidos, permitindo que os organismos avancem praticamente desimpedidos. Por exemplo, o *S. aureus* secreta hialuronidase, que degrada a matriz extracelular entre as células hospedeiras, permitindo que os micróbios sigam através dos planos teciduais de menor resistência. Finalmente, os organismos podem viajar através dos vasos linfáticos para os linfonodos regionais e o sangue, potencialmente levando à bacteremia e se espalhando para os órgãos distantes, como o coração e ossos. Certos vírus, como o da raiva, o poliovírus e o da varicela, se espalham para o sistema nervoso central, pela infecção dos nervos periféricos e migração, intracelularmente, ao longo dos axônios. No entanto, o modo mais comum e eficiente da disseminação microbiana é através da corrente sanguínea. Alguns patógenos que se disseminam pelo sangue, como certos vírus (p. ex., poliovírus e vírus da hepatite B), a maioria das bactérias e fungos, alguns protozoários (p. ex., tripanosomas africanos) e helmintos são transportados livremente no plasma, enquanto outros são carreados dentro dos leucócitos (p. ex., herpesvírus, HIV, micobactérias e certos fungos e protozoários) ou dos eritrócitos (p. ex., parasitas da malária).

FIGURA 8-1 Rotas de entrada e disseminação dos micróbios. Para entrar no corpo, os micróbios penetram a barreira epitelial ou mucosa. A infecção pode permanecer localizada no sítio de entrada ou se espalhar para outros locais, no corpo. Os micróbios mais comuns (exemplos selecionados são mostrados) espalham-se através dos vasos linfáticos ou da corrente sanguínea (tanto livremente quanto dentro de células inflamatórias). Entretanto, certos vírus e toxinas bacterianas podem também se deslocar através dos nervos. (Adaptada de Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. San Diego, Academic Press, 1996.)

As consequências da propagação dos patógenos via hematogênica variam amplamente dependendo da virulência do organismo, da magnitude da infecção, do padrão de colonização e dos fatores do hospedeiro, tais como o estado imunológico. A invasão esporádica da corrente sanguínea por micróbios de baixa virulência ou não virulentos (p. ex., durante a escovação dentária) é comum, mas esta é rapidamente controlada pelas defesas normais do hospedeiro. Por outro lado, a viremia, bacteremia, fungemia ou parasitemia disseminadas por patógenos virulentos muitas vezes causam doenças graves e são uma séria ameaça à vida. Como discutido no Capítulo 4, tais infecções podem produzir uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica, que se manifesta como febre, pressão arterial baixa e coagulopatias que podem evoluir para falência dos órgãos e morte se não forem controladas, mesmo em indivíduos previamente saudáveis. Em outros casos, os principais sinais de disseminação da infecção estão relacionados com a colonização dos tecidos. Esses podem assumir a

forma de um único grande ninho infeccioso (um abscesso ou tuberculoma), vários pequenos focos de infecção (p. ex., a tuberculose miliar ou microabscessos por *Candida*), ou uma infecção do coração e dos vasos (endocardite infecciosa e aneurisma micótico).

Outros micróbios causam padrões característicos de doença devido ao tropismo para tecidos específicos. Esses já incluem os mencionados vírus neurotróficos (da raiva, poliovírus, e da varicela) e certos parasitas. Por exemplo, após penetrar na pele, os parasitas *Schistosoma mansoni* localizam-se nos vasos sanguíneos do sistema porta e mesentério, levando ao dano o fígado e o intestino. Similarmente, o *Schistosoma haematobium* migra para os vasos na bexiga urinária e causa a cistite.

Liberação do Corpo e Transmissão dos Micróbios

Os micróbios infecciosos utilizam uma variedade de "estratégias de saída" para garantir as suas transmissões de um hospedeiro para o outro. Dependendo da localização da infecção, a liberação pode ser conseguida através de descamação da pele, tosse, espirro, evacuação de urina ou fezes, durante contato sexual, ou através de insetos vetores. Alguns patógenos são liberados somente por breves períodos de tempo, ou periodicamente, durante surtos de doenças, e outros, como o patógeno entérico *S. typhi*, poderão ser eliminados por longos períodos por meio de hospedeiros carreadores assintomáticos. Uma vez liberados, os patógenos também mostram uma ampla variedade de resistência. Alguns sobrevivem por longos períodos de tempo na poeira, nos alimentos ou na água. Esporos bacterianos, cistos de protozoários e ovos de helmintos podem permanecer viáveis em um ambiente frio e seco por meses e anos. Por outro lado, alguns patógenos frágeis persistem fora do corpo por apenas curtos períodos de tempo e devem ser rapidamente passados de pessoa para pessoa, frequentemente por contato direto.

A maioria dos patógenos é transmitida de pessoa para pessoa pelas vias respiratória, fecal-oral ou sexual. Vírus e bactérias transmitidos pela via respiratória são infecciosos somente quando as lesões são abertas para as vias aéreas. Através da tosse, os patógenos são aerossolizados em gotículas e liberados no ar. Alguns patógenos respiratórios, incluindo os vírus influenza, são espalhados em grandes gotas que viajam não mais do que 0,914 m de sua fonte, mas outros, incluindo o *M. tuberculosis* e o vírus varicela-zóster, disseminam-se em pequenas gotas ou dentro de partículas de poeira que podem viajar por distâncias bem maiores.

Compreensivelmente, a maioria dos patógenos entéricos é transmitida pela via fecal-oral, ou seja, pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes. Os vírus de transmissão pela água envolvidos em surtos de epidemias que são transmitidas deste modo incluem os vírus das hepatites A e E, poliovírus e rotavírus. Outros importantes patógenos transmitidos pela via fecal-oral incluem o *V. cholerae,* a *Shigella,* o *Campylobacter jejuni* e a *Salmonella*. Alguns helmintos parasitas (p. ex., ancilostomídeos, esquistossomos) eliminam, nas fezes, ovos que eclodem liberando larvas capazes de penetrar na pele do próximo hospedeiro. A transmissão sexual frequentemente implica prolongada intimidade ou um contato mucoso, sendo responsável pela disseminação de uma ampla variedade de patógenos, incluindo vírus (p. ex., herpes simples, HIV, papilomavírus humano), bactérias (*T. pallidum*, *Gonococcus*), fungos (*Candida*) e até mesmo artrópodes (*Phthiris pubis*, ou chato).

Além dessas principais vias de transmissão, existem patógenos que exploram particularmente todos os meios imagináveis para se disseminar para um novo hospedeiro. A saliva é responsável pela transmissão de vírus que são replicados na glândula salivar ou na orofaringe, incluindo o vírus Epstein-Barr e o vírus da raiva, que podem ser transmitidos por um beijo amoroso ou por mordida frenética, respectivamente. Protozoários e helmintos evoluíram com ciclos de vida particularmente complexos, que frequentemente envolvem hospedeiros intermediários com sucessivos estágios de desenvolvimento do patógeno. Alguns dos patógenos humanos mais importantes são os protozoários transmitidos por artrópodes vetores que se alimentam de sangue (mosquitos, carrapatos, ácaros). Por fim, poucos patógenos podem ser transmitidos dos animais para os humanos (as denominadas *infecções zoonóticas*), seja por contato direto, por consumo de produtos animais ou via um vetor invertebrado.

Conceitos-chave

Transmissão e Disseminação de Micróbios

- A transmissão das infecções pode ocorrer por contato (direto e indireto), via respiratória, via fecal-oral, por

transmissão sexual, transmissão vertical ou por insetos/vetores artrópodes.

- Um patógeno pode estabelecer uma infecção se possuir fatores de virulência que sobrepujem as defesas normais do hospedeiro ou se as defesas do hospedeiro estiverem comprometidas.
- As defesas do hospedeiro contra infecções incluem:
  - Pele: barreira resistente de queratina, baixo pH, ácidos graxos
  - Sistema respiratório: macrófagos alveolares, eliminação mucociliar pelo epitélio brônquico, IgA
  - Sistema GI: pH ácido gástrico, muco viscoso, enzimas pancreáticas e bile, defensinas, IgA e flora normal
  - Trato urogenital: lavagem repetida e ambiente ácido criado pela flora comensal
- Os patógenos podem proliferar localmente, no sítio da infecção inicial, ou espalharem-se para outros sítios por extensão direta (invasão) ou por transporte nos vasos linfáticos, sangue ou nervos.

Interações Hospedeiro-Patógeno

Defesas do Hospedeiro Contra a Infecção

O resultado da infecção é determinado pela virulência do micróbio e a natureza da resposta imune do hospedeiro, a qual pode eliminar a infecção ou, em alguns casos, exacerbar ou mesmo ser a causa principal do dano tecidual. O hospedeiro possui um vasto e complexo arsenal de defesa contra os patógenos, que inclui barreiras físicas e componentes dos sistemas imunes inato e adaptativo, os quais foram extensivamente discutidos no Capítulo 6. A complexidade do sistema imunológico é um testemunho das marcantes pressões seletivas que as doenças infecciosas impõem aos humanos e a outros animais; há pouca dúvida de que a habilidade de sobreviver em um mundo repleto de micróbios patogênicos foi (e continua sendo) uma das forças mais importantes que moldam a evolução humana. Infelizmente, as forças darwinianas também dirigem a contínua evolução de um conjunto marcante de micróbios altamente diversificado, que está constantemente ameaçando estar à frente das defesas do hospedeiro.

Retornaremos ao tema das recentes infecções emergentes mais adiante neste capítulo. Na próxima seção, discutiremos os vários mecanismos pelos quais os patógenos conseguem escapam do hospedeiro e causar doenças.

Evasão Imune pelos Micróbios

A maioria dos micróbios patogênicos desenvolveu uma ou mais estratégias que lhes permitem escapar das defesas do hospedeiro (Fig. 8-2). Os mecanismos de evasão são provavelmente ainda mais numerosos do que os mecanismos de resposta efetiva do hospedeiro, uma vez que qualquer micróbio que, por acaso, adquirir resistência a uma resposta efetiva do hospedeiro, provavelmente com o tempo aumentará a sua prevalência na população microbiana. Alguns exemplos marcantes de evasão imune pelos micróbios são os seguintes:

FIGURA 8-2 Visão geral dos mecanismos utilizados pelos patógenos bacterianos e virais para evadir a imunidade adaptativa e inata. (Modificada com permissão de Finlay B, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006;124:767-782.)

- *Variação antigênica*. Esse é um importante mecanismo para escapar das defesas do hospedeiro mediadas por anticorpos. Os anticorpos contra os antígenos microbianos podem bloquear a adesão microbiana e a captura para dentro das células, atuar como opsoninas para facilitar a fagocitose, fixar o complemento, e as células T citotóxicas reconhecem os antígenos microbianos expressos no contexto das moléculas do MHC na superfície das células infectada do hospedeiro. Para escapar do reconhecimento, os micróbios possuem várias estratégias que lhes permitem "mudar seus revestimentos", expressando diferentes antígenos de superfície. Os espiroquetas pertencentes às espécies de *Borrelia* e os tripanossomas possuem mecanismos genéticos sofisticados que lhes permitem trocar periodicamente suas principais proteínas de superfície. Os vírus influenza possuem um complexo genoma de RNA que permite a ocorrência de recombinações frequentes, possibilitando "derivações" e "mudanças" antigênicas. De uma forma menos elegante, contudo eficaz, outros micróbios simplesmente geram inúmeras variantes genéticas por mutação. Por exemplo, existem mais de 90 sorótipos diferentes de *S. pneumoniae*, cada um com diferentes polissacáridos capsulares. Similarmente, a baixa fidelidade das polimerases de RNA viral do HIV e de muitos vírus respiratórios (incluindo o vírus influenza) gera variação antigênica viral (Tabela 8-2).

Tabela 8-2

Mecanismos de Variação Antigênica

Tipo	Exemplo	Doença
Alta taxa de mutação	HIV	AIDS
	Vírus influenza	Gripe
Reagrupamento genético	Vírus influenza Rotavírus	Gripe Diarreia
Rearanjo genético (p. ex., recombinação genética, conversão genética, inversão sítio-específica)	*Borrelia burgdorferi*	Doença de Lyme
	Neisseria gonorrhoeae	Gonorreia
	Trypanosoma sp.	Tripanossomíase africana
	Plasmodium sp.	Malária
Grande diversidade de sorótipos	Rinovírus	Resfriados
	Streptococcus pneumoniae	Pneumonia Meningite

- *Resistência aos peptídios antimicrobianos*. Você deve se lembrar, do Capítulo 6, de que as células epiteliais e alguns leucócitos produzem peptídios antimicrobianos catiônicos, tais como as defensinas e as catelicidinas, que são tóxicos para os micróbios, em parte por formarem poros nas membranas microbianas. Esses peptídios também podem aumentar a imunidade antimicrobiana através da indução da produção de quimiocinas e citocinas próinflamatórias. A resistência a esses peptídios é um fator na virulência de vários patógenos, incluindo a *Shigella* spp, o *S. aureus* e a *Candida*. As estratégias microbianas para evitar a morte pelos peptídios incluem mudanças na carga líquida de superfície e na hidrofobicidade da membrana, que impedem a inserção do peptídio antimicrobiano e a formação de poros, a secreção de proteínas que inativam ou degradam os peptídios e as bombas que exportam os peptídios.
- *Resistência à morte pelos fagócitos*. A fagocitose e a morte das bactérias pelos neutrófilos e macrófagos são uma defesa crítica do hospedeiro contra as bactérias extracelulares; desse modo, os patógenos desenvolveram uma rica variedade de mecanismos de resistência em praticamente todos os níveis do processo. A cápsula de carboidratos na superfície de muitas bactérias que causam a pneumonia ou a meningite (*S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae*) previne a fagocitose dos organismos pelos neutrófilos. A *E. coli*, que causa a meningite em recém-nascidos, sintetiza uma cápsula especial contendo ácido siálico, que não se liga ao C3b, o qual é crítico para a ativação da via alternativa do complemento e da fagocitose mediada pela opsonização. O *S. aureus* expressa a proteína A, que se liga à porção Fc dos anticorpos e, desse modo, inibe a fagocitose. Outras bactérias produzem proteínas que matam de modo variado os fagócitos, impedem suas migrações ou reduzem suas explosões oxidativas. Por fim, alguns patógenos são resistentes à morte intracelular nos fagócitos, incluindo as micobactérias, *Listeria*, *Cryptococcus neoformans*, e certos protozoários (p. ex., leishmânias, tripanossomas e toxoplasmas).
- *Evasão da apoptose e manipulação do metabolismo celular do hospedeiro*. Alguns vírus produzem proteínas que interferem na apoptose da célula hospedeira, o que lhes dá o tempo necessário para ser replicados, entrar em latência ou mesmo transformar as células hospedeiras. Micróbios que replicam intracelularmente (vírus, algumas bactérias, fungos e protozoários) também expressam fatores que modulam a autofagia, o que parece aumentar as suas capacidades de escapar da degradação e de replicar-se.
- *Resistência à defesa do hospedeiro mediada por complemento, quimiocina e citocina*. Muitos vírus expressam fatores que interferem com as ações das citocinas, quimiocinas ou do complemento. Por exemplo, alguns vírus produzem homólogos solúveis de receptores IFN-α/β ou IFN-γ, que funcionam como "iscas", absorvendo e inibindo as ações dos IFNs secretados. Os vírus também produzem proteínas que inibem a via JAK/STAT, uma cascata-chave de sinalização, que se encontra à jusante dos receptores IFN. Outros vírus produzem proteínas que inativam ou inibem uma proteína cinase (PKR) dependente de RNA de fita dupla, um mediador importante dos efeitos antivirais do IFN, ou produzem proteínas que bloqueiam a ativação do complemento.

- *Evasão do reconhecimento pelas células T CD4+ auxiliares e células T CD8+ citotóxicas*. Esse também é um importante modo de evasão imune pelos vírus, que envolve vários mecanismos diferentes. Diversos vírus de DNA (p. ex., HSV, CMV e EBV) ligam-se ou alteram a localização das proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I, impedindo a apresentação de peptídios às células T CD8 + . A redução da sensibilidade às moléculas do MHC classe I poderia promover a ação de células NK, porém o herpesvírus também expressa homólogos do MHC classe I que inibem as células NK, através do emprego de receptores inibitórios das células NK (Cap. 6). Os herpesvírus também podem direcionar a degradação das moléculas do MHC classe II, impedindo a apresentação de antígenos às células T CD4+ auxiliares.
- Outra estratégia *explora os mecanismos imunorreguladores para regular de forma decrescente as respostas antimicrobianas das células T*. Durante as infecções virais crônicas, as células T antígenos-específicas inicialmente adquirem funções efetoras, porém gradualmente perdem a sua potência à medida em que a infecção progride. Essa perda de função, denominada esgotamento das células T, é uma característica das infecções crônicas pelo HIV, vírus da hepatite C e o vírus da hepatite B. Um mecanismo principal na regulação do esgotamento das células T é a regulação crescente das vias imunoinibitórias das células T. A via PD-1, que normalmente funciona para manter a tolerância das células T aos autoantígenos, é um importante mediador na exaustão das células T durante uma infecção viral crônica.
- O meio fundamental para evitar o sistema imunitário é o de se "silenciar", pelo estabelecimento de um estado de *infecção latente,* no qual poucos ou nenhuns genes virais são expressos. Alguns exemplos incluem infecções latentes dos neurônios pelo herpes simples e pelo vírus da varicela e dos linfócitos B pelo vírus Epstein-Barr. Essas infecções latentes persistem em um estado assintomático por toda a vida, mas podem causar doenças se os vírus forem "despertados" de seu estado latente e entrarem em uma fase de replicação viral. Outros patógenos infectam leucócitos e, ao fazê-lo, interferem com as suas funções, levando à infecção persistente. Um exemplo clássico é o HIV, que infecta as células T CD4+ e, ao fazê-lo, prepara o terreno para a disfunção da célula T e para a doença progressiva e persistente.

Conceitos-chave

Evasão imune pelos micróbios

Depois de superarem as barreiras teciduais do hospedeiro, os microrganismos infecciosos também devem escapar do sistema imune inato e adaptativo do hospedeiro para proliferarem e serem transmitidos, com sucesso, para o próximo hospedeiro. As estratégias incluem:

- Variação antigênica.
- Inativação de anticorpos ou complemento.
- Resistência à fagocitose, por exemplo, produzindo uma cápsula.
- Suprimindo a resposta imune adaptativa do hospedeiro, por exemplo, interferindo com as citocinas ou inibindo a expressão do MHC e a apresentação de antígeno.
- Estabelecendo a latência, durante a qual os vírus sobrevivem em um estado silencioso nas células infectadas.

Efeitos Danosos da Imunidade do Hospedeiro

Como mencionado, apesar de geralmente benéfica, a resposta imune do hospedeiro aos micróbios pode algumas vezes ser a principal causa de dano tecidual. A reação inflamatória granulomatosa ao *M. tuberculosis* sequestra os bacilos e evita as suas dispersões, mas pode também produzir dano tecidual e fibrose. Similarmente, o dano aos hepatócitos após infecção pelos vírus da hepatite B e da hepatite C é principalmente devido à resposta imune nas células hepáticas infectadas e não pelos efeitos citopáticos do vírus. As respostas imunes humorais aos micróbios também podem ter consequências patológicas. Em seguida à infecção por *S. pyogenes*, os anticorpos produzidos contra a proteína M estreptocócica podem reagir cruzadamente com proteínas cardíacas e danificar o coração, levando à doença cardíaca reumática. De modo semelhante, a glomerulonefrite pós-estreptocócica é causada pelos complexos imunes formados com os anticorpos antiestreptocócicos e os antígenos estreptocócicos circulantes; esses complexos se depositam nos glomérulos renais, produzindo inflamação no rim.

A inflamação elicitada pelos micróbios também são a base de uma grande variedade de doenças inflamatórias

crônicas, assim como de algumas formas de câncer. Um ciclo de inflamação e lesão epitelial está envolvido na patogenia da doença inflamatória intestinal, com micróbios desempenhando pelo menos um papel periférico (Cap. 17). Os vírus (da hepatite B e da hepatite C) e bactérias (*H. pylori*) que não são conhecidos como carreadores ou ativadores de oncogenes estão associados com cânceres, presumivelmente porque esses micróbios desencadeiam uma inflamação crônica, que proporciona um terreno fértil para o desenvolvimento do câncer (Cap. 7).

Infecções em Pessoas com Imunodeficiência

Defeitos herdados ou adquiridos na imunidade inata ou adaptativa (Cap. 6) frequentemente prejudicam apenas parte do sistema imune, deixando o indivíduo afetado suscetível a tipos específicos de infecções. Essas doenças raras têm servido para iluminar os aspectos importantes dos componentes específicos da defesa do hospedeiro, bem como as vulnerabilidades únicas de determinados patógenos. A seguir, alguns exemplos específicos:

- *Deficiências de anticorpos*, como as vistas em pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X, levam ao aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas extracelulares, que incluem *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. aureus*, assim como poucos vírus (rotavírus e enteroviroses).
- *Defeitos no complemento* em componentes iniciais da cascata do complemento levam à suscetibilidade a infecções por bactérias encapsuladas, tais como o *Streptococcus pneumoniae*, enquanto as deficiências dos componentes tardios do complexo de ataque das membranas (C5-C9) estão associadas com as infecções por *Neisseria*.
- *Defeitos na função dos neutrófilos* levam a um aumento da suscetibilidade às infecções por *S. aureus*, algumas bactérias Gram-negativas e fungos.
- *Defeitos nas vias de sinalização do receptor TLR (Toll-like receptor)* têm efeitos variados. Mutações na MyD88 ou IRAK4, que estão à jusante de vários TLRs, predispõem a infecções bacterianas piogênicas, particularmente infecções invasivas com *S. pneumoniae*, enquanto as respostas prejudicadas do TLR3 estão associadas com a encefalite infantil pelo vírus herpes simples.
- *Os defeitos das células T* levam à suscetibilidade aos patógenos intracelulares, particularmente vírus e alguns parasitas. As mutações herdadas, que prejudicam a geração de células T_H1 (tais como as mutações nos receptores de IL-12, ou de IFN-γ, ou do fator de transcrição STAT1), estão associadas com infecções por micobactérias atípicas. Por outro lado, os defeitos que comprometem a geração de células T_H17 (tais como mutações no STAT3) estão associadas com candidíase mucocutânea crônica.

As imunodeficiências adquiridas são ainda mais comuns. Em todo o mundo, a causa mais comum de imunodeficiência é a infecção pelo HIV, a causa da AIDS. Enquanto a maioria dos organismos que infectam pessoas com AIDS era formada por patógenos comuns antes da era do HIV, outros eram incomuns (*Cryptococcus*, *Pneumocystis*), e um, o herpesvírus do sarcoma de Kaposi (KSHV), também denominado de herpesvírus humano-8 (HHV-8), foi descoberto como resultado das pesquisas em pacientes com AIDS.

Outras causas de imunodeficiências adquiridas incluem processos infiltrativos que suprimem a função da medula óssea (como a leucemia), fármacos imunossupressores utilizados para tratar pacientes com doenças autoimunes e receptores de transplante de órgãos, assim como medicamentos usados para tratar o câncer, e o transplante de células-tronco hematopoiéticas. A terapia para prevenir a rejeição de órgãos transplantados leva à imunossupressão severa, tornando os receptores de transplantes bastante suscetíveis às doenças infecciosas. Pacientes que recebem transplantes de células-tronco hematopoiéticas possuem deficiências profundas nas imunidades adaptativa e inata durante o tempo que leva para a medula óssea doada ser enxertada, e se tornam suscetíveis a infecções por quase qualquer organismo, incluindo organismos oportunistas, que raramente causam doença em pessoas saudáveis (p. ex., espécies de *Aspergillus* e *Pseudomonas*).

O declínio das respostas imunes pode resultar na reativação de infecção latente e em manifestações patológicas severas. Tal reativação é vista nas infecções virais latentes (p. ex., herpesvírus) e em algumas infecções bacterianas (p. ex., tuberculose). Pelo menos uma parte do aumento da incidência de certas infecções em idosos pode ser devida aos declínios relacionados com a idade na função imunológica.

Doenças de outros sistemas de órgãos, que não o sistema imunológico, também podem tornar os pacientes suscetíveis a micróbios específicos. Pessoas com fibrose cística comumente adquirem infecções respiratórias por *P.*

aeruginosa, *S. aureus* e *Burkholdaria cepacia*. A falta da função esplênica em pessoas com anemia falciforme as torna suscetíveis à infecção por bactérias encapsuladas, como o *S. pneumoniae*, as quais são normalmente opsonizadas e fagocitadas pelos macrófagos esplênicos. As queimaduras destroem a pele, removendo essa barreira aos micróbios e permitindo a infecção com patógenos como a *P. aeruginosa*. Finalmente, a desnutrição pode prejudicar as defesas imunes.

Danos ao Hospedeiro

Agentes infecciosos estabelecem infecção e danificam os tecidos por três mecanismos:

- Eles podem contactar ou entrar nas células hospedeiras e causar morte celular diretamente, ou promover mudanças no metabolismo e proliferação celulares, o que pode, finalmente, levar à transformação.
- Eles podem liberar toxinas que matam as células a distância, liberar enzimas que degradam os componentes teciduais, ou danificar os vasos sanguíneos e causar necrose isquêmica.
- Eles podem induzir as respostas imunes do hospedeiro que, apesar de serem diretas contra o invasor, causam dano tecidual adicional. Como mencionado, as respostas defensivas do hospedeiro constituem uma faca de dois gumes: elas são necessárias para superar a infecção, mas, ao mesmo tempo, podem contribuir diretamente para o dano tecidual.

Aqui nós descrevemos alguns dos mecanismos pelos quais os vírus e as bactérias danificam os tecidos dos hospedeiros.

Mecanismos de Lesão Viral

Os vírus podem danificar diretamente as células hospedeiras entrando nelas e replicando-se à custa do hospedeiro. A predileção dos vírus em infectar determinadas células e não outras é denominada *tropismo*, e pode ser determinada por fatores físicos, proteínas de superfície que são necessárias para a entrada viral, e outros fatores que são requeridos para a replicação viral. Cada um deles é discutido brevemente a seguir.

Um grande determinante do tropismo tecidual é a presença de receptores virais nas células hospedeiras. Os vírus possuem proteínas de superfície que se ligam a proteínas particulares presentes na superfície das células hospedeiras. Muitas dessas proteínas da célula hospedeira normalmente funcionam como receptores para os fatores do hospedeiro. Por exemplo, a glicoproteína gp120 do HIV se liga ao CD4 nas células T e aos receptores de quimiocina CXCR4 (principalmente em células T) e CCR5 (principalmente em macrófagos) (Cap. 6), enquanto o vírus Epstein-Barr se liga ao receptor 2 do complemento (também conhecido como CR2 ou CD21) nas células B. Outros tropismos são explicados por diferentes tipos de fatores específicos da linhagem celular. Por exemplo, a infecção pelo vírus JC, que causa a leucoencefalopatia (Cap. 28), está restrita as células oligodendrogliais no SNC; isto é porque a expressão dos genes virais JC necessários para uma infecção produtiva exige fatores de transcrição do hospedeiro, que são somente expressos em células gliais, e não em neurônios ou em células endoteliais.

Barreiras físicas também podem contribuir para o tropismo tecidual. Por exemplo, os enterovírus são replicados no intestino, em parte porque eles podem resistir à inativação por ácidos, bile e enzimas digestivas. Os rinovírus infectam as células hospedeiras apenas no trato respiratório superior, porque eles são replicados otimamente nas baixas temperaturas encontradas nos locais expostos à atmosfera ambiente.

Uma vez estando os vírus no interior das células hospedeiras, eles podem danificar ou matar as células por uma variedade de mecanismos (Fig. 8-3):

FIGURA 8-3 Mecanismos através dos quais os vírus causam danos às células.

- *Efeitos citopáticos diretos*. Alguns vírus matam as células por impedir a síntese de macromoléculas críticas do hospedeiro (p. ex., DNA, RNA, ou proteínas da célula hospedeira), ou pela produção de enzimas degradativas e proteínas tóxicas. Por exemplo, o poliovírus inativa a proteína ligante de capeamento, a qual é essencial para a tradução dos mRNAs da célula hospedeira, porém sem afetar a tradução dos mRNAs do poliovírus. O vírus herpes simples produz proteínas que inibem a síntese de DNA e mRNA celulares, bem como outras proteínas que degradam o DNA do hospedeiro. Os vírus podem induzir a morte celular por uma variedade de meios, incluindo a ativação dos chamados receptores de morte (membros da família de receptores TNF) na membrana plasmática e pelo desencadeamento da maquinaria apoptótica intracelular. Durante o curso da infecção viral produtiva, grandes quantidades de proteínas virais são sintetizadas nas células infectadas, incluindo proteínas não dobradas ou mal dobradas que ativam a resposta de estresse do RE; isto também ativa as vias pró-apoptóticas. Finalmente, alguns vírus codificam proteínas que são pró--apoptóticas; a proteína vpr do HIV é um dos exemplos.
- *Respostas imunes antivirais*. Os linfócitos do hospedeiro podem reconhecer e destruir células infectadas com vírus. Os linfócitos T citotóxicos (CTLs) são importantes para a defesa contra infecções virais, mas os CTLs

também podem ser responsáveis pelo dano tecidual, conforme discutido previamente.

- *Transformação das células infectadas*. Vírus oncogênicos podem estimular a proliferação e sobrevivência celulares por uma variedade de mecanismos, incluindo a expressão de oncogenes codificados por vírus, a expressão de proteínas virais que inativam supressores de tumores-chave, e mutagêneses insercionais, nas quais a expressão dos genes do hospedeiro é alterada pela inserção do genoma viral nos genes ou flanqueando o genoma do hospedeiro. Os mecanismos de transformação viral são numerosos e são discutidos no Capítulo 7.

Mecanismos de Lesão Bacteriana

Virulência Bacteriana

O dano bacteriano aos tecidos do hospedeiro depende da habilidade da bactéria em aderir às células hospedeiras, invadir as células e tecidos, ou liberar toxinas. Bactérias patogênicas possuem *genes de virulência* que codificam proteínas que conferem essas propriedades. Um exemplo da importância de tais genes pode ser encontrado nas várias cepas de *Salmonella*. Todas as cepas de *Salmonella* que infectam humanos estão intimamente relacionadas o suficiente para formarem uma única espécie, significando que elas compartilham muitos genes de “manutenção”. As diferenças em um número relativamente pequeno de genes de patogenicidade determinam se um isolado de *Salmonella* pode causar febre tifoide que ameaça a vida ou enterite autolimitada. Os genes de virulência são frequentemente encontrados agrupados em conjuntos denominados *ilhas de patogenicidade*.

***Os elementos genéticos móveis*, tais como os plasmídeos e bacteriófagos, podem transmitir genes funcionalmente importantes para as bactérias, incluindo genes que influenciam a patogenicidade e a resistência a fármaco**. Os genes de toxinas às vezes são encontrados em plasmídeos, porém são mais frequentemente encontrados nos genomas dos bacteriófagos, incluindo os genes que codificam as toxinas responsáveis pela patogenia da cólera, difteria e do botulismo. Os genes para a resistência adquirida a antibióticos são mais frequentemente encontrados em plasmídeos, que podem se espalhar não apenas dentro das espécies bacterianas, mas também entre os organismos distantemente relacionados. Por exemplo, um plasmídeo com genes de resistência à vancomicina pode se espalhar não somente entre as espécies de *Enterococcus*, mas também entre as mais distantemente relacionadas (e virulentas) de *S. aureus*.

Muitas bactérias regulam coordenadamente a expressão de genes em uma grande população através de um processo chamado *percepção de quorum*. Por exemplo, as bactérias podem induzir a expressão de fatores de virulência à medida que seu crescimento atinge alta concentração no tecido. Isso pode permitir o crescimento de bactérias em locais discretos do hospedeiro, como em um abscesso ou na pneumonia consolidada, para superar as defesas do hospedeiro. O *S. aureus* regula coordenadamente os fatores de virulência através da secreção de *peptídios autoindutores*. À medida que o número de bactérias cresce, o nível de peptídios autoindutores aumenta, estimulando a produção de toxina. Dentro da população, algumas bactérias produzem o peptídio autoindutor e outras respondem a ele pela secreção de toxinas. Portanto, devido à percepção do quorum, as bactérias unicelulares adquirem algumas das propriedades mais complexas dos organismos multicelulares, nos quais células diferentes realizam funções diferentes.

Comunidades de bactérias podem também formar *biofilmes* nos quais os organismos vivem dentro de uma camada viscosa de polissacarídeos extracelulares que adere aos tecidos do hospedeiro ou dispositivos, como cateteres intravasculares e articulações artificiais. Além de aumentar a aderência aos tecidos do hospedeiro, os biofilmes aumentam a virulência das bactérias protegendo os micróbios dos mecanismos efetuadores da imunidade e aumentando as suas resistências aos agentes antimicrobianos. A formação de biofilmes parece ser particularmente importante na persistência e na recidiva da endocardite bacteriana, nas infecções em articulações artificiais, e nas infecções respiratórias em pessoas com fibrose cística.

Aderência Bacteriana às Células Hospedeiras

As *adesinas* são proteínas de superfície bacteriana que ligam as bactérias às células hospedeiras ou à matriz extracelular. As adesinas são limitadas quanto ao tipo estrutural, porém possuem uma ampla margem na especificidade celular hospedeira. O *Streptococcus pyogenes* adere aos tecidos do hospedeiro usando as adesinas proteína F e ácido teicoico, que se projetam da parede celular bacteriana e se ligam à fibronectina na superfície

das células hospedeiras e na matriz extracelular.

Os *pili* são proteínas filamentosas na superfície das bactérias, que agem como adesinas. As hastes dos *pili* são compostas de subunidades repetidas conservadas, enquanto as subunidades variáveis nas pontas dos *pili* determinam a especificidade de ligação tecidual das bactérias. Por exemplo, cepas de *E. coli* que causam infecções do trato urinário expressam especificamente um *pilus*, que se liga à uma porção gal(α1-4) expressa nas células uroepiteliais. Os *pili* podem ser alvos da resposta de anticorpos do hospedeiro e, por sua vez, algumas bactérias como a *N. gonorrhoeae* variam seus *pili* para escapar do sistema imunológico do hospedeiro.

Virulência de Bactérias Intracelulares

As bactérias desenvolveram uma variedade de mecanismos para penetrar nas células hospedeiras. Algumas bactérias utilizam a resposta imune do hospedeiro para entrar nos macrófagos. A opsonização da bactéria com anticorpos ou com a proteína C3b do complemento promove a fagocitose da bactéria pelos macrófagos. Como muitas bactérias, o *M. tuberculosis* ativa a via alternativa do complemento, resultando na opsonização com C3b. Uma vez coberta com C3b, a *M. tuberculosis* se liga ao receptor CR3 do complemento nos macrófagos, entra nos macrófagos e se replica dentro dos fagossomos. Bactérias Gram-negativas utilizam um sistema complexo de secreção para penetrar nas células epiteliais. Esse sistema de secreção tipo III consiste em estruturas semelhantes a agulhas que se projetam da superfície bacteriana e se ligam às células hospedeiras. Essas proteínas, então, formam poros na membrana da célula hospedeira e injetam proteínas bacterianas que medeiam o rearranjo do citoesqueleto da célula hospedeira, de um modo que facilita a entrada bacteriana. Uma vez dentro da célula hospedeira, outras bactérias como a *Listeria monocytogenes* modificam o citoesqueleto de actina para promover a disseminação direta do organismo para as células vizinhas, permitindo às bactérias escaparem dos mecanismos efetuadores imunes.

Após as bactérias entrarem na célula hospedeira, os seus destinos (e o da célula infectada) variam bastante, dependendo do organismo. A *Shigella* e a *E. coli* inibem a síntese de proteína do hospedeiro, replicam-se rapidamente, e lisam a célula hospedeira dentro de horas. A maioria das bactérias é morta dentro dos macrófagos quando o fagossomo se funde a um lisossomo ácido para formar o fagolisossoma, mas certas bactérias eludem essa defesa do hospedeiro. Por exemplo, o *M. tuberculosis* bloqueia a fusão do lisossomo com o fagossomo, permitindo que ele prolifere de forma incontrolada no interior do macrófago. Outras bactérias evitam a destruição nos macrófagos deixando o fagossomo e entrando no citoplasma. A *L. monocytogene*s produz uma proteína formadora de poro, denominada listeriolisina O, e duas fosfolipases que degradam a membrana do fagossomo, permitindo que a bactéria escape para o citoplasma.

Bactérias intracelulares facultativas infectam células epiteliais (*Shigella* e *E. coli* enteroinvasiva), macrófagos (*M. tuberculosis*, *M. leprae*), ou ambos (*S. typhi*). O crescimento das bactérias nas células pode permitir-lhes escapar de certos mecanismos efetuadores da resposta imune (p. ex., anticorpos e complemento), e pode também facilitar a disseminação das bactérias. Um exemplo do último é a migração dos macrófagos infectados carreando o *M. tuberculosis* do pulmão para os linfonodos de drenagem e outros locais mais distantes.

Toxinas Bacterianas

Qualquer substância bacteriana que contribua para doença pode ser considerada uma toxina. As toxinas são classificadas como *endotoxinas*, as quais são componentes da célula bacteriana, e *exotoxinas*, as quais são proteínas secretadas pela bactéria.

***A endotoxina bacteriana* é um lipopolissacarídeo (LPS) na membrana externa das bactérias Gram-negativas que estimulam as respostas imunológicas do hospedeiro e os danos do hospedeiro**. O lipídio A, que ancora o LPS na membrana da célula hospedeira através de ácidos graxos de cadeia longa, tem a atividade de endotoxina do LPS. O lipídio A está ligado a uma cadeia de carboidrato de núcleo conservado, a qual está ligada a uma cadeia variável de carboidrato denominada de antígeno O. A resposta ao lipídio A é benéfica quando ela ativa a imunidade protetora de diversas formas. Ela induz a produção de citocinas e quimioatrativos (quimiocinas) importantes pelas células imunológicas e aumenta a expressão de moléculas coestimulatórias, as quais aumentam a ativação dos linfócitos T. Entretanto, altos níveis de endotoxina desempenham um papel patogênico no choque séptico, na coagulação intravascular disseminada (CID) e na síndrome da angústia respiratória adulta, principalmente através da indução de níveis excessivos de citocinas tais

como TNF, IL-1 e IL-12. O LPS se liga ao receptor de superfície celular CD14, e o complexo então liga-se ao receptor TLR4 (*Toll-like* 4), um receptor de reconhecimento padrão que ativa as células do sistema imune inato.

As *exotoxinas* são proteínas bacterianas secretadas que causam lesão celular e doença. Elas podem ser classificadas em amplas categorias através de seus sítios ou mecanismo de ação. Essas são brevemente descritas a seguir e discutidas com mais detalhes nas seções específicas sobre cada tipo de bactéria.

• *Enzimas*. As bactérias secretam uma variedade de enzimas (proteases, hialuronidases, coagulases, fibrinolisinas) que atuam em seus respectivos substratos *in vitro*, porém o papel de somente poucas dessas nas doenças é compreendido. Por exemplo, toxinas esfoliativas produzidas por *S. aureus* causam a síndrome da pele escaldada estafilocócica pela degradação das proteínas que mantêm os queratinócitos juntos, fazendo com que a epiderme se destaque da pele.

• *Toxinas que alteram a sinalização intracelular ou vias regulatórias*. A maioria dessas toxinas possui uma subunidade ativa (A) com atividade enzimática e uma subunidade ligante (B) que se une aos receptores na superfície celular e libera a subunidade A para dentro do citoplasma celular. Os efeitos dessas toxinas são diversos e dependem da especificidade de ligação do domínio B e das vias celulares afetadas pelo domínio A. As toxinas A-B são produzidas por muitas bactérias, incluindo *Bacillus anthracis, V. cholerae*, e algumas cepas de *E. coli*.

• As *neurotoxinas* produzidas por *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani* inibem a liberação de neurotransmissores, resultando em paralisia. Essas toxinas não matam os neurônios; em vez disso, os domínios A interagem especificamente com proteínas envolvidas na secreção de neurotransmissores na junção sináptica. Tanto o tétano como o botulismo podem resultar na morte por insuficiência respiratória devido à paralisia dos músculos torácicos e do diafragma.

• Os *superantígenos* são toxinas bacterianas que estimulam um número muito grande de linfócitos T através da ligação a porções conservadas do receptor da célula T, levando a uma proliferação maciça de linfócitos T e à liberação de citocina. Os altos níveis de citocinas podem levar a extravasamento capilar e choque. Os superantígenos produzidos por *S. aureus* e *S. pyogenes* causam a síndrome do choque tóxico (SCT).

Conceitos-chave

Como os Microrganismos Causam Doenças

■ Doenças causadas por micróbios envolvem a interação entre fatores de virulência microbiana e a resposta do hospedeiro.

■ Os agentes infecciosos causam a morte ou a disfunção interagindo diretamente com a célula.

■ A lesão pode ser devido à liberação local ou sistêmica de produtos microbianos, incluindo endotoxinas (LPS), exotoxinas ou superantígenos.

■ Os patógenos podem induzir respostas imunes que causam dano tecidual. A ausência de uma resposta imune pode reduzir os danos induzidos por algumas infecções; ao contrário, o comprometimento imunológico pode permitir a expansão descontrolada dos agentes oportunistas ou dos micróbios que podem causar lesão diretamente.

Infecções Sexualmente Transmissíveis

Uma variedade de organismos pode ser transmitida através do contato sexual (Tabela 8-3). Grupos que estão em maior risco para as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) incluem adolescentes, homens que têm relação sexual com homens e pessoas que utilizam drogas ilegais parenteralmente. Enquanto o aumento do risco entre esses grupos se deve parcialmente às práticas sexuais não seguras, o acesso limitado aos cuidados de saúde é frequentemente um fator contributivo. A presença de uma IST em crianças, a menos que tenha sido adquirida durante o parto, fortemente sugere abuso sexual.

Tabela 8-3

Classificação das Doenças Sexualmente Transmissíveis Importantes

Patógenos	Doença ou Síndrome e População Principalmente Afetada		
	Homens	Mulheres	Ambos
Vírus			
Vírus herpes simples			Herpes primário e recorrente, herpes neonatal
Vírus da hepatite B			Hepatite
Papilomavírus humano	Câncer do pênis (alguns casos)	Displasia e câncer cervical, câncer vulvar	Condiloma acuminado
Vírus da imunodeficiência humana			Síndrome da imunodeficiência adquirida
Clamídias			
Chlamydia trachomatis	Uretrite, epididimite, proctite	Síndrome uretral, cervicite, bartolinite, salpingite e sequelas	Linfogranuloma venéreo
Micoplasmas			
Ureaplasma urealyticum	Uretrite		
Bactérias			
Neisseria gonorrhoeae	Epididimite, prostatite, estenose uretral	Cervicite, endometrite, bartolinite, salpingite e sequelas (infertilidade, gravidez ectópica, salpingite recorrente)	Uretrite, proctite, faringite, infecção gonocócica disseminada
Treponema pallidum			Sífilis
Haemophilus ducreyi			Cancroide
Klebsiella granulomatis			Granuloma inguinal (donovanose)
Protozoários			
Trichomonas vaginalis	Uretrite, balanite	Vaginite	

Alguns patógenos, como *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, são quase sempre disseminados por relação sexual, enquanto outros, como as espécies de *Shigella* e *E. histolytica*, são tipicamente espalhados por outros meios, e também, ocasionalmente, são transmitidos por sexo anal-oral. Para reduzir a dispersão das ISTs, espera-se que essas infecções sejam relatadas às autoridades de saúde pública, de forma que as pessoas que tiveram contato íntimo com o indivíduo infectado possam ser testadas e tratadas.

Apesar de os vários patógenos que causam IST diferirem de muitas maneiras, algumas características gerais devem ser notadas.

- *As ISTs podem se estabelecidas e disseminadas a partir da uretra, vagina, cérvice uterina, reto ou orofaringe*. Os organismos que causam as ISTs dependem do contato direto para serem transmitidos de pessoa para pessoa, porque esses patógenos não sobrevivem no ambiente. A transmissão de ISTs frequentemente ocorre a partir de pessoas assintomáticas que não sabem que possuem a infecção.
- *A infecção com um organismo associado à IST aumenta o risco de ISTs adicionais*. Isso se deve principalmente porque os fatores de risco são os mesmos para todas as ISTs. Além disso, a lesão epitelial causada por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* pode elevar a chance de coinfecção com o outro, assim como o risco de infecção pelo HIV se houver exposição concomitante.
- *Os micróbios que causam IST podem ser disseminados de uma mulher grávida para o feto e causar dano severo ao feto ou à criança*. A *C. trachomatis* adquirida perinatalmente causa conjuntivite, e a infecção neonatal pelo HSV é muito mais propensa a causar doença visceral e do SNC do que uma infecção adquirida mais tarde na vida. A sífilis frequentemente causa o aborto. A infecção pelo HIV pode ser fatal em crianças infectadas com o vírus pré-natal ou perinatalmente. O diagnóstico das ISTs em mulheres grávidas é crítico, porque a transmissão intrauterina ou neonatal das ISTs pode frequentemente ser prevenida por meio do tratamento da mãe ou do recém-nascido. O tratamento antirretroviral de mulheres grávidas com infecção pelo HIV e de seus recém-nascidos pode reduzir a transmissão do HIV para a prole de 25% para menos de 2%.

A sífilis é discutida mais tarde neste capítulo, e outras ISTs são descritas nos Capítulos 21 e 22.

Tipos de Respostas Inflamatórias à Infecção

Em contraste com a vasta diversidade molecular dos micróbios, os padrões morfológicos das respostas teciduais aos micróbios são limitados, assim como os mecanismos que direcionam essas respostas. Portanto, muitos patógenos produzem padrões de reação semelhantes, e poucas características são únicas ou patognomônicas de um microrganismo em particular. Além disso, algumas vezes a natureza da interação entre o microrganismo e o hospedeiro determina os aspectos histológicos da resposta inflamatória. Portanto, bactérias piogênicas, as quais normalmente evocam respostas leucocitárias vigorosas, podem causar rápida necrose tecidual com pouca exsudação leucocitária em um hospedeiro profundamente neutropênico. Similarmente, em um paciente normal, o *M. tuberculosis* causa granulomas bem formados, com poucas micobactérias presentes, enquanto em um paciente com AIDS a mesma micobactéria se multiplica profusamente nos macrófagos, os quais falham em agruparem-se em granulomas, que se encontram resumidos na Tabela 8-4 e são descritos a seguir.

Tabela 8-4

Variações nas Respostas Inflamatórias à Infecção

Tipo de Resposta	Patogênese	Exemplos
Infecção supurativa (purulenta)	Aumento da permeabilidade vascular Infiltração de leucócitos (neutrófilos) Quimioatrativos da bactéria	Pneumonia estafilocócica
	Formação de “pus”	Abscessos teciduais
Inflamação mononuclear e granulomatosa	Infiltrados de células mononucleares (monócitos, macrófagos, células plasmáticas, linfócitos)	Sífilis
	Resposta imune mediada por células aos patógenos (“antígenos persistentes”)	Tuberculose
	Formação de granuloma	
Reações citopático-citoproliferativas	Transformação viral das células	Papilomavírus humano Herpesvírus
	Necrose ou proliferação (incluindo multinucleação)	
	Ligadas a neoplasia	
Necrose tecidual	Destruição mediada por toxina ou lise	*Clostridium perfringens*
	Falta de células inflamatórias	Hepatite B
	Processos rapidamente progressivos	
Inflamação crônica/cicatrizes	Lesão repetitiva leva à fibrose	Hepatite crônica (cirrose)
	Perda do parênquima normal	
Sem reação	Comprometimento imune severo	*Mycobacterium avium* em AIDS não tratada (deficiência de células T)
		Mucormicose em pacientes com transplante de medula óssea (neutropenia)

Existem cinco padrões histológicos principais de reação tecidual nas infecções.

Inflamação Supurativa (Purulenta)

Esse padrão é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular e infiltração leucocitária, predominantemente de neutrófilos (Fig. 8-4). Os neutrófilos são atraídos para o local da infecção pela liberação de quimioatrativos das bactérias “piogênicas” (formadoras de pus), que evocam essa resposta, na maioria cocos Gram-positivos extracelulares e bastonetes Gram-negativos. Massas de neutrófilos morrendo e mortos e a necrose liquefativa do tecido formam o pus. Os tamanhos das lesões purulentas variam de diminutos microabscessos, formados em múltiplos órgãos durante a sepse bacteriana secundária à colonização da valva cardíaca, ao envolvimento difuso dos lobos inteiros do pulmão na pneumonia. Quão destrutivas são as lesões depende de suas localizações e do organismo envolvido. Por exemplo, os pneumococos usualmente poupam as paredes alveolares e causam pneumonia lobar, a qual se resolve completamente, enquanto as espécies de estafilococos e *Klebsiella* destroem as paredes alveolares e formam abscessos, que se curam com a formação de cicatriz. A faringite bacteriana se resolve sem sequelas, enquanto a inflamação bacteriana aguda não tratada de uma articulação pode destruí-la em poucos dias.

FIGURA 8-4 Infecção supurativa (purulenta). Pneumonia pneumocócica com infiltrado neutrofílico extenso.

Inflamação Mononuclear e Granulomatosa

Infiltrados intersticiais, difusos, predominantemente mononucleares, são uma característica comum de todos os processos inflamatórios crônicos, mas quando eles se desenvolvem agudamente, com frequência são uma resposta a vírus, bactérias intracelulares ou parasitas intracelulares. Além disso, espiroquetas e helmintos provocam respostas inflamatórias crônicas. Qual célula mononuclear predomina na lesão inflamatória depende da resposta imune do hospedeiro ao organismo. Por exemplo, os plasmócitos são abundantes nas lesões primárias e secundárias da sífilis (Fig. 8-5), enquanto os linfócitos predominam na infecção pelo HBV ou nas infecções virais do cérebro. A presença desses linfócitos reflete as respostas imunológicas mediadas por células contra o patógeno ou as células infectadas pelo patógeno. No outro extremo, os macrófagos podem se tornar cheios de organismos, como ocorre nas infecções por *M. avium-intracellulare* em pacientes com AIDS que não podem montar uma resposta imunológica eficaz contra os organismos. A *inflamação granulomatosa* é uma forma distinta de inflamação mononuclear, usualmente evocada por agentes infecciosos que resistem à erradicação e são capazes de estimular forte imunidade mediada por células T (p. ex., *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, ovos de esquistossomo). A inflamação granulomatosa é caracterizada pelo acumulação e agregação de macrófagos ativados, denominados células "epitelioides," alguns dos quais podem se fundir para formar células gigantes. Os granulomas podem conter uma área central de necrose caseosa (veja o Cap. 3 e "Tuberculose", neste capítulo).

FIGURA 8-5 Sífilis secundária na derme com infiltrado linfoplasmocitário perivascular e proliferação endotelial.

Reação Citopático-citoproliferativa

Essas reações são normalmente produzidas por vírus. As lesões são caracterizadas por necrose celular ou proliferação celular, usualmente com esparsas células inflamatórias. Alguns vírus são replicados no interior de células e formam agregados virais, que são visíveis como corpos de inclusão (p. ex., herpesvírus ou adenovírus) ou induzem as células a se fundir e formar células multinucleadas denominadas policarions (p. ex., vírus do sarampo ou herpesvírus). O dano celular focal na pele pode causar o desprendimento de células epiteliais, formando bolhas (Fig. 8-6). Alguns vírus podem causar proliferação das células epiteliais (p. ex., verrugas venéreas causadas pelo HPV ou as pápulas umbilicadas do moluco contagioso causadas pelo poxvírus). Finalmente, os vírus podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias malignas (Cap. 7).

FIGURA 8-6 Bolha na mucosa por infecção por herpesvírus. Veja a Figura 8-9 sobre inclusões virais.

Necrose Tecidual

O *Clostridium perfringens* e outros organismos, como o *C. diphtheriae*, que secretam toxinas poderosas causam uma necrose tão rápida e severa (necrose gangrenosa) que o dano tecidual é o aspecto dominante. O parasita *E. histolytica* causa úlceras colônicas e abscessos hepáticos caracterizados por destruição tecidual extensa com necrose liquefativa e um pequeno infiltrado inflamatório. Alguns vírus podem causar necrose difusa e severa das células hospedeiras associada com inflamação, como exemplificado pela destruição total dos lobos temporais do cérebro pelo herpesvírus ou do fígado pelo HBV.

Inflamação Crônica e Cicatrização

Muitas infecções induzem a inflamação crônica, a qual pode levar tanto à cura completa quanto à formação de extensa cicatriz. Por exemplo, a infecção crônica pelo HBV pode causar cirrose do fígado, na qual densos septos fibrosos circundam nódulos de hepatócitos em regeneração com perda completa da arquitetura normal do fígado e consequentes mudanças no fluxo sanguíneo. Algumas vezes, a resposta cicatricial exuberante é a principal causa de disfunção (p. ex., a fibrose em "haste de cachimbo" do fígado ou a fibrose da parede da bexiga, causadas pelos ovos do esquistossoma [Fig. 8-7], ou a pericardite fibrosa constritiva na tuberculose).

FIGURA 8-7 Infecção por *Schistosoma haematobium* na bexiga com numerosos ovos calcificados e extensa cicatriz.

Esses padrões de reação tecidual são diretrizes úteis para se analisar os aspectos microscópicos dos processos infecciosos, mas eles raramente aparecem na forma pura, porque diferentes tipos de reações do hospedeiro frequentemente ocorrem ao mesmo tempo. Por exemplo, o pulmão de um paciente com AIDS pode estar infectado com CMV, o qual causa alterações citolíticas, e ao mesmo tempo por *Pneumocystis*, o qual causa inflamação intersticial. Padrões semelhantes de inflamação também podem ser vistos nas respostas teciduais a agentes físicos ou químicos e nas doenças inflamatórias de causa desconhecida (Cap. 3).

Técnicas Especiais para o Diagnóstico dos Agentes Infecciosos

Os padrões-ouro para o diagnóstico das infecções são a cultura, a identificação bioquímica ou sorológica, e, em alguns casos, o diagnóstico molecular, dependendo do organismo em questão. Alguns agentes infecciosos ou seus produtos podem ser diretamente observados em cortes teciduais corados pelo método da hematoxilina e eosina (p. ex., os corpos de inclusão formados pelo CMV e o vírus herpes simples [HSV]; agregados bacterianos, os quais usualmente se coram em azul; *Candida* e *Mucor*, entre os fungos; a maioria dos protozoários; e todos os helmintos). Entretanto, muitos agentes infecciosos são mais bem visualizados por colorações especiais, as quais identificam os organismos com base nas características particulares de sua parede celular ou cápsula — colorações de Gram, acidorresistente, prata, mucicarmim e Giemsa — ou por coloração com anticorpos específicos (Tabela 8-5). Sem considerar a técnica de coloração, os organismos são tipicamente mais facilmente identificados no bordo de uma lesão avançada, em vez de no seu centro, particularmente se houver necrose. Infecções agudas podem ser diagnosticadas sorologicamente pela detecção de anticorpos específicos para o patógeno no soro. A presença de anticorpos IgM específicos logo após o início dos sintomas é frequentemente diagnóstica. Alternativamente, títulos de anticorpos específicos podem ser mensurados durante o início da infecção aguda, e novamente 4 a 6 semanas mais tarde durante o período convalescente; uma elevação de quatro vezes no título é usualmente considerada diagnóstica.

Tabela 8-5

Técnicas Especiais para Diagnóstico de Agentes Infecciosos

Técnicas	Agentes Infecciosos
Coloração de Gram	A maioria das bactérias
Coloração acidorresistente	Micobactérias, nocárdias (modificada)
Impregnações pela prata	Fungos, legionelas, *Pneumocystis*
Ácido periódico de Schiff	Fungos, amebas
Mucicarmim	Criptococos
Giemsa	*Campylobacter*, leishmânias, parasitas da malária
Coloração de anticorpos	Todas as classes
Cultura	Todas as classes
Sondas de DNA	Todas as classes

Ensaios de amplificação do ácido nucleico, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a amplificação mediada por transcrição, estão sendo cada vez mais utilizados para identificação rápida dos micróbios. Esses ensaios diagnósticos moleculares tornaram-se rotina para o diagnóstico de gonorreia, infecções por clamídias, tuberculose e encefalite por herpes. Em alguns casos, os ensaios moleculares são muito mais sensíveis do que os testes convencionais. O teste de PCR do líquido cefalorraquidiano (LCR) para a encefalite por herpesvírus (HSV) tem uma sensibilidade de cerca de 80%, enquanto a cultura viral de LCR tem uma sensibilidade de menos de 10%. De forma semelhante, testes de ácido nucleico para *Chlamydia* genital detectam 10% a 30% mais infecções do que a cultura convencional para *Chlamydia*. Em outros casos, tais como a gonorreia, a sensibilidade do teste de ácido nucleico é semelhante à da cultura. Em pessoas infectadas com o HIV, a quantificação do RNA do HIV é um importante guia para o gerenciamento da terapia antirretroviral. O tratamento das infecções por HBV e HCV é semelhantemente guiado pela quantificação ou tipagem viral baseada no ácido nucleico para predizer a resistência aos fármacos antirretrovirais. A espectroscopia de massa é outra técnica que identifica os componentes específicos de um agente infeccioso pelo tamanho e distribuição de carga e pode permitir a rápida identificação de bactérias cultivadas.

Isso conclui a nossa discussão dos princípios gerais da patogenia e da patologia das doenças infecciosas. Passamos agora para as infecções específicas causadas por vírus, bactérias, fungos e parasitas, focando os seus *mecanismos patogênicos* e as *alterações patológicas*, em vez dos detalhes dos aspectos clínicos, os quais estão disponíveis nos livros-textos de clínica. As infecções que tipicamente envolvem um órgão específico são discutidas em outros capítulos.

Infecções Virais

Os vírus são a causa de muitas infecções agudas e crônicas clinicamente importantes, que podem afetar praticamente qualquer sistema de órgãos (Tabela 8-6).

Tabela 8-6

Vírus Humanos e Doenças Virais Selecionados

Sistema de Órgãos	Espécie	Doença
Respiratório	Adenovírus	Infecções dos tratos respiratórios superior e inferior, conjuntivite, diarreia
	Rinovírus	Infecção do trato respiratório superior
	Vírus da influenza A, B	Gripe
	Vírus sincicial respiratório	Bronquiolite, pneumonia
Digestivo	Vírus da caxumba	Caxumba, pancreatite, orquite
	Rotavírus	Gastroenterite infantil
	Norovírus	Gastroenterite
	Vírus da hepatite A	Hepatite viral aguda
	Vírus da hepatite B	Hepatite aguda ou crônica
	Vírus da hepatite D	Com HBV, hepatite aguda ou crônica
	Vírus da hepatite C	Hepatite aguda ou crônica
	Vírus da hepatite E	Hepatite transmitida entericamente
Sistêmico com erupções cutâneas	Vírus do sarampo	Sarampo
	Vírus da rubéola	Rubéola
	Vírus varicela-zóster	Catapora, herpes-zóster
	Herpesvírus simples 1	Herpes oral
	Herpesvírus simples 2	Herpes genital
Sistêmico com doenças hematopoiéticas	Citomegalovírus	Doença de inclusão citomegálica
	Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa
	HIV-1 e HIV-2	AIDS
Arbovírus e febres hemorrágicas	Vírus da dengue 1-4	Febre hemorrágica da dengue
	Vírus da febre amarela	Febre amarela
Verrugas cutâneas/genitais	Papilomavírus	Condiloma; carcinoma cervical
Sistema nervoso central	Poliovírus	Poliomielite
	Vírus JC	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (oportunista)

Infecções Agudas (Transitórias)

Os vírus que causam infecções transitórias são estruturalmente heterogêneos, mas todos induzem uma resposta imune efetiva que elimina os patógenos, limitando as durações das infecções. No entanto, vírus específicos exibem diversidade genética em graus amplamente diferentes, uma variável que tem um impacto importante na suscetibilidade do hospedeiro à reinfecção pelos vírus do mesmo tipo. O vírus da caxumba, por exemplo, possui somente um subtipo genético e infecta pessoas apenas uma vez, enquanto outros vírus, tais como o vírus influenza, podem infectar repetidamente o mesmo indivíduo devido a novas variantes genéticas que surgem periodicamente na natureza. A imunidade a alguns vírus diminui com o tempo, e isso também pode permitir que o mesmo vírus infecte repetidamente o hospedeiro (p. ex., vírus sincicial respiratório).

Sarampo

O sarampo é uma infecção viral aguda que afeta múltiplos órgãos e provoca uma grande variedade de doenças, desde infecções leves, autolimitadas, a manifestações sistêmicas graves. O vírus do sarampo é uma das principais causas de morte e doença evitáveis pela vacinação no mundo todo. Mais de 20 milhões de pessoas adquirem sarampo a cada ano. Em 2010, o sarampo foi responsável por cerca de 139.000 mortes globalmente, a maioria de crianças em países em desenvolvimento. Devido à má nutrição e à falta de acesso aos cuidados médicos, as crianças nos países em desenvolvimento são 10 a 1.000 vezes mais propensas a morrerem de sarampo do que as crianças nos países desenvolvidos. O sarampo pode evoluir como doença grave em pessoas com defeitos na imunidade celular (p. ex., pessoas infectadas pelo HIV ou pessoas com malignidades hematológicas). Epidemias de sarampo ocorrem entre indivíduos não vacinados. Nos Estados Unidos, a incidência de sarampo tem decrescido dramaticamente desde 1963, quando uma vacina para sarampo foi licenciada, e a transmissão endêmica foi eliminada em 2000. O diagnóstico pode ser feito clinicamente, pela sorologia ou pela detecção do antígeno viral nos exsudatos nasais ou nos sedimentos urinários.

Patogenia

O vírus do sarampo é um vírus de RNA de fita simples da família dos paramixovírus, que inclui o vírus da

caxumba, o vírus sincicial respiratório, o vírus parainfluenza (uma causa de crupe) e o metapneumovírus humano. Existe apenas um sorótipo de vírus do sarampo. O vírus do sarampo é transmitido através de gotículas respiratórias. Três receptores de superfície celular foram identificados para o vírus: CD46 (uma proteína regulatória do complemento que inativa a C3 convertases), a molécula de sinalização da ativação linfocítica (SLAM, uma molécula envolvida na ativação da célula T), e a nectina 4 (proteína de junção aderente). O CD46 é expresso em todas as células nucleadas, enquanto o SLAM é expresso nas células do sistema imune, e a nectina 4 é expressa nas células epiteliais. Todos esses receptores se ligam à proteína hemaglutinina viral.

O vírus do sarampo pode ser replicado em uma variedade de tipos celulares, incluindo as células epiteliais e os leucócitos. O vírus inicialmente multiplica-se no interior do trato respiratório superior e, então, dissemina-se para o tecido linfoide local. A replicação do vírus no tecido linfático é seguida pela viremia e disseminação sistêmica para muitos tecidos, incluindo a conjuntiva, pele, trato respiratório, trato urinário, pequenos vasos sanguíneos, sistema linfático e o SNC. A maioria das crianças desenvolve imunidade mediada por células T ao vírus do sarampo, que auxilia no controle da infecção viral e produz o exantema do sarampo. Por isso, o exantema é menos frequente em pessoas com deficiências na imunidade mediada por células. Além disso, em crianças desnutridas e com cuidados médicos deficientes, o vírus do sarampo pode causar crupe, pneumonia, diarreia com enteropatia perdedora de proteína, ceratite levando à cicatrização e à cegueira, encefalite, e exantemas hemorrágicos (“sarampo preto”).

A imunidade mediada por anticorpos ao vírus do sarampo protege contra reinfecções. O sarampo também pode causar imunossupressão transitória, mas profunda, resultando em infecções bacterianas e virais secundárias, as quais são responsáveis por muito da morbidade e mortalidade relacionadas com o sarampo. Alterações de ambas as respostas imunes, inata e adaptativa, ocorrem em seguida à infecção pelo sarampo, incluindo defeitos nas funções das células dendríticas e dos linfócitos. A panencefalite esclerosante subaguda (Cap. 28) e a encefalite com corpos de inclusão do sarampo (em indivíduos imunocomprometidos) são complicações tardias raras do sarampo. A patogenia da panencefalite esclerosante subaguda não é bem entendida, mas uma variante do vírus do sarampo com replicação defectiva pode estar envolvida nessa infecção viral persistente.

Morfologia

O exantema macular marrom-avermelhado da infecção pelo vírus do sarampo na face, tronco e extremidades proximais é produzido por vasos dilatados da pele, edema, e um infiltrado perivascular mononuclear. Lesões ulceradas da mucosa na cavidade oral, próximas à abertura dos ductos de Stensen (as **manchas patognomônicas de Koplik**), são marcadas por necrose, exsudato neutrofílico e neovascularização. Os órgãos linfoides tipicamente têm marcante hiperplasia folicular, centros germinativos grandes, e células gigantes multinucleadas, randomicamente distribuídas, denominadas de **células de Warthin-Finkeldey**, as quais têm corpos de inclusão eosinofílicos nucleares e citoplasmáticos. Estes são patognomônicos do sarampo e também são encontrados nos pulmões e no escarro (Fig. 8-8). As formas mais brandas da pneumonia no sarampo mostram a mesma infiltração de células mononucleares peribrônquica e intersticial, que é vista em outras infecções virais não letais.

FIGURA 8-8 Células gigantes do sarampo no pulmão. Observe as inclusões vítreas eosinofílicas intranucleares.

Caxumba

A caxumba é uma infecção viral sistêmica aguda usualmente associada com dor e inchaço das glândulas salivares. Como o vírus do sarampo, o vírus da caxumba é um membro da família dos paramixovírus. O vírus da caxumba possui dois tipos de glicoproteínas de superfície, uma com atividades de hemaglutinina e neuraminidase, e a outra com atividades de fusão celular e citolítica. O vírus da caxumba penetra no trato respiratório superior através da inalação de gotículas respiratórias, dissemina-se para os linfonodos de drenagem, onde ele é replicado nos linfócitos (preferencialmente em células T ativadas) e, então, dissemina-se através do sangue para as glândulas salivares e outras glândulas. O vírus da caxumba infecta as células epiteliais ductais das glândulas salivares, resultando na descamação das células envolvidas, edema, e na inflamação que leva à dor e ao inchaço clássicos das glândulas salivares. O vírus da caxumba também pode se espalhar para outros locais, incluindo o SNC, testículos, ovários e pâncreas. A meningite asséptica é a complicação mais comum extraglândula salivar na infecção pelo vírus da caxumba, ocorrendo em até 15% dos casos. A vacina contra a caxumba reduziu em 99% a incidência da doença nos Estados Unidos. O diagnóstico é em geral feito clinicamente, porém a sorologia, a cultura viral ou os exames por PCR podem ser utilizados para o diagnóstico definitivo.

Morfologia

A **parotidite por caxumba** é bilateral em 70% dos casos. As glândulas afetadas são aumentadas, apresentam uma consistência ecida, são úmidas, brilhantes e marrom-avermelhadas nos cortes transversais. Ao exame microscópico, o interstício da glândula é edematoso e difusamente infiltrado por macrófagos, linfócitos e plasmócitos, que comprimem os ácinos e os ductos. Neutrófilos e resíduos necróticos podem preencher a luz ductal e causar dano focal no epitélio de revestimento.

Na **orquite por caxumba**, o inchaço testicular pode ser marcante e causado por edema, infiltração de células mononucleares e hemorragias focais. Porque o testículo está firmemente contido pela túnica albugínea, o edema do parênquima pode comprometer o suprimento sanguíneo e causar áreas de infarto. O dano testicular pode

levar à formação de cicatrizes, atrofia, e, se for grave, à esterilidade.
Infecção e danos das células acinares no **pâncreas** podem liberar enzimas digestivas, causando necrose parenquimatosa, necrose gordurosa e inflamação rica em neutrófilos. A **encefalite por caxumba** causa desmielinização perivenosa e um manguito mononuclear perivascular.

Infecção por Poliovírus

O poliovírus causa uma infecção viral sistêmica aguda, levando a uma ampla gama de manifestações, desde infecções leves, autolimitadas, até a paralisia dos músculos dos membros e dos músculos respiratórios. O poliovírus é um vírus RNA, esférico, não encapsulado, do gênero enterovírus. Outros enterovírus causam diarreia na infância, assim como exantemas (coxsackievírus A), conjuntivite (enterovírus 70), meningite viral (coxsackievírus e echovírus), e miopericardite (coxsackievírus B). Existem três sorótipos de poliovírus, cada um dos quais é incluído na vacina (morta) Salk fixada com formalina e na vacina atenuada (viva) Sabin oral. Essas vacinas quase erradicaram a pólio, porque o poliovírus infecta somente humanos, mostra variação genética limitada e é neutralizado efetivamente por anticorpos gerados pela imunização. No entanto, esse flagelo persiste em partes do mundo em desenvolvimento, particularmente nas áreas de instabilidade política e em guerra. De acordo com os dados globais de vigilância da pólio, em 2013, um total de 328 casos de pólio foi notificado no Afeganistão, Camarões, Etiópia, Quênia, Nigéria, Paquistão, Somália e na Síria.
O poliovírus, como outros enterovírus, é transmitido pela via fecal-oral. O vírus infecta as células humanas através da ligação à CD155, uma molécula de adesão epitelial. O vírus é ingerido e replicado na mucosa da faringe e do intestino, incluindo as amígdalas e placas de Peyer no íleo. O poliovírus então é disseminado através dos vasos linfáticos para os linfonodos e, finalmente, para o sangue, produzindo viremia e febre transitórias. Apesar de a maioria das infecções por poliovírus ser assintomática, em cerca de uma em cada 100 pessoas infectadas o poliovírus invade o SNC e é replicado nos neurônios motores da medula espinal (poliomielite espinal) ou no tronco cerebral (poliomielite bulbar). Anticorpos antivirais controlam a doença na maioria dos casos; não se sabe porque eles falham em conter o vírus em alguns indivíduos. A disseminação viral para o sistema nervoso pode se dar através do sangue ou por transporte retrógrado do vírus ao longo dos axônios dos neurônios motores. Casos raros de poliomielite que ocorrem após vacinação são causados por mutações dos vírus atenuados para as formas selvagens. O diagnóstico pode ser feito por cultura viral ou através de PCR das secreções da garganta ou das fezes, ou por sorologia. Os aspectos neurológicos e a neuropatologia da infecção pelo poliovírus são descritos no Capítulo 28.

Vírus do Oeste do Nilo

A virose do Oeste do Nilo é uma infecção viral sistêmica aguda, que evolui como uma infecção leve, autolimitada, ou uma doença neuroinvasiva, associada com sequelas neurológicas em longo prazo. O vírus do Oeste do Nilo é um arbovírus (transmitido por artrópodes) do grupo dos flavivírus, o qual também inclui os vírus que causam a dengue e a febre amarela. O vírus do Oeste do Nilo possui uma ampla distribuição geográfica no Velho Mundo, incluindo África, no Oriente Médio, Europa, sudeste da Ásia, e a Austrália. Foi primeiramente detectado nos Estados Unidos em 1999 durante um surto na cidade de Nova Iorque, e desde então tem se disseminado pelos Estados Unidos. No ano de 2013, pelo menos um caso foi notificado em 44 estados. O vírus do Oeste do Nilo é transmitido por mosquitos para aves e mamíferos. As aves infectadas desenvolvem viremia prolongada e são os principais reservatórios do vírus. Os humanos são hospedeiros incidentais. A maioria dos pacientes afetados adquire a infecção através de uma picada de mosquito; menos comumente, a transmissão de humano para humano ocorre pela transfusão de sangue, transplante de órgãos, amamentação ou disseminação transplacentária.
Após a inoculação por um mosquito, o vírus do Oeste do Nilo replica-se nas células dendríticas da pele, as quais, então, migram para os linfonodos. Nestes, os vírus são replicados mais ainda, entram na corrente sanguínea, e, em alguns indivíduos, atravessam a barreira hematoencefálica. No SNC, o vírus infecta os neurônios. As quimiocinas têm papéis críticos no recrutamento de leucócitos para o SNC, onde eles auxiliam na eliminação viral. O receptor de quimiocina CCR5 contribui para a resistência à infecção neuroinvasiva, portanto as mutações em ambas as cópias do gene CCR5, que levam à perda de função, estão associadas com um aumento na taxa de infecção sintomática. Lembre-se de que na infecção pelo HIV o papel deste receptor é o oposto — a perda de função do CCR5 é protetora, porque o HIV utiliza o receptor para infectar as células T do hospedeiro

(Cap. 6).

A infecção pelo vírus do Oeste do Nilo é usualmente assintomática, mas em 20% dos indivíduos infectados ela se manifesta com febre, cefaleia, mialgia, fadiga, anorexia e náusea. Um exantema maculopapular é visto em aproximadamente metade dos casos. Complicações do SNC (meningite, encefalite, meningoencefalite) ocorrem em cerca de uma em cada 150 infecções clinicamente aparentes. A meningoencefalite tem uma mortalidade de cerca de 10% e resulta em prejuízos neurológicos e cognitivos em longo prazo em muitos sobreviventes. Inflamação crônica perivascular e leptomeníngea, nódulos microgliais (Cap. 28), e neuronofagia envolvendo predominantemente os lóbulos temporais e o tronco cerebral já foram observados em pacientes que morreram de infecção pelo vírus do Oeste do Nilo. Pessoas imunossuprimidas e adultos mais velhos parecem estar em maior risco de doença grave. Complicações raras incluem hepatite, miocardite e pancreatite. O diagnóstico é usualmente feito por sorologia, mas a cultura viral e testes baseados na PCR também são utilizados.

Febre Hemorrágica Viral

A febre hemorrágica viral (FHV) é uma síndrome multissistêmica grave, com risco de morte, na qual há dano e desregulação vasculares, que levam ao choque. A FHV é causada por vírus RNA envelopados pertencentes a quatro famílias diferentes: Arenaviridae, Filoviridae, Bunyaviridae e Flaviviridae. Esses vírus podem levar a variadas doenças, desde uma doença aguda, branda, caracterizada por febre, cefaleia, mialgia, exantema, neutropenia e trombocitopenia, à doença grave com risco de morte, na qual há súbita deterioração hemodinâmica e choque. Todos esses vírus passam através de um hospedeiro animal ou inseto durante os seus ciclos de vida e, portanto, as infecções estão restritas às áreas onde os seus hospedeiros residem. Os seres humanos são hospedeiros incidentais que são infectados quando entram em contato com hospedeiros infectados (tipicamente roedores) ou insetos vetores (mosquitos e carrapatos). Alguns vírus que causam febre hemorrágica (Ebola, Marburg, Lassa) também podem ser disseminados de pessoa a pessoa.

A patogenia da infecção e suas complicações variam entre os diferentes vírus, mas existem alguns aspectos comuns. Dano aos vasos sanguíneos é frequentemente proeminente. Pode ser causado pela infecção direta e por dano às células endoteliais, ou pela infecção de macrófagos e células dendríticas, que levam à produção de citocinas inflamatórias. Pode haver manifestações hemorrágicas, incluindo petéquias, causadas por uma combinação de trombocitopenia ou disfunção plaquetária, lesão endotelial, coagulação intravascular disseminada induzida por citocina e deficiência de fatores de coagulação devido à lesão hepática. As hemorragias podem ser proeminentes em algumas infecções (p. ex., febre do Congo-Crimeia), mas raramente são fatais. A necrose dos tecidos secundária às lesões vasculares e hemorragias pode ser vista e varia de leve e focal a maciça, porém a resposta inflamatória concomitante geralmente é mínima.

Infecções Latentes (Infecções por Herpesvírus)

A latência é definida como a persistência de genomas virais nas células que não produzem o vírus infeccioso. A disseminação da infecção e a lesão tecidual resultam da reativação do vírus latente. Os vírus que mais frequentemente estabelecem infecções latentes nos seres humanos são os *herpesvírus*. Estes são grandes vírus encapsulados, com genoma de DNA de fita dupla que codifica aproximadamente 70 proteínas. Os herpesvírus causam infecção aguda, seguida de infecção latente, na qual o vírus persiste em uma forma não infecciosa, com reativação periódica e eliminação de vírus infeccioso.

Existem oito tipos de herpesvírus humanos, que pertencem a três subgrupos, definidos pelo tipo celular mais frequentemente infectado e o local de latência: vírus do grupo α, incluindo HSV-1, HSV-2 e VZV, os quais infectam células epiteliais e produzem infecções latentes nos neurônios; vírus do grupo β linfotrópico, incluindo CMV, herpesvírus humano-6 (o qual causa o exantema súbito, também conhecido como *roseola infantum* e sexta moléstia, um exantema benigno em crianças), e o herpesvírus humano-7 (um vírus sem associação com doença conhecida), o qual infecta e produz infecção latente em uma variedade de tipos celulares; e os vírus do grupo γ, EBV e KSHV/HHV-8, a causa do sarcoma de Kaposi, os quais produzem infecção latente principalmente nas células linfoides. Além disso, o herpesvírus dos símios (vírus B de macaco) é um vírus de macacos do Velho Mundo, que se assemelha ao HSV-1 e pode causar doença neurológica fatal em manipuladores de animais, usualmente resultante de uma mordida de animal.

Herpesvírus Simples

HSV-1 e HSV-2 diferem sorologicamente, porém são geneticamente intimamente relacionados e causam um conjunto semelhante de infecções primárias e recorrentes. Ambos os vírus são replicados na pele e nas membranas mucosas no sítio de entrada dos vírus (normalmente a orofaringe ou genitais), onde eles produzem vírions infecciosos e causam lesões vesiculares da epiderme. Os vírus são disseminados para os neurônios sensoriais, que inervam estes locais primários de replicação. Os nucleocapsídeos virais são transportados ao longo dos axônios para os corpos celulares neuronais, onde os vírus estabelecem infecções latentes. Em hospedeiros imunocompetentes, a infecção primária pelo HSV se resolve em poucas semanas, apesar de o vírus permanecer latente nas células nervosas. Durante a latência, o DNA viral permanece no interior do núcleo do neurônio, e somente os produtos da transcrição do RNA viral associados à latência (LAT) são sintetizados. Nenhuma proteína viral parece ser produzida durante a latência. Os LATs podem contribuir para a latência conferindo resistência à apoptose, silenciando a expressão do gene lítico, através da formação de heterocromatina, e servindo como precursores de microRNAs, que regulam de forma decrescente a expressão de genes líticos críticos do HSV. A reativação do HSV-1 e do HSV-2 pode ocorrer repetidamente com ou sem sintomas, e resulta na disseminação do vírus dos neurônios para a pele ou membranas mucosas. A reativação pode ocorrer na presença de imunidade do hospedeiro, pois os herpesvírus desenvolveram formas de evitar o reconhecimento imune. Por exemplo, os HSVs podem evadir os CTLs antivirais através da inibição da via de reconhecimento pelo MHC classe I, e eludem as defesas imunes humorais por meio da produção de receptores para o domínio Fc da imunoglobulina e por inibidores do complemento.

Além de causar lesões cutâneas, o HSV-1 é a principal causa infecciosa de cegueira corneal nos Estados Unidos. Acredita-se que a doença epitelial da córnea seja devido ao dano viral direto, enquanto a doença estromal da córnea parece ser imunomediada. O HSV-1 também é a causa principal de encefalite esporádica fatal nos Estados Unidos. Quando a infecção é disseminada para o cérebro, ela usualmente envolve os lobos temporais e os giros orbitais dos lobos frontais. As mutações herdadas no TLR3 ou nos componentes da sua via de sinalização aumentam o risco de encefalite por HSV. Além disso, os neonatos e os indivíduos com comprometimento da imunidade celular (p. ex., secundária à infecção pelo HIV ou quimioterapia) podem sofrer infecções disseminadas pelos herpesvírus. A infecção pelo HSV-2 aumenta o risco de transmissão do HIV em quatro vezes e aumenta o risco de aquisição do HIV em duas a três vezes.

Morfologia

As células infectadas pelo HSV contêm **inclusões intranucleares** (Cowdry tipo A) grandes, róseas a arroxeadas, que consistem em proteínas da replicação viral e de vírions em vários estágios de montagem, que empurram a cromatina da célula hospedeiria para as margens do núcleo (Fig. 8-9). Devido à fusão celular, os HSVs também produzem sincícios multinucleados contendo inclusões.

FIGURA 8-9 Uma bolha na infecção por herpesvírus mostrando corpos de inclusão virais intranucleares vítreos.

HSV-1 e HSV-2 causam lesões que variam de erupções vesiculares e gengivoestomatites autolimitantes, a infecções viscerais disseminadas e encefalite com risco de morte. As **erupções vesiculares (*fever blisters, cold sores*)** ocorrem preferencialmente na pele facial ao redor dos orifícios mucosos (lábios, nariz), com distribuição frequentemente bilateral e independente dos dermátomos da pele. As vesículas intraepiteliais (*blisters*), as quais são formadas pelo edema intracelular e degeneração balonizante das células epidérmicas, frequentemente se rompem e formam crostas, porém algumas podem resultar em ulcerações superficiais.

A **gengivoestomatite**, usualmente encontrada em crianças, é causada pelo HSV-1. Trata-se de uma erupção vesicular que se estende da língua para a retrofaringe causando linfadenopatia cervical. Lesões eritematosas e tumefeitas pelo HSV dos dedos e palmas (paroníquia herpética) ocorrem em crianças pequenas e, ocasionalmente, em trabalhadores da área de saúde.

O **herpes genital** é causado com mais frequência pelo HSV-2 do que pelo HSV-1. Ele é caracterizado por vesículas nas membranas mucosas genitais, assim como na genitália externa, que são rapidamente convertidas em ulcerações superficiais, margeadas por um infiltrado inflamatório (Cap. 22). O herpesvírus (usualmente HSV-2) pode ser transmitido para os neonatos através do canal do parto de mães infectadas. Embora a infecção pelo HSV-2 no neonato possa ser branda, é mais comumente fulminante, com linfadenopatia generalizada, esplenomegalia, e focos necróticos por todo o pulmão, fígado, suprarrenais e SNC.

Duas formas de **lesões da córnea** são causadas pelo HSV (Cap. 29). A **ceratite epitelial herpética** mostra citólise típica do epitélio superficial induzida por vírus. Em contraste, a **ceratite estromal herpética** é caracterizada por infiltrados de células mononucleares ao redor dos queratinócitos e das células endoteliais, levando a neovascularização, cicatrizes, opacificação da córnea e cegueira final. Aqui, o dano é causado por uma reação imunológica à infecção pelo HSV, em vez dos efeitos citopáticos do vírus em si.

A **encefalite por herpes simples** é descrita no Capítulo 28.

Infecções pelo herpes disseminadas na pele e nas vísceras são usualmente encontradas em pacientes hospitalizados com alguma forma subjacente de câncer ou de imunossupressão. A **esofagite herpética** é frequentemente complicada por superinfecções bacterianas ou fúngicas. A **broncopneumonia herpética**, algumas vezes resultante da intubação de um paciente com lesões orais ativas, é frequentemente necrosante, e a **hepatite herpética** pode causar insuficiência hepática.

Vírus Varicela-zóster (VZV)

A infecção aguda com o VZV causa catapora (varicela) e a reativação do VZV latente causa *herpes-zóster* (também denominado de cobreiro). A catapora é branda nas crianças, porém mais severa nos adultos e nos indivíduos imunocomprometidos. O herpes-zóster é uma fonte de morbidade em pessoas mais velhas e em imunossuprimidos. Como o HSV, o VZV infecta as membranas mucosas, a pele e os neurônios e causa uma infecção primária autolimitante em indivíduos imunocompetentes. Também como o HSV, o VZV escapa das respostas imunes e estabelece uma infecção latente nos gânglios sensoriais. Em contraste com o HSV, o VZV é transmitido de forma epidêmica por aerossóis respiratórios, dissemina-se hematogenicamente, e causa lesões cutâneas vesiculares disseminadas. A infecção latente pelo VZV é observada nos neurônios e/ou nas células satélites ao redor dos neurônios nos gânglios da raiz dorsal. A reativação e as recorrências clínicas que causam o herpes-zóster são incomuns, mas podem ocorrer vários anos após a infecção primária. A recorrência localizada do VZV é mais frequente e dolorosa nos dermátomos inervados pelo gânglio do trigêmeo, onde o vírus é mais provável de estar latente. O VZV raramente recorre em indivíduos imunocompetentes (em apenas 1%-4% dos indivíduos infectados), mas os indivíduos imunossuprimidos e as pessoas mais velhas podem ter múltiplas recorrências do VZV. Por essa razão, a vacinação para prevenir o herpes-zóster agora é recomendada para todos os pacientes acima dos 60 anos e nos adultos mais jovens com doenças crônicas, que podem prejudicar a imunidade. A infecção pelo VZV é diagnosticada por meio da cultura viral ou pela detecção dos antígenos virais em raspados celulares de lesões superficiais.

Morfologia

O exantema da **catapora (varicela)** ocorre aproximadamente 2 semanas após a infecção respiratória. As lesões aparecem em múltiplas ondas centrifugamente do tronco para a cabeça e as extremidades. Cada lesão progride rapidamente de uma mácula para uma vesícula, a qual se assemelha a uma gota de orvalho em uma pétala de rosa. No exame histológico, as lesões da catapora mostram vesículas intraepiteliais (Fig. 8-10) com inclusões intranucleares nas células epiteliais na base das vesículas. Após alguns dias, a maioria das vesículas da catapora se rompe, forma crosta, e cura por regeneração, não deixando cicatrizes. Entretanto, a superinfecção bacteriana das vesículas rompidas por trauma pode levar à destruição da camada epidérmica basal e à cicatrização residual.

FIGURA 8-10 Lesão da catapora na pele (vírus varicela-zóster) com vesículas intraepiteliais.

O **herpes-zóster** ocorre quando o VZV, que há muito tempo permaneceu latente no gânglio da raiz dorsal, após uma prévia infecção manifestada como catapora, é reativado e infecta os nervos sensorais que o carreiam para um ou mais dermátomos. Lá o vírus infecta os queratinócitos e causa lesões vesiculares, as quais, diferentemente da catapora, são frequentemente associadas com prurido intenso, queimação, ou dor aguda devido à radiculoneurite concomitante. Essa dor é especialmente intensa quando os nervos do trigêmeo são envolvidos; raramente, o núcleo geniculado é comprometido, causando paralisia facial (síndrome de Ramsay Hunt). Os gânglios sensoriais contêm um infiltrado denso, predominantemente mononuclear, com inclusões intranucleares herpéticas no interior dos neurônios e suas células de suporte (Fig. 8-11). O VZV também pode causar pneumonia intersticial, encefalite, mielite transversa e lesões viscerais necrosantes, particularmente em pessoas imunossuprimidas.

FIGURA 8-11 Gânglio da raiz dorsal com infecção pelo vírus varicela-zóster. Observe a necrose da célula ganglionar e a inflamação associada. (Cortesia do Dr. James Morris, Radcliffe Infirmary, Oxford, Inglaterra.)

Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV), um herpesvírus do grupo β, pode produzir uma variedade de manifestações de doença, dependendo da idade do hospedeiro, e, o mais importante, do estado imune do hospedeiro. O CMV infecta latentemente os monócitos e seus progenitores na medula óssea, e pode ser reativado quando a imunidade celular está deprimida. O CMV causa uma infecção assintomática ou semelhante à mononucleose em indivíduos saudáveis, mas em neonatos e em pessoas imunocomprometidas causa infecções sistêmicas devastadoras, nas quais o vírus pode infectar vários tipos celulares e tecidos diferentes. Como o próprio nome indica, as células infectadas pelo CMV apresentam gigantismo da célula inteira e do seu núcleo, que tipicamente contém uma grande inclusão rodeada por um halo claro ("olho de coruja").

A transmissão do CMV pode ocorrer por vários mecanismos, dependendo do grupo etário afetado. Estes incluem os seguintes:

- *Transmissão transplacentária*, a partir de uma infecção recém-adquirida ou infecção primária em uma mãe que não possui anticorpos protetores (CMV congênito).
- *Transmissão neonatal*, através de secreções cervicais ou vaginais no momento do parto ou, mais tarde, através do leite de uma mãe que tem infecção ativa (CMV perinatal).
- *Transmissão através da saliva* durante os anos pré-escolares, especialmente em creches. As crianças pequenas assim infectadas prontamente transmitem o vírus para os seus pais.
- A *transmissão por via genital* é o modo dominante após ou em torno dos 15 anos de idade. A disseminação também pode ocorrer via secreções respiratórias e via fecal-oral.
- *Transmissão iatrogênica*, em qualquer idade através de transplante de órgãos ou transfusão de sangue.

A infecção aguda pelo CMV induz uma imunossupressão transitória, porém severa. O CMV pode infectar as células dendríticas e prejudicar o processamento de antígenos e a habilidade das células dendríticas em estimular os linfócitos T. Semelhante a outros herpesvírus, o CMV pode evadir as respostas imunes através de modulação decrescente das moléculas do MHC classes I e II e pela produção de homólogos dos receptores de TNF, IL-10, e das moléculas do MHC classe I. Curiosamente, o CMV pode evadir das células NK pela produção de ligantes que

bloqueiam os receptores de ativação e proteínas semelhantes à classe I, que se ligam a receptores inibitórios. Assim, o CMV tanto se esconde das respostas imunes, como também as suprime ativamente.

Morfologia

As células infectadas estão visivelmente aumentadas, frequentemente para um diâmetro de 40 μm, e mostram pleomorfismo celular e nuclear. **Inclusões basofílicas intranucleares** proeminentes ocupando metade do diâmetro nuclear são usualmente separadas da membrana nuclear por um halo claro (Fig. 8-12). No interior do citoplasma das células infectadas, inclusões basofílicas menores também podem ser vistas. Nos órgãos glandulares, as células epiteliais parenquimais são infectadas; no cérebro, os neurônios; nos pulmões, os macrófagos alveolares e as células epiteliais e endoteliais; e nos rins, as células epiteliais tubulares e endoteliais glomerulares. A CMV disseminada causa necrose focal com inflamação mínima em praticamente qualquer órgão.

FIGURA 8-12 Citomegalovírus: inclusões nucleares características e citoplasmáticas mal definidas em pulmão.

Infecções Congênitas

A infecção adquirida no útero pode tomar diversas formas. Em aproximadamente 95% dos casos, ela é assintomática. Entretanto, algumas vezes, quando o vírus é adquirido de uma mãe com infecção primária (que não possui anticorpos protetores), desenvolve-se a clássica *doença de inclusão citomegálica*. A doença de inclusão citomegálica se assemelha com a eritroblastose fetal. Bebês infectados podem sofrer retardo no crescimento intrauterino e apresentar icterícia, hepatoesplenomegalia, anemia, sangramento devido à trombocitopenia e encefalite. Nos casos fatais, o cérebro está frequentemente menor do que o normal (microcefalia) e pode mostrar focos de calcificação. O diagnóstico de CMV neonatal é realizado por cultura viral ou amplificação do DNA viral por PCR na urina ou saliva.

As crianças pequenas que sobrevivem usualmente têm *deficits* permanentes, incluindo incapacidade intelectual, perda auditiva e outros comprometimentos neurológicos. Entretanto, a infecção congênita nem

sempre é devastadora, e pode tomar a forma de pneumonite intersticial, hepatite, ou de uma desordem hematológica. A maioria das crianças pequenas com essa forma mais leve da doença de inclusão citomegálica se recupera, embora poucas desenvolvam incapacidade intelectual posteriormente. De modo incomum, uma infecção totalmente assintomática pode ser seguida, meses a anos depois, por sequelas neurológicas, incluindo início tardio da deficiência intelectual e surdez.

Infecções Perinatais

Infecção adquirida através da passagem pelo canal do parto ou do leite materno é geralmente assintomática devido aos anticorpos protetores anti-CMV maternos, que são transmitidos para o feto através da placenta. Apesar da falta de sintomas, muitas dessas crianças continuam a excretar CMV em suas urinas ou salivas por meses a anos. Efeitos sutis na audição e na inteligência, tardiamente na vida, foram relatados em alguns estudos. Muito menos comumente, as crianças infectadas desenvolvem pneumonite intersticial, atraso no desenvolvimento, exantema ou hepatite.

Mononucleose por Citomegalovírus

Em crianças jovens e adultos saudáveis a doença é quase sempre assintomática. Pesquisas ao redor do mundo mostraram que de 50% a 100% dos adultos possuem anticorpos para o CMV, indicando exposição prévia. **A manifestação clínica mais comum da infecção pelo CMV em hospedeiros imunocompetentes, após o período neonatal, é uma doença semelhante à mononucleose infecciosa, com febre, linfocitose atípica, linfadenopatia e hepatite, caracterizada por hepatomegalia e testes de função hepática anormais**. O diagnóstico é realizado pela sorologia. A maioria das pessoas se recupera sem qualquer sequela, mas o vírus pode continuar a ser excretado nos fluidos corporais por meses a anos. Independentemente da presença ou ausência de sintomas, os indivíduos infectados permanecem soropositivos por toda a vida e o vírus nunca é eliminado, persistindo latentemente nos leucócitos infectados.

CMV em Indivíduos Imunossuprimidos

Indivíduos imunocomprometidos (p. ex., receptores de transplante, indivíduos infectados com HIV) são suscetíveis à infecção grave por CMV; estas podem ser infecções primárias ou reativação de CMV latente. No passado, o CMV foi o patógeno viral oportunista mais comum na AIDS, porém a frequência de infecção grave por CMV em pessoas HIV-positivas tem sido bastante reduzida pelo tratamento antirretroviral. Receptores de transplantes de órgãos sólidos (coração, fígado, rins) também podem contrair CMV do órgão doado.

Em todas essas situações, infecções por CMV, disseminadas, graves, com risco de morte, em pessoas imunossuprimidas afetam primariamente os pulmões (pneumonite) e o trato gastrointestinal (colite). Na infecção pulmonar, um infiltrado intersticial mononuclear, com focos de necrose, desenvolve-se, acompanhado por células aumentadas, típicas, com inclusões. A pneumonite pode progredir para síndrome da angústia respiratória aguda plenamente manifesta. Necrose e ulceração intestinais podem desenvolver e ser extensas, levando à formação de pseudomembranas e diarreia debilitante. O diagnóstico das infecções por CMV é feito por meio da demonstração das alterações morfológicas características nos cortes teciduais, cultura viral, elevação do título de anticorpos antivirais, detecção de antígenos do CMV, e detecção do DNA do CMV baseada em PCR. Os ensaios baseados na detecção dos antígenos e na PCR revolucionaram a abordagem no monitoramento da infecção por CMV nas pessoas após transplantes.

Infecções Crônicas Produtivas

Em algumas infecções, o sistema imune é incapaz de eliminar o vírus, e a continuada replicação viral leva à viremia persistente. A alta taxa de mutação de vírus, como o HIV e o HBV, pode contribuir para que os mesmos escapem do controle do sistema imune. As infecções pelo HIV e pelo HBV são descritas nos Capítulos 6 e 18, respectivamente.

Infecções Virais Transformantes

Alguns vírus podem transformar células infectadas em células tumorais benignas ou malignas. Vírus oncogênicos

podem estimular a proliferação e a sobrevivência celulares por uma variedade de mecanismos, conforme discutido no Capítulo 7. Vários vírus têm sido implicados na causa do câncer humano, incluindo EBV, HPV, HBV e HTLV-1. O EBV é discutido aqui; os outros são discutidos em capítulos posteriores.

Vírus Epstein-Barr (EBV)

O EBV causa a mononucleose infecciosa, uma desordem linfoproliferativa benigna, autolimitante, e está associado com a patogenia de vários tumores humanos, mais comumente certos linfomas e o carcinoma nasofaríngeo. A mononucleose infecciosa é discutida aqui, e neoplasias associadas ao EBV são discutidas no Capítulo 7.

A mononucleose infecciosa é caracterizada por febre, dor de garganta, linfadenopatia generalizada, esplenomegalia e o aparecimento no sangue de linfócitos T ativados atípicos (células da mononucleose). Algumas pessoas desenvolvem hepatite, meningoencefalite e pneumonite. A mononucleose infecciosa ocorre principalmente em adolescentes mais velhos ou adultos jovens, de classes socioeconômicas altas, em nações desenvolvidas. No resto do mundo, a infecção primária com EBV ocorre na infância e é usualmente assintomática.

Patogenia

O EBV é transmitido por íntimo contato humano, frequentemente através da saliva durante o beijo. O EBV infecta as células B e possivelmente as células epiteliais da orofaringe. Foi levantada a hipótese de que o EBV inicialmente infecta células epiteliais da orofaringe e depois se espalha para os tecidos linfoides subjacentes (tonsilas e adenoides), onde as células B maduras são infectadas (Fig. 8-13). É importante salientar que as pessoas com agamaglobulinemia ligada ao X, nas quais faltam as células B, não se tornam latentemente infectadas pelo EBV ou eliminam vírus, sugerindo que as células B são o principal reservatório da infecção. Uma glicoproteína do envelope do EBV se liga ao CD21 (CR2), receptor para o componente C3d do complemento (Cap. 3), o qual está presente nas células B. A infecção das células B pode tomar uma de duas formas. Em uma minoria de células B, a infecção é lítica, levando à replicação viral e à lise final das células infectadas acompanhadas pela liberação de víriones, os quais podem infectar outras células B. No entanto, na maioria das células B, o EBV estabelece uma infecção latente, durante a qual o vírus persiste como um epissoma extracromossomial.

FIGURA 8-13 Consequências da infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Em um indivíduo com função imunológica normal, a infecção é usualmente assintomática ou leva à mononucleose. Em uma condição de imunodeficiência celular, a proliferação de células B infectadas pode ser descontrolada, levando ao desenvolvimento de neoplasias de células B. Em outros casos, pessoas sem manifestação evidente de imunodeficiência desenvolvem tumores EBV-positivos, que são usualmente (mas nem sempre) também derivados de células B. Um evento genético secundário que colabora com o EBV para provocar transformação de células B é uma translocação cromossomial 8;14 balanceada, que é vista no linfoma de Burkitt. O EBV também está implicado na patogenia do carcinoma nasofaríngeo, no linfoma de Hodgkin e em alguns outros linfomas não Hodgkin raros.

Acredita-se que um pequeno número de proteínas codificadas pelo EBV seja particularmente importante para o estabelecimento da latência, conforme se segue:

- O *antígeno nuclear 1 do Epstein-Barr (EBNA1)* liga o genoma do EBV aos cromossomos das células hospedeiras durante a mitose, garantindo, assim, que os epissomos virais sejam divididos uniformemente para as células-filhas, quando as células infectadas se dividem.
- A *proteína latente da membrana 1 (LMP1)* dirige a ativação e a proliferação de células B. A LMP1 faz isso simulando uma forma constitutivamente ativa de CD40, um receptor da superfície da célula B. Como o CD40 ativado, a LMP1 se liga aos fatores associados ao receptor de TNF (TRAFs), moléculas adaptadoras que acionam os eventos a jusante, que ativam o NF-kB e as vias de sinalização do JAK/STAT. Além disso, a LMP-1 inibe a apoptose através da ativação do Bcl-2.
- O *EBNA2* também promove a ativação e a replicação da células B. Ele liga a transcrição de vários genes de células hospedeiras, incluindo genes que codificam proteínas que direcionam a entrada no ciclo celular, tais como a ciclina D.
- O EBV produz um *homólogo de IL-10* (vIL-10), que inibe os macrófagos e as células dendríticas e suprime as respostas antivirais das células T.

Como resultado das ações dessas proteínas do EBV, as células B que estão latentemente infectadas com EBV são ativadas e começam a proliferar-se e a disseminar-se. Essa expansão policlonal, não controlada, da população de células B, infectadas com EBV, secreta anticorpos com muitas especificidades, incluindo anticorpos que reconhecem eritrócitos de carneiro ou cavalo. Estes, chamados de anticorpos heterófilos, são detectados nos testes diagnósticos para a mononucleose. As células B infectadas com EBV também podem produzir autoanticorpos, por exemplo, contra as plaquetas, levando à trombocitopenia transitória imunomediada em um pequeno grupo de pacientes com mononucleose.

O EBV é eliminado na saliva. Desconhece-se a origem do vírus é de células B, de células epiteliais da orofaringe, ou de ambas.

Os sintomas da mononucleose infecciosa aparecem no início da resposta imune do hospedeiro. A imunidade celular mediada por células T citotóxicas CD8+ e células NK é o componente mais importante dessa resposta. Os *linfócitos atípicos* encontrados no sangue, característicos dessa doença, são principalmente células T CD8+ citotóxicas específicas para o EBV, mas também incluem células NK CD16 + . A proliferação reativa de células T está largamente centrada nos tecidos linfoides, os quais são responsáveis pela linfadenopatia e pela esplenomegalia. Cedo no curso da infecção, anticorpos IgM são formados contra os antígenos do capsídeo viral; mais tarde, são formados anticorpos IgG que persistem por toda a vida. Em pessoas saudáveis sob os demais aspectos, as respostas humorais e celulares totalmente desenvolvidas contra o EBV atuam como freios para a liberação viral, resultando na eliminação das células B expressando todo o complemento dos genes do EBV associados à latência. Em hospedeiros com defeitos adquiridos da imunidade celular (p. ex., AIDS, transplante de órgãos), a reativação do EBV pode levar à proliferação de células B, que pode progredir através de um processo de múltiplos passos para os linfomas de células B associados ao EBV. O EBV também contribui para o desenvolvimento de alguns casos de linfoma de Burkitt (Cap. 13), no qual uma translocação cromossômica (mais comumente uma translocação 8:14) envolvendo o oncogene *MYC* é o evento oncogênico crítico (Fig. 8-13).

Morfologia

As principais alterações envolvem o sangue, linfonodos, baço, fígado, SNC e, ocasionalmente, outros órgãos. O **sangue periférico** apresenta linfocitose absoluta; mais de 60% dos leucócitos são linfócitos. Entre 5% e 80% destes são **linfócitos atípicos**, grandes, de 12 a 16 μm de diâmetro, caracterizados por um citoplasma abundante contendo múltiplas vacuolizações claras, um núcleo oval, indentado ou dobrado, e grânulos azurofílicos citoplasmáticos dispersos (Fig. 8-14). Esses linfócitos atípicos, a maioria dos quais expressa CD8, são suficientemente distintos para sugerir fortemente o diagnóstico.

FIGURA 8-14 Linfócitos atípicos na mononucleose infecciosa.

Os **linfonodos** são tipicamente distintos e aumentados por todo o corpo, especialmente nas regiões cervical posterior, axilar e inguinais. Ao exame histológico, o aspecto mais notável é a expansão das áreas paracorticais devido à ativação de células T (imunoblastos). Uma população menor de células B infectadas pelo EBV, expressando *EBNA2*, *LMP1* e outros genes específicos de latência, também pode ser detectada na paracotical utilizando-se anticorpos específicos. Células B infectadas pelo EBV parecendo as células de Reed-Sternberg (as células malignas do linfoma de Hodgkin, Cap. 13) podem ser observadas. Áreas de células B (folículos) também podem mostrar hiperplasia leve. A proliferação de células T é, algumas vezes, tão exuberante que é difícil de distinguir a morfologia do linfonodo daquela vista nos linfomas malignos. Mudanças semelhantes comumente ocorrem nas tonsilas e no tecido linfoide da orofaringe.

O **baço** está aumentado na maioria dos casos, pesando entre 300 e 500 g. Geralmente é mole e carnoso, com uma superfície de corte hiperêmica. As alterções histológicas são análogas àquelas dos linfonodos, mostrando uma expansão dos folículos da polpa branca e dos sinusoides da polpa vermelha, devido à presença de numerosas células T ativadas. Esses baços são especialmente vulneráveis à ruptura, possivelmente, em parte, porque o rápido aumento do tamanho torna a cápsula esplênica tensa e frágil.

O **fígado** usualmente é comprometido em algum grau, embora a hepatomegalia seja, no máximo, moderada. Ao exame histológico, linfócitos atípicos são vistos nas áreas portais e nos sinusoides, e células isoladas ou focos de necrose parenquimal, esparsos, podem estar presentes. Esse quadro histológico é semelhante ao de outras formas de hepatite viral.

Aspectos Clínicos

O EBV em crianças pequenas classicamente se apresenta com febre, dor de garganta, linfadenite e as outras características mencionadas anteriormente. Entretanto, mal-estar, fadiga e linfadenopatia são as apresentações comuns em adultos jovens com mononucleose infecciosa, podendo levantar a suspeita de leucemia ou linfoma; a infecção pelo EBV também pode se apresentar como uma febre de origem desconhecida, sem linfadenopatia significativa ou outros achados localizados; hepatite semelhante a uma das síndromes virais hepatotrópicas, ou um exantema febril parecendo a rubéola. **O diagnóstico depende dos seguintes achados (em ordem crescente de especificidade): (1) linfocitose com os linfócitos atípicos característicos no sangue periférico, (2) uma reação de anticorpos heterófilos positiva (teste Monospot) e (3) uma elevação do título de anticorpos específicos para os antígenos de EBV (antígenos do capsídeo viral, antígenos**

precoces, ou antígeno nuclear do Epstein-Barr). Na maioria dos pacientes, a mononucleose infecciosa se resolve dentro de 4 a 6 semanas, porém, algumas vezes, a fadiga dura mais tempo. Uma ou mais complicações, ocasionalmente, sobrevêm. Talvez a mais comum seja uma disfunção hepática marcante com icterícia, níveis elevados das enzimas hepáticas, distúrbio do apetite, e, raramente, até mesmo insuficiência hepática. Outras complicações envolvem o sistema nervoso, rins, medula óssea, pulmões, olhos, coração e baço. A ruptura esplênica pode ocorrer mesmo com um trauma pequeno, levando à hemorragia que pode ser fatal.

Uma complicação mais séria em pessoas sem imunidade de células T, como os indivíduos infectados com HIV, ou indivíduos recebendo terapia imunossupressora (p. ex., receptores de transplante de medula óssea ou órgão sólido) é a proliferação descontrolada de células B. Esse processo pode ser iniciado por uma infecção aguda ou reativação de uma infecção latente das células B e, geralmente, inicia-se como uma proliferação policlonal de células B que se transforma em um linfoma de células B monoclonal. Conforme detalhado no Capítulo 13, o EBV também causa outra forma distinta de linfoma, chamada de *linfoma de Burkitt*, especialmente em certas localidades geográficas.

Consequências graves da infecção pelo EBV ocorrem nos indivíduos que sofrem da síndrome da linfoproliferação ligada ao X (também conhecida como *doença de Duncan*), uma desordem causada por mutações no gene *SH2D1A*, que codifica uma proteína de sinalização que participa na ativação das células T e das células NK e na produção de anticorpos. Esta imunodeficiência hereditária rara é caracterizada por uma resposta imunitária ineficaz ao EBV. Os pacientes são usualmente normais até serem agudamente infectados pelo EBV, frequentemente durante a adolescência. Em mais da metade dos casos, o EBV provoca uma infecção aguda disseminada que pode ser fatal. Outros sucumbem ao linfoma de células B positivo para EBV ou infecções relacionadas com hipogamaglobulinemia.

Febre amarela no Brasil

A febre amarela é uma arbovirose do homem, conhecida há séculos. Originou-se, muito provavelmente, na África Ocidental e foi levada para a América, para as colônias europeias do Caribe, no século XVII, onde ocorreram as primeiras epidemias urbanas, tornando-se, em seguida, de caráter silvestre. No século XX, desapareceu gradualmente dos grandes centros urbanos e apenas permaneceu a transmissão silvestre do vírus.

A disseminação do *A. aegypti* para grande parte dos municípios brasileiros, contudo, expõe o risco de reintrodução da forma urbana da doença. A febre amarela é causada pelo *Flavivirus* da família *Flaviviridae*, transmitida aos seres humanos através da picada de mosquitos (*Aedes*, *Hemagogus* ou *Sabeths*). No Brasil, as primeiras referências a essa doença infecciosa aguda surgiram, em primeiro lugar, em Recife, em 1685. Posteriormente, em 1849, houve uma nova epidemia na Bahia, que se espalhou pelo país até atingir o Rio de Janeiro. Em 1850, no Rio de Janeiro, foram registradas mais de 4.100 mortes em decorrência da doença. Em nosso país, entre 1989 e 2008, foram registrados 540 casos, sendo que 236 deles resultaram em óbito. Os estados com maior número de registros foram Minas Gerais (109), seguido por Goiás (90), Maranhão (90), Pará (83) e Amazonas (43). No Brasil, o último registro de caso de febre amarela urbana foi no Acre, em 1942. Contudo, há o risco de reurbanização da doença em decorrência, por exemplo, de uma nova invasão das cidades pelo *Ae. Aegypti* (também transmissor da dengue), da infestação das áreas urbanas pelo *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* e da expansão da febre amarela silvestre. No país, a transmissão da febre amarela silvestre é feita pelo *Hemagogus*. Há registro de cerca de 250 casos da doença por ano nas bacias dos rios amazônicos Araguaia-Tocantins e Paraná.

Epidemiologia

A doença caracteriza-se por ser sazonal, apresentando maior frequência entre os meses de janeiro e abril. Ao longo desses meses, os fatores ambientais favorecem o crescimento da densidade vetorial. A febre amarela acomete, com maior frequência, indivíduos com mais de 15 anos, do sexo masculino. Em geral, são agricultores, madeireiros, pescadores e ecoturistas.

A febre amarela produz um espectro de enfermidades que varia desde formas discretas, inespecíficas, até formas fulminantes, fatais. A enfermidade inicia-se subitamente, com um período de três a cinco dias de incubação, com febre, cefaleia, mialgia e queda do estado geral. O quadro pode persistir por vários dias até a recuperação completa. Nas formas graves, além das manifestações já descritas, logo seguidas de aparente melhora (cerca de 24 horas), aparecem vômitos, prostração, congestão conjuntival, icterícia, hepatomegalia e diástase hemorrágica, observada por hematemese, melena, metrorragia, petéquias, equimoses, epistaxe e

hemorragia gengival. A insuficiência renal aguda é frequente e se detecta albuminúria maciça no sedimento urinário. Hipotensão grave, taquicardia, oligúria, hipotermia, delírio e coma são manifestações terminais da enfermidade. Alguns conseguem sobreviver após a crise grave, porém, durante a convalescência, podem advir arritmias cardíacas (pela miocardite viral), pneumonia bacteriana e parotidite supurativa. A icterícia pode persistir até dois ou três meses. O laboratório destaca a leucopenia, as transaminases hepáticas elevadas, a plaquetopenia (menos de 100.000/mm^3), além de evidências de coagulação intravascular disseminada e proteinúria maciça.

Morfologia

As hemorragias petequiais ou de maior extensão apresentam-se na pele, pulmões, coração, encéfalo, estômago, pâncreas, bexiga etc. São comuns os derrames cavitários. O fígado é o órgão mais comprometido, tornando-se ecido, friável, amarelado, às vezes diminuído de volume, com focos de necrose. As lesões microscópicas do parênquima hepático são caracterizadas pela predominante necrose mediozonal, apoptose e esteatose dos hepatócitos. A apoptose dos hepatócitos se traduz pelos chamados corpúsculos acidófilos de Councilman (corpos de Councilman-Rocha Lima). Constituem-se em estruturas citoplasmáticas bem delimitadas, esféricas ou levemente ovoides, que se coram intensamente por eosina, sendo constituídos por lipídios, pigmento ceroide e corpos residuais da morte celular. Habitualmente, sofrem extrusão para os sinusoides, onde permanecem livres ou são fagocitados pelas células de Kuptter, que participam do sistema fagocítico monuclear (antigo sistema retículo-endotelial). Verifica-se escasso infiltrado inflamatório mononuclear ou neutrofílico, junto dos hepatócitos degenerados ou necróticos. A colestase é infrequente e não encontra proliferação biliar: o arcabouço reticulínico permanece conservado, o que se torna essencial para a recuperação do parênquima do órgão, o que justifica a não existência de cirrose hepática. Os rins apresentam, com certa frequência, um quadro de necrose tubular aguda e esteatose de seu revestimento epitelial. O cérebro pode apresentar edema e discreta infiltração monocelular nos espaços de Virchow-Robin. O coração evidencia degeneração hidrópica e esteatose moderada dos miocadiócitos. O tecido linfoide mostra depleção de linfócitos com áreas de despopulação do parênquima e fácil evidência dos seios periféricos e da zona medular. Quando da atuação da Fundação Rockfeller no Brasil, intensificou-se a aplicação da retirada de fragmentos hepáticos, através de viscerótomo, em todos os casos de óbito, principalmente no interior do país, não relacionados à morte violenta, nos casos em que as pessoas faleciam de febre hemorrágica. Esse material era enviado ao Instituto Oswaldo Cruz, que o processava, vindo, posteriormente, a esclarecer a verdadeira etiologia da doença. Nesse período, os casos de febre amarela diagnosticados nas várias regiões de nosso país com a doença eram prontamente revistos por uma investigação epidemiológica. Em consequência, várias outras doenças, principalmente as infeciosas e parasitárias, passaram a fazer parte do painel diagnóstico de doenças até então desconhecidos pelos médicos brasileiros, nos mais longínquos recônditos de nosso país. Foi um serviço em parceria que trouxe grande contribuição para se compreender a epidemiologia da febre amarela no Brasil, bem como de muitas outras doenças tropicais no território nacional.

Dengue e dengue hemorrágica no Brasil

Dengue é a doença causada por um dos quatro tipos do vírus dengue DEN-1, 2, 3, e 4, do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*. Esse vírus é transmitido ao homem principalmente pelo mosquito *Ae. Aegypti*. Sua manifestação pode ser assintomática, oligossintomática ou clássica (febre, cefaleia, dor retrorbital, mialgia e artralgia, astenia, prostração e hemorragia em suas formas mais graves). No Brasil, os vírus DEN-1 e DEN-4 foram isolados em Boa Vista, Roraima, apenas no início da década de 1980. Depois disso, diversas epidemias da doença assolaram – e vêm assolando – o país.

O *Aedes* é capaz de se multiplicar em vários ambientes, como caixas d’água, pneus, calhas de telhas etc. Uma única fêmea do mosquito pode colocar até 150 ovos. Estes, por sua vez, podem resistir por mais de um ano sem umidade. Devido a esses fatores e à capacidade de proliferação, o Aedes se faz presente em mais de quatro mil cidades brasileiras. O período de incubação médio da doença é de quatro a sete dias, e a infecção pode apresentar-se, por exemplo, como assintomática, febre indiferenciada, síndrome da dengue e dengue hemorrágica.

Epidemiologia

Desde a década de 1980, a população brasileira tem sido acometida por repetidas epidemias de dengue. Em nosso país, os mais atingidos pela doença desde a introdução do vírus foram os adultos jovens. Contudo, a partir de 2006, alguns estados indicaram a recirculação do sorotipo 2, após alguns anos de predomínio do DEN-3. Esse cenário levou ao aumento do número de casos, de formas graves e de hospitalizações em crianças, sobretudo no nordeste do país. Ao longo do primeiro trimestre de 2008, cerca de 230 mil casos suspeitos de dengue foram registrados no Brasil. No mesmo ano, ocorreram novas epidemias causadas pelo DEN-2 em diversos estados brasileiros. Essas epidemias evidenciaram o pior cenário da doença no Brasil em relação ao total de internações e de óbitos até o momento. Elas foram caracterizadas por um padrão de gravidade em crianças, que representaram mais de 50% dos casos de internação nos municípios de maior contingente populacional. Mesmo nos municípios de menor população, mais de 25% dos pacientes internados por dengue eram crianças, o que evidencia que todo o país vem sofrendo, de maneira semelhante, essas alterações no perfil da doença.

Três sorotipos encontram-se em circulação, com predomínio do DEN-3. As regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste apresentam taxas médias de incidência entre 100 e 300 casos/10^5 habitantes, enquanto a região Sul tem taxa baixa, abaixo de 100/10^5. A febre hemorrágica da dengue/síndrome do choque da dengue (FHD/SDC) foi reconhecida na literatura médica como entidade clínica nos fins do século passado, causando inúmeras epidemias na Europa, no Sudeste Asiático, na Índia Subcontinental e, a partir dos anos 1980, em vários países das Américas Central e do Sul. Em 1981, uma epidemia por sorotipo 2 assolou a ilha de Cuba, cuja população fora infectada por DEN-1 poucos anos antes. A partir de então, vários países sul-americanos foram atingidos. No Brasil, encontram-se casos de dengue hemorrágica em várias cidades, como Rio de Janeiro, Fortaleza, Natal, Belo Horizonte e outras cidades nos estados de São Paulo e Minas Gerais.

A forma hemorrágica é a mais comum nas crianças, embora no Brasil também acometa adultos de todas as idades. Apresenta quadro clínico súbito, com febre e sintomas inespecíficos, similares aos observados na dengue clássica; no período de efervescência, pode haver severa queda do estado geral do paciente, com sinais de queda circulatória aguda e manifestações hemorrágicas. Verifica-se síndrome de aumento da permeabilidade capilar, com o desenvolvimento de coleções líquidas em cavidades naturais (derrame pleural, artrite etc.). A hepatomegalia com elevação das transaminases é bastante comum, ao lado de achados habituais de leucopenia, trombocitopenia e hemoconcetração. Esse quadro e a FHD/SCD devem diferenciar-se de outras enfermidades, como riquetsiose, leptospiroses icterohemorrágicas, meningococemia, septicemias por Gram-negativos e outras formas hemorrágicas virais (arenavirose, febre amarela etc.).

A patologia da dengue hemorrágica está implicada na ação lesiva direta do micro-organismo e da resposta imune exacerbada do hospedeiro contra os antígenos virais presentes na superfície das células infectadas. Tenta-se explicar a imunopatogenia da FHD/SDC por meio da teoria das infecções sequenciais, também conhecida como hipótese da "exacerbação imune", em que, após cada infecção por sorotipos de diferentes vírus da dengue, vão se formando imunocomplexos que se acoplam a receptores FC membrana celular dos macrófagos, que logo invadem essas células. Como os anticorpos são heterólogos, o vírus não é neutralizado e se replica livremente no meio intracelular. Esse fenômeno é conhecido como "exarcebação mediada por anticorpos" porque as imunoglobulinas facilitam a entrada dos vírus nas células mononucleadas, as quais são ativadas e passam a produzir citocinas e vários mediadores da inflamação, que, por sua vez, aumentam a permeabilidade vascular, justificando, portanto, a hipocalemia e o choque, principalmente quando ocorrem disfunção endotelial e consumo dos fatores de coagulação (coagulação intravascular disseminada). Nessa fase, a reposição abundante de líquidos pode conduzir à rápida recuperação do quadro clínico.

Morfologia

Na dengue clássica, observa-se eritema cutâneo que pode evoluir até exantema maculopapular. Encontram-se hemorragias cutâneas e nas mucosas. As biópsias de pele evidenciam exudato mononuclear e edema perivascular, com frequentes focos de extravasamento de hemácias e depósitos de fibrina. Na dengue hemorrágica, há extenso quadro hemorrágico (quase sempre disseminado) em vários órgãos e o tipo petequial. Em alguns casos, verificam-se coleções hemorrágicas na luz do esôfago, do estômago, dos intestinos e das vias aéreas. Derrames serosos ou seroemorrágicos são frequentes nas cavidades pleurais. O fígado, em geral, mostra-se aumentado de volume e exibe focos de necrose de coagulação centrolobular ou mediozonal, às vezes similares aos da febre amarela. São comuns a esteatose hepatocitária e a hiperplasia das células de Kuptter. Encontram-se, eventualmente, corpos apopitóticos e inclusões acidófilas intranucleares. O infiltrado inflamatório não chama

muito a atenção, mostrando-se moderado nas tríades. Os rins estão aumentados de volume; aos cortes, mostram a cortical pálida e as medulares geralmente congestas e avermelhadas. Ao exame histopatológico, é descrito o quadro da glomerulonefrite proliferativa por depósitos de imunocomplexos, presença de proteínas e hemácias nos espaços de Bowman e nas luzes tubulares e, de forma rara, o desenvolvimento de necrose tubular aguda. São descritos casos de pneumonia intersticial, microatelectasias focais, edema, hemorragia e a formação de membranas hialinas. No cérebro, são frequentes o edema e a hemorragia focal; no coração, ocorre hemorragia nas paredes pericárdicas, sendo raras a miocardite e a necrose focal miocárdica. O baço e os gânglios linfáticos mostram focos de necrose dos centros germinativos, depleção linfoide intensa da zona T, proliferação linfocitária na zona B e fagocitose acentuada de linfócitos e hemácias. No início do quadro clínico, a medula óssea está hipocelular com depleção eritroide e granulocítica, que logo tende a se normalizar; nessa fase, os megacariócitos permanecem normais, em número e forma. Do quarto dia em diante, aparece hiperplasia megacariocítica na maioria dos pacientes. Em alguns casos, observam-se necrose hemorrágica das suprarrenais e necrose focal da hipófise. As infecções bacterianas podem complicar as formas graves de dengue hemorrágica, em geral associadas a choque e edema pulmonar.

A chikungunya é outra doença viral (pertencente ao gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae*) transmitida por insetos ao homem, em que os mosquitos da espécie *Aedes* são os mais importantes. Os sintomas são similares aos da febre da dengue: dores nas articulações podem persistir por longo tempo. O período de incubação da doença varia de dois a quatro dias. Inicialmente, ocorre febre com duração aproximada de dois dias, que se encerra abruptamente, em seguida. Acompanham astralgias, mialgias e cefaleias, havendo, em alguns casos, também vômitos, conjuntivite, diarreia e ingurgitamento ganglionar. O exantema atinge aproximadamente 50% dos pacientes, e a hemorragia, de 5 a 8%. Hematêmese, epistaxe, melenas e petéquias são formas mais frequentes. Colapso circulatório periférico e óbito são raros. Está em desenvolvimento uma vacina DNA, por engenharia genética, com vantagem sobre as convencionais.

Tornou-se manchete recente um "novo vírus do *Aedes*", transmitido pelos mesmos mosquitos da dengue e da chikungunya. Um novo vírus conhecido como zika começou a circular por todo o Brasil (é provável que tenha chegado, na época da Copa do Mundo de Futebol, proveniente da África ou da Ásia, onde é mais prevalente). Os primeiros casos foram confirmados, em 2015, na Bahia, agora também apontados no Rio Grande do Norte. Há ainda casos não confirmados em outros estados nordestinos (Maranhão, Pernambuco, Sergipe e Paraíba), além de suspeita no Rio de Janeiro. Os sintomas das três doenças virais são semelhantes, mas a preocupação é especialmente voltada à eventual ocorrência de surtos simultâneos, o que poderia provocar complicações ainda mais sérias. Na primeira semana de junho deste ano, foi confirmado um caso de infecção pelo zika vírus no Rio de Janeiro, em homem com residência no subúrbio da cidade, morador da Penha, que foi atendido no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (Fiocruz). Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) divulgados pelo IBGE com o Ministério da Saúde dão conta de que 12,9% dos brasileiros já foram acometidos por dengue pelo menos uma vez na vida. Na Região Norte, esse índice chega a 20,5% e, no Nordeste, a 18,5%. Na Região Sudeste, que vive uma epidemia concentrada no estado de São Paulo, 10,8% das pessoas alegam já terem sido infectadas pelo vírus da dengue.

Infecções Bacterianas

Diferentes classes de bactérias são responsáveis por diversas infecções (Tabela 8-7).

Tabela 8-7

Patógenos Bacterianos Humanos Selecionados e Doenças Associadas

Sistema de Órgãos	Espécie	Apresentações Frequentes da Doença
Respiratório	*Streptococcus pyogenes*	Faringite
	Corynebacterium diphtheria	Difteria
	Bordetella pertussis	Coqueluche
	Streptococcus pneumonia	Pneumonia lobar
	Mycobacterium tuberculosis	Tuberculose
	Legionella pneumophila	Doença do legionário
Gastrointestinal	*Helicobacter pylori*	Úlceras pépticas
	Vibrio cholerae, *E. coli* enterotoxigênica	Gastroenterite não inflamatória
	Espécies de *Shigella*, espécies de *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* êntero-hemorrágica	Gastroenterite inflamatória
	Salmonella typhi	Febre entérica (tifoide)
	Clostridium difficile	Colite pseudomembranosa
Sistema nervoso	*Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza, Listeria monocytogenes*	Meningite aguda
	Clostridium tetani, Clostridium botulinum	Intoxicações paralíticas, tétano e botulismo
Urogenital	Espécies de *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus*	Infecções do trato urinário
	Neisseria gonorrhoeae	Gonorreia
	Chlamydia trachomatis	Clamídia
	Treponema pallidum	Sífilis
Pele e tecido mole adjacente	*Staphylococcus aureus*	Abscesso, celulite
	Streptococcus pyogenes	Impetigo, erisipela, fasciite necrosante
	Clostridium perfringens	Gangrena gasosa
	Bacillus anthracis	Antraz cutâneo
	Pseudomonas aeruginosa	Infecções de queimadura
	Mycobacterium leprae	Lepra
Infecções disseminadas	*Yersinia pestis*	Peste
	Borrelia burgdorferi	Doença de Lyme
	Espécies de *Brucella*	Brucelose (febre ondulante)
Infecções neonatais disseminadas	*Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes*	Bacteremia neonatal, meningite
	Treponema pallidum	Sífilis congênita

Infecções Bacterianas Gram-positivas

Os patógenos Gram-positivos comuns incluem o *Staphylococcus*, *Streptococcus* e o *Enterococcus*, cada um dos quais causa muitos tipos de infecções. A difteria, listeriose, antraz e nocardiose são infecções menos comuns causadas por bastonetes Gram-positivos e são discutidas aqui. *Clostridia* é discutida com os anaeróbios.

Infecções Estafilocócicas

O *S. aureus* causa inúmeras lesões na pele (furúnculos, carbúnculos, impetigo e síndrome da pele escaldada), assim como abscessos, sepse, osteomielite, pneumonia, endocardite, intoxicação alimentar e síndrome do choque tóxico (Fig. 8-15). Os *S. aureus* são cocos piogênicos Gram-positivos que formam grupamentos semelhantes a cachos de uva. As características gerais da infecção por *S. aureus* são revisadas aqui. As infecções de órgãos específicos são descritas em outros capítulos. Estafilococos coagulase-negativos, tais como o *S. epidermidis*, causam infecções oportunistas em pacientes cateterizados, pacientes com prótese de valvas cardíacas, e viciados em drogas. O *S. saprophyticus* é uma causa comum de infecções do trato urinário em mulheres jovens.

Síndrome do choque tóxico

Infecção respiratória

Osteomielite

Infecção estafilocócica

Intoxicação alimentar

Endocardite

Infecções de pele (abscesso, furúnculo, carbúnculo, impetigo, feridas)

FIGURA 8-15 As muitas consequências da infecção estafilocócica.

Patogenia

O *S. aureus* produz múltiplos fatores de virulência, os quais incluem proteínas de superfície envolvidas na aderência e evasão da resposta imune do hospedeiro, enzimas secretadas que degradam estruturas do hospedeiro, toxinas secretadas que danificam as células hospedeiras, e proteínas que causam resistência aos antibióticos. O *S. aureus* expressa receptores de superfície para o fibrinogênio (denominado *fator agregante*), fibronectina e vitronectina, e utiliza essas moléculas para se ligar às células endoteliais do hospedeiro. Estafilococos que infectam valvas protéticas e cateteres têm uma cápsula de polissacarídeo que permite que se liguem a materiais artificiais e resistam à fagocitose pela célula hospedeira. Os estafilococos também possuem uma proteína A em suas superfícies, a qual se liga à porção Fc das imunoglobulinas, permitindo que o organismo escape da morte mediada por anticorpos.

Toxinas Bacterianas

O *S. aureus* produz múltiplas *toxinas (hemolíticas) que danificam a membrana*. Estas incluem a α-toxina, uma proteína que se intercala na membrana plasmática das células hospedeiras, formando poros que permitem que níveis tóxicos de cálcio fluam para dentro das células; a β-toxina, uma esfingomielinase; e a δ-toxina, a qual é um peptídio semelhante ao detergente. A γ-toxina e a leucocidina dos estafilococos lisam os eritrócitos e as células fagocíticas, respectivamente.

As *toxinas esfoliativas A e B* sintetizadas pelo *S. aureus* são serinas proteases que clivam a proteína desmossomal desmogleína 1, a qual mantém as células epidérmicas unidas. Isto faz com que os queratinócitos se destaquem uns dos outros e da membrana basal subjacente, resultando na perda da função de barreira, que frequentemente leva a infecções secundárias da pele. A esfoliação pode ocorrer localmente no sítio da infecção (impetigo bolhoso) ou pode resultar em perda disseminada da epiderme superficial (síndrome da pele escaldada estafilocócica).

Superantígenos produzidos pelo *S. aureus* causam intoxicação alimentar e a síndrome do choque tóxico. A síndrome do choque tóxico ganhou a atenção do público devido à sua associação com o uso de tampões hiperabsorventes, que se tornam colonizados com *S. aureus* durante o uso. Está claro que a síndrome do choque tóxico pode ser causada pela proliferação do *S. aureus* em muitos locais, mais comumente na vagina e em sítios cirúrgicos infectados. Essa síndrome é caracterizada por hipotensão (choque), insuficiência renal, coagulopatia, doença hepática, angústia respiratória, exantema generalizado e necrose dos tecidos moles no local da infecção. Caso não seja tratada rapidamente, esta pode ser fatal. A síndrome do choque tóxico pode também ser causada por *Streptococcus pyogenes*. Os superantígenos bacterianos causam proliferação policlonal de células T pela ligação a porções conservadas das moléculas do MHC e a porções relativamente conservadas das cadeias β dos receptores das células T. Desse modo, os superantígenos podem estimular até 20% dos linfócitos T, levando à liberação de grandes quantidades de citocinas, como o TNF e a IL-1, que nessas grandes quantidades podem desencadear a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Cap. 4). Os superantígenos produzidos pelo *S. aureus* também causam vômitos, presumivelmente por afetarem o SNC ou o sistema nervoso entérico.

A resistência aos antibióticos é um problema crescente no tratamento das infecções por *S. aureus*. Os *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) são resistentes a quase todos os antibióticos dos grupos das cefalosporinas e penicilinas. Até recentemente, os MRSA eram principalmente encontrados em infecções hospitalares; contudo, as infecções por MRSA adquiridas na comunidade estão se tornando comuns em muitas áreas. Como resultado, o tratamento empírico das infecções estafilocócicas com os antibióticos dos grupos das cefalosporinas e penicilinas se tornou menos eficaz.

Morfologia

Independentemente de a lesão estar localizada na pele, pulmões, ossos ou valvas cardíacas, o *S. aureus* causa inflamação piogênica que é característica por sua destruição local do tecido do hospedeiro.

Excluindo o impetigo, que é restrito à epiderme superficial, as infecções estafilocócicas da pele são centradas ao redor dos folículos pilosos onde elas se iniciam. O **furúnculo**, ou **carnegão**, é uma inflamação supurativa focal da pele e do tecido subcutâneo. Eles podem ser solitários ou múltiplos, ou mesmo recorrentes em surtos sucessivos. Os furúnculos são mais frequentes em regiões úmidas e pilosas, tais como a face, axilas, virilhas, pernas e dobras submamárias. Iniciando em um único folículo piloso, o furúnculo desenvolve-se em um abscesso que cresce e se aprofunda, o qual, finalmente, "vem à tona" pelo adelgaçamento e ruptura da pele suprajacente. O **carbúnculo** é uma infecção supurativa mais profunda, que se espalha lateralmente sob a fáscia subcutânea profunda e, então, se superficializa para irromper em múltiplos seios cutâneos adjacentes. Tipicamente, os carbúnculos aparecem sob a pele nas regiões superior das costas e posterior do pescoço, onde os planos fasciais favorecem as suas propagações. A **hidradenite** é uma infecção supurativa crônica das glândulas apócrinas, mais frequentemente nas axilas. Infecções do leito ungueal (**paroníquia**) ou na face palmar das pontas dos dedos (**panarício**) são extremamente dolorosas. Elas podem ser devido a um trauma ou à penetração de uma farpa e, se profundas o suficiente, podem destruir o osso da falange terminal ou descolar a unha.

As infecções pulmonares por *S. aureus* (Fig. 8-16) apresentam um infiltrado polimorfonuclear semelhante ao causado pelas infecções pelo *S. pneumoniae* (Fig. 8-4), contudo causam muito mais destruição tecidual. As infecções pulmonares usualmente surgem de uma fonte hematogênica, como um trombo infectado, ou numa condição predisponente, como a gripe.

FIGURA 8-16 Abscesso estafilocócico do pulmão com infiltrado neutrofílico extenso e destruição dos alvéolos (contraste com a Fig. 8-4). O detalhe mostra a mesma área na coloração de Gram, destacando-se os grupamentos de bactérias.

A **síndrome da pele escaldada estafilocócica**, também denominada doença de Ritter, ocorre mais frequentemente em crianças com infecções por *S. aureus* na nasofaringe ou pele. Há exantema semelhante à queimadura pelo sol, que se espalha pelo corpo inteiro e evolui na formação de bolhas frágeis que levam à perda parcial ou total da pele. A descamação da epiderme na síndrome da pele escaldada estafilocócica ocorre ao nível da camada granulosa, distinguido-a da necrólise epidérmica tóxica, ou doença de Lyell, a qual é secundária à hipersensibilidade a fármacos e causa descamação ao nível da junção dermoepidérmica (Cap. 25).

Infecções Estreptocócicas e Enterocócicas

Os estreptococos causam infecções supurativas da pele, orofaringe, pulmões e valvas cardíacas. Eles também são responsáveis por numerosas síndromes pós-infecciosas, incluindo a febre reumática (Cap. 12), glomerulonefrite por imunocomplexo (Cap. 20) e eritema nodoso (Cap. 25). Essas bactérias são cocos Gram-positivos que crescem em pares ou em cadeias. Os estreptococos β-hemolíticos são tipificados de acordo com seus antígenos carboidratos de superfície (Lancefield). O *S. pyogenes* (grupo A) causa faringite, escarlatina, erisipela, impetigo, febre reumática, síndrome do choque tóxico e glomerulonefrite. O *S. agalactiae* (grupo B) coloniza o trato genital feminino e causa sepse e meningite em neonatos e corioamnionite em gestantes. O *S. pneumoniae*, o estreptococo α-hemolítico mais importante, é uma causa comum de pneumonia adquirida na comunidade em adultos mais velhos e de meningite em crianças e adultos. Os estreptococos do grupo *viridans* incluem os estreptococos V α-hemolíticos e não hemolíticos encontrados na flora oral normal, que são uma causa comum de endocardite. O *S. mutans* é a principal causa de cáries dentárias. As infecções estreptocócicas são diagnosticadas por meio de cultura, e, naqueles com faringite, pelo teste rápido do antígeno estreptocócico.

Os enterococos são cocos Gram-positivos que crescem em cadeias. Eles são frequentemente resistentes aos antibióticos comumente utilizados e são causas significativas de endocardite e de infecções do trato urinário.

Patogenia

As diferentes espécies de estreptococos produzem muitos fatores de virulência e toxinas. *S. pyogenes, S. agalactiae* e *S. pneumoniae* apresentam cápsulas resistentes à fagocitose. O *S. pyogenes* também expressa a proteína M, uma proteína de superfície que impede a fagocitose da bactéria, e uma peptidase C5a do complemento, que degrada esse peptídio quimiotático. O *S. pyogenes* secreta uma exotoxina pirogênica, codificada por um fago, que causa febre e exantema na escarlatina. A febre reumática aguda pós-estreptocócica é provavelmente causada pelos anticorpos antiproteína M estreptocócica e pelas células T que reagem de forma cruzada com as proteínas cardíacas. Os *S. pyogenes* virulentos têm sido referidos como bactérias comedoras de carne, porque causam uma fasciite necrosante rapidamente progressiva. Embora a cápsula antifagocítica seja o fator de virulência mais importante do *S. pneumoniae*, este também produz pneumolisina, uma toxina que se insere na membrana das células hospedeiras e promove a lise das células, aumentando consideravelmente o dano tecidual. O *S. mutans* causa as cáries por meio da metabolização da sacarose em ácido lático (o qual causa a desmineralização do esmalte dentário) e pela secreção de glicanos de alto peso molecular que promovem a agregação das bactérias e a formação das placas.

Os enterococos são bactérias de baixa virulência, embora eles tenham uma cápsula antifagocítica e produzam enzimas que danificam os tecidos do hospedeiro. A emergência dos enterococos como patógenos é primariamente devida às suas resistências aos antibióticos.

Morfologia

As infecções estreptocócicas são caracterizadas por infiltrados neutrofílicos intersticiais difusos com mínima destruição dos tecidos do hospedeiro. As lesões cutâneas causadas pelos estreptococos (furúnculos, carbúnculos e impetigo) parecem com as causadas pelos estafilococos.

A **erisipela** é causada pelas exotoxinas provenientes da infecção superficial com *S. pyogenes*. É caracterizada por um edema cutâneo eritematoso que se espalha rapidamente, podendo ter início na face ou, menos frequentemente, no corpo ou numa extremidade. O exantema tem um limite serpiginoso, nítido, bem marcado, e pode mostrar na face uma distribuição em “borboleta” (Fig. 8-17). Ao exame histológico, observa-se na epiderme e na derme uma reação inflamatória neutrofílica, difusa, edematosa, estendendo-se para o tecido subcutâneo. Microabscessos podem ser formados, contudo a necrose tecidual é normalmente menor.

FIGURA 8-17 Erisipela estreptocócica.

A **faringite estreptocócica**, que é o principal antecedente da glomerulonefrite pós-estreptocócica (Cap. 20), é marcada por edema, tumefação da epiglote e abscessos puntiformes nas criptas tonsilares, algumas vezes acompanhados por linfadenopatia cervical. O edema associado à infecção faríngea severa pode avançar para as vias aéreas, especialmente se houver formação de abscesso peritonsilar ou retrofaríngeo.

A **escarlatina**, associada com faringite causada pelo *S. pyogenes*, é mais comum entre as idades de 3 e 15 anos. É manifestada por uma erupção eritematosa salpicada de pontos, a qual é mais proeminente no tronco e nas regiões mediais dos braços e das pernas. A face também é acometida, porém geralmente uma pequena área ao redor da boca permanece relativamente não afetada, produzindo uma palidez perioral. A pele normalmente se torna hiperceratótica e escamosa durante a defervescência.

O *S. pneumoniae* é uma importante causa de pneumonia lobar (descrita no Cap. 15 e ilustrada na Fig. 8-4).

Difteria

A difteria é causada pela *Corynebacterium diphtheriae*, um bastonete Gram-positivo delgado com extremidades claviformes, que é **transmitido de pessoa a pessoa através de gotículas respiratórias ou exsudato da pele**. A difteria respiratória causa infecção faríngea ou, menos frequentemente, nasal ou laríngea. Há a formação de uma membrana faríngea, acinzentada, mediada por toxina, e danos ao coração, nervos e outros órgãos. A difteria cutânea caracteriza-se por úlceras crônicas com membrana acinzentada, suja, sem danos sistêmicos. O *C. diphtheriae* produz uma toxina A-B codificada por fago, que bloqueia a síntese de proteína na célula hospedeira. O fragmento A faz isso por meio da catalisação da transferência covalente de difosfato de adenosina (ADP)-ribose para o alongamento do fator-2 (EF-2). Isto inibe a função do EF-2, o qual é necessário para a tradução do mRNA em proteína. Uma única molécula de toxina diftérica pode matar uma célula pela ribosilação do ADP e, com isso, inativar mais de um milhão de moléculas EF-2. A imunização com o toxoide diftérico (toxina fixada em formalina) estimula a produção de anticorpos neutralizadores de toxina que protegem os indivíduos dos efeitos letais da toxina.

Morfologia

O *C. diphtheriae* carreado nas gotículas respiratórias prolifera no local onde se fixa, na mucosa da nasofaringe, orofaringe, laringe ou da traqueia. A bactéria também forma lesões satélites no esôfago ou nas vias aéreas inferiores. A liberação da exotoxina causa necrose do epitélio, acompanhada pela produção de um exsudato fibrinossupurado denso. A coagulação desse exsudato na superfície necrótica ulcerada cria uma membrana superficial firme, suja, acinzentada a negra, algumas vezes chamada de **pseudomembrana**, pois ela não é formada por tecido viável (Fig. 8-18). Há uma intensa infiltração neutrofílica nos tecidos subjacentes com acentuada congestão vascular, edema intersticial e exsudação de fibrina. Quando a membrana se desprende do seu leito inflamado e vascularizado, sangramento e asfixia podem ocorrer. Com o controle da infecção, a membrana é expelida pela tosse ou removida por digestão enzimática, e a reação inflamatória diminui.

FIGURA 8-18 Membrana da difteria (*seta*) dispondo-se dentro de um brônquio transverso. (Cortesia do Dr. Robin A. Cooke, Department of Anatomical Pathology, Princess Alexandria Hospital, Brisbane, Austrália.)

Embora a invasão bacteriana permaneça localizada, com a entrada da exotoxina no sangue e a sua distribuição sistêmica, pode haver esteatose no miocárdio com necrose isolada de miofibras, polioneurite com degeneração das bainhas de mielina e dos cilindros-eixos, e (menos comumente) esteatose e necrose focal das células parenquimatosas do fígado, rins e das suprarrenais.

Listeriose

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo Gram-positivo que causa infecções severas a partir dos alimentos nos hospedeiros vulneráveis. Surtos de infecções por *L. monocytogenes* foram relacionados a produtos lácteos, frango, e cachorros-quentes contaminados. Mulheres grávidas, neonatos, adultos mais velhos e indivíduos imunossuprimidos são particularmente suscetíveis à infecção severa por *L. monocytogenes*. Em mulheres grávidas,

a *L. monocytogenes* causa uma amnionite que pode resultar em aborto, natimorto ou sepse neonatal. Em neonatos e adultos imunossuprimidos, ela pode causar doença disseminada (granulomatose infantisséptica do recém-nascido) e uma meningite exsudativa.

A *L. monocytogenes* é um patógeno intracelular facultativo, e, portanto, as células T desempenham um papel particularmente importante na resposta imune do hospedeiro. As bactérias ligam-se aos receptores nas células epiteliais hospedeiras e nos macrófagos e são fagocitadas. A bactéria escapa do fagolisossoma utilizando uma proteína formadora de poro, a listeriolisina O, e duas fosfolipases. No citoplasma da célula hospedeira, a Act A, uma proteína da superfície bacteriana, liga-se às proteínas do citoesqueleto da célula hospedeira e induz a polimerização da actina. Isso, por seu lado, gera uma força suficiente para propelir a bactéria para dentro das células hospedeiras adjacentes não infectadas. Os macrófagos em repouso falham em matar a bactéria intracelular, enquanto os macrófagos que são ativados pelo IFN-γ o conseguem. Desse modo, uma resposta efetiva do hospedeiro contra a *L. monocytogenes* depende do IFN-γ produzido pelas células NK no início da infecção e pelas células T na infecção crônica. Os pacientes com defeitos na imunidade mediada por células, tais como os que possuem níveis reduzidos de linfócitos CD4+, apresentam risco aumentado para a listeriose.

Morfologia

Nas infecções agudas, a *L. monocytogenes* promove um padrão exsudativo de inflamação com numerosos neutrófilos. A meningite que ela causa é macroscópica e microscopicamente indistinguível daquela causada pela infecção com outras bactérias piogênicas (Cap. 28). **O achado de bacilos Gram-positivos predominatemente intracelulares no LCR é praticamente diagnóstico**. Mais lesões variadas podem ser encontradas nos neonatos e nos adultos imunossuprimidos. Abscessos focais se alternando com nódulos acinzentados ou amarelos representando restos de tecido amorfo necrótico podem ocorrer em qualquer órgão, incluindo o pulmão, fígado, baço e linfonodos. Nas infecções com duração mais longa, os macrófagos aparecem em maior número, porém os granulomas são raros. Crianças pequenas nascidas com sepse por *L. monocytogenes* frequentemente apresentam um exantema papular nas extremidades, e abscessos listerianos podem ser vistos na placenta. Um esfregaço do mecônio irá revelar os bacilos Gram-positivos.

Antraz[1]

O antraz é caracterizado por lesões inflamatórias necrosantes da pele ou do trato gastrointestinal ou sistêmicas. É causado pelo *Bacillus anthracis*, uma bactéria grande, em forma de bastonete, Gram-positiva, formadora de esporos, encontrada em fontes ambientais. O gado torna-se infectado pelos esporos encontrados em seu ambiente ou no alimento. Os seres humanos geralmente são infectados pela ingestão ou manipulação de carnes ou produtos (p. ex., lã ou peles) de animais infectados. Há um número pequeno de casos de antraz por ano, a maioria dos quais ocorre em países em desenvolvimento. Os esporos de antraz podem ser produzidos na forma de um pó fino, criando uma arma biológica potente que é uma ameaça de bioterrorismo em potencial. Em 1979, a liberação acidental de esporos de *B. anthracis* em um instituto de pesquisas militar na Rússia matou 66 pessoas. Em 2001, 22 pessoas nos Estados Unidos foram infectadas com *B. anthracis*, em sua maioria através de esporos entregues pelo correio.

Existem três formas principais de antraz.

- O *antraz cutâneo*, que totaliza 95% das infecções de ocorrência natural, inicia-se como uma pápula indolor, pruriginosa, que se desenvolve em uma vesícula dentro de 2 dias. À medida que a vesícula aumenta, um edema bem evidente pode se formar ao redor, com o desenvolvimento de linfadenopatia regional. Após a ruptura da vesícula, a úlcera remanescente torna-se coberta por uma crosta negra característica, a qual seca e cai à medida que a pessoa se recupera. A bacteremia é rara.
- O *antraz inalado* ocorre quando os esporos veiculados pelo ar são inalados. Os esporos são carreados pelos fagócitos para os linfonodos, onde eles germinam, produzindo bacilos que liberam toxinas que causam mediastinite hemorrágica. Após uma doença prodrômica de 1 a 6 dias caracterizada por febre, tosse, e dor torácica ou abdominal, há o início abrupto de febre elevada, hipoxia e sudorese. Frequentemente, a meningite desenvolve-se da bacteremia. O antraz inalado rapidamente leva ao choque e frequentemente à morte dentro

de 1 a 2 dias.

- O *antraz gastrointestinal* é geralmente contraído pela ingestão de carne meio crua contaminada com *B. anthracis*. Inicialmente a pessoa tem náusea, dor abdominal e vômito, seguidos de diarreia sanguinolenta severa e, algumas vezes, de bacteremia. A mortalidade é de aproximadamente 40%.

Patogenia

O *B. anthracis* produz toxinas potentes e uma cápsula de poliglutamil antifagocítica. Os mecanismos de ação das toxinas do antraz são bem entendidos (Fig. 8-19). Elas possuem subunidades A e B. A subunidade B também é conhecida como *antígeno protetor*, porque os anticorpos contra ela protegem contra as toxinas. Após a infecção, a subunidade B é liberada na circulação e liga-se a um receptor da superfície celular que é altamente expresso nas células endoteliais. Em seguida, uma protease do hospedeiro retira um fragmento da subunidade B, e o fragmento remanescente autoassocia-se para formar um heptâmero. A unidade B não é tóxica, porém serve para transferir as unidades A tóxicas para dentro das células. A toxina do antraz possui duas subunidades A alternadas: *fator de edema* (FE) e *fator letal* (FL), cada qual nomeado de acordo com o efeito da toxina em animais experimentais. Uma a três moléculas de EF ou LF ligam-se a um heptâmero de subunidade B, e este complexo é endocitado para dentro da célula hospedeira. Cada heptâmero B liga-se tanto ao EF quanto ao LF. O baixo pH do endossomo causa uma mudança conformacional no heptâmero B, a qual, então, forma um canal na membrana do endossomo através do qual o EF ou o LF movem-se para dentro do citoplasma. No citoplasma, o EF se liga ao cálcio e à calmodulina para formar uma adenilato ciclase. A enzima ativa converte o ATP em monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), alterando a função celular. O LF possui um mecanismo de ação diferente. O LF é uma protease que destrói as cinases da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPKK). Essas cinases regulam a atividade das MAPKs, as quais são importantes reguladores da proliferação e diferenciação celulares (Cap. 1). O mecanismo de morte celular causado pela desregulação da MAPK não é entendido.

FIGURA 8-19 Mecanismo de ação das toxinas do antraz. Note que cada subunidade B se liga ao EF ou ao LF, mas não a ambos (como mostrado por simplicidade). (Adaptada de Mourez M, Lacy DB, Cunningham K, et al: 2001: A year of major advances in anthrax toxin research. *Trends Microbiol* 2002;10:287.)

Morfologia

As lesões no antraz em qualquer local são tipificadas pela necrose e pela inflamação exsudativa rica em neutrófilos e macrófagos. A presença de bactérias extracelulares grandes, Gram-positivas, com forma de vagão, em cadeias, observadas histopatologicamente ou crescidas em cultura, sugere o diagnóstico.

O antraz inalatório causa numerosos focos de hemorragia no mediastino e linfadenite hemorrágica nos linfonodos hilares e peribrônquicos. Os pulmões tipicamente mostram uma pneumonia intersticial peri-hilar com infiltração de macrófagos e neutrófilos e vasculite pulmonar. Lesões hemorrágicas pulmonares associadas com vasculite também estão presentes em cerca de metade dos casos. Os linfonodos mediastinais são aumentados por edema e por macrófagos contendo linfócitos apoptóticos fagocitados. O *B. anthracis* é mais provavelmente visto nos capilares alveolares e nas vênulas e, em menor grau, no espaço alveolar e nos linfonodos hilares que recebem a drenagem (Fig. 8-20). Entretanto, nos casos fatais, o organismo pode ser encontrado em múltiplos órgãos (baço, fígado, intestinos, rins, glândulas suprarrenais e meninges).

FIGURA 8-20 *Bacillus anthracis* no seio subcapsular de um linfonodo hilar de um paciente que morreu de antraz por inalação. (Cortesia do Dr. Lev Grinberg, Department of Pathology, Hospital 40, Ekaterinburg, Rússia, e do Dr. David Walker, UTMB Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, Galveston, Texas.)

Nocardia

***Nocardia* são bactérias Gram-positivas aeróbicas, encontradas no solo, que causam infecções oportunistas**. O organismo cresce em cadeias ramificadas características. Em cultura, a *Nocardia* forma filamentos aéreos finos que se assemelham a hifas. Apesar dessa similaridade morfológica aos fungos, as *Nocardia* são bactérias verdadeiras.

A *Nocardia asteroides* causa infecções respiratórias, mais frequentemente em pacientes com defeitos na imunidade devido ao uso prolongado de esteroides, à infecção pelo HIV ou ao diabetes melito. A infecção respiratória com *N. asteroides* causa uma doença indolente com febre, perda de peso, e tosse, a qual pode ser confundida com tuberculose ou malignidade. Em alguns casos, as infecções por *N. asteroides* disseminam-se dos pulmões para o SNC. As infecções do SNC também são indolentes e causam *deficits* neurológicos variados, dependendo do local das lesões. A *Nocardia brasiliensis* causa infecções da pele secundárias a lesões contaminadas com o solo. As manifestações incluem celulite, doença linfocutânea e actinomicetoma com a formação de nódulos que evoluem para formar fístulas de drenagem crônica.

Morfologia

A *Nocardia* aparece no tecido como organismos Gram-positivos delgados, arranjados em filamentos ramificados (Fig. 8-21). A coloração irregular dá ao filamento uma aparência de contas. A *Nocardia* cora-se pelas colorações acidorresistentes modificadas (coloração de Fite-Faraco), ao contrário do *Actinomyces*, o qual pode parecer semelhante na coloração de Gram do tecido. A *Nocardia* promove uma resposta supurativa com liquefação central e granulação e fibrose ao redor. Não se formam granulomas.

FIGURA 8-21 *Nocardia asteroides* em uma amostra de escarro corado pelo método de Gram. Note os leucócitos e organismos Gram-positivos ramificados como contas. (Cortesia da Dra. Ellen Jo Baron, Stanford University Medical Center, Stanford, Calif.)

Infecções Bacterianas Gram-negativas

Somente poucas bactérias Gram-negativas são discutidas nesta seção. Numerosos patógenos Gram-negativos importantes são discutidos nos capítulos apropriados dos sistemas de órgãos, incluindo as causas bacterianas de infecções gastrointestinais e do trato urinário. Organismos anaeróbios Gram-negativos são considerados mais adiante neste capítulo. As infecções por bactérias Gram-negativas são normalmente diagnosticadas por cultura.

Infecções por Neisseria

Neisseria são diplococos Gram-negativos que são achatados nos lados contíguos, dando ao par o formato de um grão de café. Essas bactérias aeróbicas possuem necessidades nutricionais rigorosas e crescem melhor em meios enriquecidos, como o ágar sangue de ovelha lisado. As duas *Neisseria* clinicamente inportantes são a *N. meningitidis* e a *N. gonorrhoeae.*

A *N. meningitidis* é uma causa importante de meningite bacteriana, particularmente entre adolescentes e adultos jovens. O organismo é um colonizador comum da orofaringe e é disseminado pela via respiratória. Uma resposta imune leva à eliminação do organismo colonizador na maioria das pessoas, e essa resposta é protetora contra uma infecção subsequente pelo mesmo sorótipo de bactéria. Existem vários sorótipos capsulares de *N. meningitidis,* entretanto cinco deles causam a maioria dos casos da doença. A doença invasiva ocorre principalmente quando as pessoas encontram novas cepas para as quais não são imunes, como pode acontecer em crianças pequenas ou adultos jovens vivendo em alojamentos populosos, como quartéis militares ou dormitórios universitários. A *N. meningitidis* é endêmica nos Estados Unidos, porém as epidemias ocorrem periodicamente na África subsaariana e causam milhares de mortes. Vacinas conjugadas de *N. meningitidis* compostas de polissacáridos capsulares conjugados a proteínas antigênicas estão disponíveis e são altamente eficazes na prevenção da doença.

Mesmo na ausência de imunidade preexistente, apenas uma pequena fração das pessoas infectadas com *N.*

meningitidis desenvolve meningite. A bactéria precisa invadir as células epiteliais respiratórias e atravessar o lado basolateral das células para entrar no sangue. No sangue, a cápsula da bactéria inibe a opsonização e a destruição das bactérias pelas proteínas do complemento. A importância do complemento como uma primeira linha de defesa contra a *N. meningitidis* é demonstrada pelas taxas elevadas de infecções sérias entre pessoas que possuem defeitos herdados nas proteínas do complemento (C5 a C9), que formam o complexo de ataque à membrana, ou nos pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (Cap. 14), que estão sendo tratados com um inibidor do anticorpo do complexo de ataque à membrana. Se a *N. meningitidis* escapa da resposta do hospedeiro, as consequências podem ser severas. Embora o tratamento antibiótico reduza bastante a mortalidade na infecção por *N. meningitidis*, cerca de 10% dos pacientes infectados ainda morrem. A patologia da meningite piogênica é discutida no Capítulo 28.

A *N. gonorrhoeae* é uma causa importante de doença sexualmente transmissível (DST), com mais de 300.000 casos notificados a cada ano nos Estados Unidos. É a segunda somente em relação a *C. trachomatis*, entre as bactérias das DSTs. A infecção no homem causa uretrite. Em mulheres, a infecção por *N. gonorrhoeae* é frequentemente assintomática e, portanto, pode ocorrer sem ser notada. A gonorreia não tratada pode levar à doença inflamatória pélvica, que pode causar infertilidade ou gestação ectópica (Cap. 22). A infecção é diagnosticada pela cultura e por testes de PCR.

Embora a infecção por *N. gonorrhoeae* usualmente manifeste-se localmente nas mucosas genital ou cervical, da faringe ou anorretal, infecções disseminadas podem ocorrer. Como a *N. meningitidis*, a N. *gonorrhoeae* é mais propensa a disseminar-se nas pessoas que têm deficiência de proteínas do complemento que formam o complexo de ataque à membrana. Infecções disseminadas de adultos e adolescentes usualmente causam artrite séptica acompanhada de exantema com pápulas e pústulas hemorrágicas. A infecção neonatal por *N. gonorrhoeae* causa conjuntivite e pode levar à cegueira e, raramente, à sepse. A infecção ocular, que pode ser prevenida através da instilação de nitrato de prata ou antibióticos nos olhos do recém-nascido, permanece uma causa importante de cegueira em algumas nações em desenvolvimento.

Patogenia

Organismos de *Neisseria* aderem-se às e invadem as células epiteliais não ciliadas no local de entrada (nasofaringe, uretra ou cérvice). A aderência da *N. gonorrhoeae* às células epiteliais é inicialmente mediada por *pili* longos, os quais se ligam à CD46, uma proteína expressa em todas as células nucleadas humanas. As proteínas OPA (assim nomeadas porque tornam as colônias bacterianas opacas) estão localizadas na membrana externa da bactéria, aumentam a ligação da *Neisseria* nas células epiteliais e promovem a entrada da bactéria nas células.

A *Neisseria* utiliza a variação antigênica como uma estratégia para escapar da resposta imune. A existência de múltiplos sorótipos capsulares de *N. meningitidis* resulta em meningite em algumas pessoas, ao serem expostas a uma nova cepa, como discutido anteriormente. Além disso, as espécies de *Neisseria* também podem gerar novos antígenos por mecanismos genéticos especiais, que permitem que um único clone bacteriano mude seus antígenos expressos e escape das defesas imunes. Esses mecanismos envolvem tanto as proteínas OPA como os *pili*:

- Recombinação dos genes codificadores das proteínas dos *pili*. Os *pili* são compostos de polipeptídios codificados pelo gene pilina, que consiste em um promotor e em sequências codificadoras para 10 a 15 variantes de proteínas dos *pili*. Em qualquer momento no tempo, apenas uma dessas sequências codificadoras fica adjacente ao promotor, permitindo que esta seja expressa. Periodicamente, a recombinação homóloga coloca uma das outras sequências codificadoras da pilina próxima ao promotor, resultando na expressão de uma variante diferente dos *pili*.
- Expressão das diferentes proteínas OPA. Cada gene *OPA* possui várias repetições de uma sequência de cinco nucleotídeos, os quais são frequentemente deletados ou duplicados. Essas mudanças alteram a fase de leitura do gene, de modo que ele codifica novas sequências. Códons de terminação também são introduzidos por adições e deleções, o que determina se cada gene *OPA* é expresso ou silenciado. Desse modo, a *Neisseria* pode expressar uma, nenhuma ou múltiplas proteínas OPA em qualquer momento.

Coqueluche

A coqueluche, causada pelo cocobacilo Gram-negativo *Bordetella pertussis*, é uma doença aguda,

altamente transmissível, caracterizada por paroxismos de tosse violenta seguidos de um alto "estridor" inspiratório. Nos Estados Unidos, a incidência da coqueluche tem subido drasticamente, com grandes epidemias ocorrendo em 2005, 2010 e 2012. Embora as razões para esse aumento não sejam claras, a vacina acelular da coqueluche atualmente em uso é menos eficaz do que a vacina utilizada antes de 1997, e isso pode ser um fator na mudança da epidemiologia da doença. Em áreas do mundo em desenvolvimento, onde a vacinação não é amplamente praticada, a coqueluche mata centenas de milhares de crianças em cada ano. O diagnóstico é mais bem realizado pela PCR, porque a cultura é menos sensível.

Patogenia

A *B. pertussis* coloniza a borda em escova do epitélio brônquico e também invade os macrófagos. Ela contém uma hemaglutinina filamentosa que se liga aos carboidratos na superfície das células epiteliais respiratórias, assim como as integrinas do CR3 (Mac-1) nos macrófagos. A toxina da *B. pertussis* é uma toxina A-B típica que é composta por cinco subunidades. A unidade A, como a toxina da cólera, promove ADP-ribolisação e inativa as proteínas ligantes de nucleotídeo guanina, de modo que as proteínas G não mais transduzem sinais. O componente B contém quatro subunidades que se ligam a moléculas extracelulares e permitem que a subunidade A entre nas células. A subunidade B também pode se ligar a moléculas da superfície celular, tais como a TLR-4, e, através destas, ela pode iniciar eventos de sinalização nas células. Coletivamente, as subunidades de toxina da coqueluche comprometem as defesas do hospedeiro através da inibição de neutrófilos e macrófagos e da paralisação dos cílios, entre outros efeitos.

A *B. pertussis* também produz uma adenilato ciclase tóxica que entra nas células hospedeiras e converte o ATP em cAMP. O aumento no cAMP inibe a fagocitose e a explosão oxidativa nos neutrófilos, e pode causar a apoptose dos macrófagos. Além disso, a toxina da coqueluche inibe o recrutamento de neutrófilos nas vias aéreas e tem efeitos inibitórios sobre os macrófagos; os mecanismos subjacentes a esses efeitos não são compreendidos.

Morfologia

A bactéria *Bordetella* causa uma laringotraqueobronquite que, em casos graves, causa erosão da mucosa brônquica, hiperemia, e exsudato mucopurulento copioso (Fig. 8-22). A menos que superinfectados, os alvéolos pulmonares permanecem abertos e intactos. Em paralelo à linfocitose periférica marcante (até 90%), ocorrem hipercelularidade e aumento dos folículos linfoides da mucosa e dos linfonodos peribrônquicos.

FIGURA 8-22 Coqueluche mostrando uma névoa de bacilos (*setas*) entremeados com os cílios das células epiteliais brônquicas. O detalhe destaca a névoa de bacilos por imuno-histoquímica usando um anticorpo monoclonal reativo ao lipo-oligossacarídeo A da *Bordetella pertussis*. (Cortesia das imagens do Dr. Christopher Paddock of the Centers for Disease Control, Atlanta, Ga.)

Infecção por *Pseudomonas*

A *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo Gram-negativo, aeróbico, oportunista, que é frequente como patógeno fatal em pessoas com fibrose cística, queimaduras severas ou neutropenia. Muitas pessoas com fibrose cística morrem de insuficiência pulmonar secundária à infecção crônica por *P. aeruginosa*. A *P. aeruginosa* pode ser bastante resistente aos antibióticos, tornando essas infecções difíceis de serem tratadas. Ela frequentemente infecta queimaduras extensas da pele, o que pode levar à sepse. A *P. aeruginosa* é uma causa comum de infecções adquiridas em hospitais; ela já foi cultivada de bacias de lavagem, tubos respiratórios, berços de maternidades, e até mesmo de garrafas contendo antissépticos. Ela também causa ceratite da córnea em pessoas que utilizam lentes de contato, endocardite e osteomielite em usuários de drogas intravenosas, otite externa (ouvido de nadador) em indivíduos saudáveis, e otite externa grave em diabéticos.

Patogenia

A *P. aeruginosa* produz várias toxinas que contribuem para o dano tecidual local. O organismo secreta uma exotoxina A-B chamada *exotoxina A* que, como a toxina da difteria, inibe a síntese de proteínas por ADP-ribosilação da proteína ribossômica EF-2, levando à morte as células hospedeiras. A *P. aeruginosa* também secreta enzimas prejudiciais que destroem a matriz extracelular (elastase), matam leucócitos (leucocidina), e destroem as membranas celulares (hemolisinas). Nos pulmões de pessoas com fibrose cística, a *P. aeruginosa* secreta um exopolissacarídeo mucoide denominado *alginato*, que forma um biofilme viscoso que protege a bactéria dos anticorpos, complemento, fagócitos e antibióticos. O organismo rapidamente desenvolve também resistência aos antibióticos através de outros mecanismos, tornando o tratamento difícil.

Morfologia

A *Pseudomonas* causa uma **pneumonia necrosante** que está distribuída por toda a via aérea terminal em um padrão de flor-de-lis, com centros necróticos pálidos evidentes e áreas periféricas vermelhas e hemorrágicas. Ao exame microscópico, massas de organismos são vistas com a tendência de serem mais concentradas nas paredes dos vasos sanguíneos, onde as células hospedeiras sofrem necrose coagulativa (Fig. 8-23). Esse quadro de **vasculite bacteriana** Gram-negativa acompanhado de trombose e hemorragia, embora não patognomônico, é altamente sugestivo de uma infecção por *P. aeruginosa.*

FIGURA 8-23 Vasculite por *Pseudomonas*, na qual massas de organismos formam uma névoa perivascular azul.

A obstrução brônquica causada por tampões mucosos e a subsequente infecção por *P. aeruginosa* são complicações frequentes da fibrose cística. Apesar do tratamento antibiótico e da resposta imune do hospedeiro, a infecção crônica por *P. aeruginosa* pode resultar em bronquiectasia e fibrose pulmonar (Cap. 15).

Nas queimaduras de pele, a *P. aeruginosa* prolifera amplamente, penetrando profundamente nas veias e disseminando-se hematogenicamente. Lesões de pele ovais bem demarcadas, necróticas e hemorrágicas, denominadas de **ectima gangrenoso**, frequentemente aparecem. A coagulação intravascular disseminada é uma complicação frequente da bacteremia por *P. aeruginosa*.

Peste

A *Yersinia pestis* é uma bactéria intracelular facultativa Gram-negativa que causa uma infecção invasiva, frequentemente fatal, conhecida como *peste*. Ela é transmitida de roedores para humanos através de picadas de pulgas ou, menos frequentemente, de um humano para outro através de aerossóis. A peste, também denominada de *Morte Negra*, causou três grandes pandemias que mataram uma estimativa de 100 milhões de pessoas no Egito e Império Bizantino no século VI; um quarto da população europeia nos séculos XIV e XV; e dezenas de milhões na Índia, Mianmar e na China, no início do século XX. A maioria dos casos agora ocorre na África, porém o organismo é endêmico em muitas partes do mundo, incluindo países da ex-União Soviética, nas

Américas e na Ásia. Roedores silvestres no oeste rural dos Estados Unidos estão infectados com *Y. pestis*, e são a fonte de 10 a 15 casos humanos que ocorrem a cada ano. A *Y. enterocolitica* e a *Y. pseudotuberculosis* são geneticamente semelhantes a *Y. pestis*; essas bactérias causam ileíte e linfadenite mesentérica transmitidas por via fecal-oral.

A *Y. pestis* garante a sua própria dispersão através da formação de um biofilme que obstrui o intestino da pulga infectada. A pulga faminta pica e regurgita antes de se alimentar e, desse modo, infecta o roedor ou o humano que está sendo picado. A bactéria se espalha do local da inoculação para os tecidos linfoides, onde elas proliferam e inibem o hospedeiro de montar uma resposta eficaz. A *Y. pestis* possui um complexo de genes transmitidos por plasmídeos, o *Yop virulon*, que codifica um sistema de secreção tipo III, uma estrutura semelhante a uma seringa oca, que se projeta da superfície bacteriana, liga-se às células hospedeiras, e injeta as toxinas bacterianas, denominadas *Yops* (proteínas da capa externa da *Yersinia*), para dentro da célula. As YopE, YopH, e YopT bloqueiam a fagocitose através da inativação de moléculas que regulam a polimerização da actina. A YopJ inibe as vias de sinalização que são ativadas pelo LPS, bloqueando a produção de citocinas inflamatórias.

Morfologia

Yersinia pestis causa aumento dos linfonodos (bubões), pneumonia, ou sepse com uma neutrofilia marcante. Os aspectos histológicos característicos incluem (1) proliferação maciça dos organismos, (2) aparecimento precoce de efusões ricas em proteínas e em polissacarídeos, com poucas células inflamatórias, (3) necrose dos tecidos e dos vasos sanguíneos com hemorragia, trombose e marcante edema tecidual, e (4) infiltrados neutrofílicos que se acumulam adjacentes às áreas necróticas à medida que o reparo inicia-se.

Na **peste bubônica**, a picada de pulga infectada é normalmente nas pernas, onde forma uma pequena pústula ou úlcera. Os linfonodos de drenagem aumentam dramaticamente em poucos dias e se tornam moles, pulposos, e com cor de ameixa, podendo sofrer infarto ou se romper através da pele. Na **peste pneumônica** ocorre uma broncopneumonia severa, necrosante, hemorrágica e confluente, frequentemente com pleurite fibrinosa. Na **peste septicêmica**, os linfonodos em todo o corpo, assim como os órgãos ricos em fagócitos mononucleares, desenvolvem focos de necrose. Bacteremia fulminante também induz coagulação intravascular disseminada com hemorragias e trombos disseminados.

Cancroide (Cancro Mole)

O cancroide resulta de uma infecção ulcerativa aguda, sexualmente transmissível, causada pelo *Hemophilus ducreyi*. A doença é mais comum em áreas tropicais e subtropicais, entre grupos socioeconômicos baixos e homens que têm relações sexuais frequentes com prostitutas. O cancroide é uma das causas mais comuns de úlceras genitais na África e Sudeste da Ásia, onde ele provavelmente serve como um importante cofator na transmissão da infecção pelo HIV. O cancroide é incomum nos Estados Unidos, com 20 a 50 casos por ano relatados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos vários últimos anos. É difícil para o organismo crescer em cultura, e testes baseados na PCR não estão amplamente disponíveis, de modo que o cancroide é provavelmente subdiagnosticado.

Morfologia

De 4 a 7 dias após a inoculação, desenvolve-se uma pápula eritematosa dolorosa envolvendo a genitália externa. Nos homens, a lesão primária ocorre geralmente no pênis; nas mulheres, a maioria das lesões ocorre na vagina ou na área periuretral. Durante vários dias, a superfície da lesão primária sofre erosão para produzir uma úlcera irregular dolorosa. Em contraste com o cancro primário da sífilis, a úlcera do cancroide não é endurecida, e lesões múltiplas podem estar presentes. A base da úlcera é recoberta por um exsudato felpudo amarelo-acinzentado. Os linfonodos regionais tornam-se aumentados e dolorosos em cerca de 50% dos casos dentro de 1 a 2 semanas após a inoculação primária. Se a infecção não for tratada, os linfonodos aumentados (bubões) podem erodir a pele suprajacente para produzir úlceras de drenagem crônicas.

Microscopicamente, a úlcera do cancroide contém uma zona superficial de restos celulares neutrofílicos e

fibrina, e uma zona subjacente de tecido de granulação contendo áreas de necrose e vasos com trombose. Um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário denso está presente abaixo da camada de tecido de granulação. Os cocobacilos são algumas vezes demonstráveis nas colorações de Gram ou impregnação pela prata, porém eles são frequentemente obscurecidos por outras bactérias que colonizam a base da úlcera.

Granuloma Inguinal

O granuloma inguinal, ou donovanose, é uma doença inflamatória crônica sexualmente transmitida, causada pela *Klebsiella granulomatis* (anteriormente denominada de *Calymmatobacterium donovani*), um diminuto cocobacilo encapsulado. O granuloma inguinal é incomum nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, mas é endêmico em áreas rurais em alguns países em desenvolvimento. Casos não tratados são caracterizados pelo desenvolvimento de cicatrizes extensas, frequentemente associadas com obstrução linfática e linfedema (elefantíase) da genitália externa. A cultura do organismo é difícil, e os ensaios com PCR não estão amplamente disponíveis, de forma que o diagnóstico é realizado por meio do exame microscópico de esfregaços ou amostras obtidas por biópsias das úlceras.

Morfologia

O granuloma inguinal inicia-se como uma lesão papular elevada no epitélio estratificado escamoso úmido da genitália ou, raramente, na mucosa oral ou da faringe. A lesão finalmente ulcera e desenvolve tecido de granulação abundante, que se mostra macroscopicamente como uma massa protuberante, mole e indolor. À medida que a lesão aumenta, suas bordas se tornam elevadas e endurecidas. Cicatrizes desfigurantes podem se desenvolver nos casos não tratados e são algumas vezes associadas com **estreitamentos** uretrais, vulvares ou anais. Linfonodos regionais são tipicamente poupados ou mostram somente alterações reativas não específicas, em contraste com o cancroide.

O exame microscópico de lesões ativas revela acentuada hiperplasia epitelial nas bordas da úlcera, algumas vezes mimetizando carcinoma (hiperplasia pseudoepiteliomatosa). Uma mistura de células inflamatórias mononucleares e de neutrófilos está presente na base da úlcera e abaixo do epitélio circundante. Os organismos são demonstráveis em esfregaços do exsudato corados pelo Giemsa, como cocobacilos diminutos, encapsulados, no interior de macrófagos (corpos de Donovan). Impregnações pela prata (p. ex., o método de Warthin-Starry) também podem demonstrar o organismo.

Micobactérias

As bactérias do gênero *Mycobacterium* são bastonetes delgados, aeróbicos, que crescem em cadeias retas ou ramificadas. As micobactérias possuem uma parede celular única, cerácea, composta por glicolipídios e lipídios incomuns, incluindo ácido micólico, que as torna acidorresistentes, significando que elas irão reter colorações mesmo com tratamento com uma mistura de ácido e álcool. Elas são fracamente Gram-positivas.

Tuberculose

A tuberculose é uma doença pulmonar crônica e sistêmica grave, causada mais frequentemente pelo *M. tuberculosis*. As fontes de transmissão são os seres humanos com tuberculose ativa, que liberam micobactérias presentes no escarro. A tuberculose orofaríngea e intestinal, contraída através da ingestão do leite contaminado com *M. bovis*, é rara em países onde o leite é rotineiramente pasteurizado, porém ela ainda é vista em países que possuem vacas leiteiras tuberculosas e leite não pasteurizado.

Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que a tuberculose afete mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo, com 8,7 milhões de novos casos e 1,4 milhão de mortes por ano. Porém há progressos significativos nos objetivos da OMS para a redução dos casos de tuberculose. Globalmente, entre 2010 e 2011, os novos casos de tuberculose caíram para uma taxa de 2,2%, e a mortalidade diminuiu em 41% desde

1990. A infecção com o HIV torna as pessoas suscetíveis à tuberculose rapidamente progressiva; 13% das pessoas que desenvolveram tuberculose em 2011 eram HIV-positivas. Em 2011 havia 10.528 novos casos de tuberculose nos Estados Unidos, dos quais 62% ocorreram em pessoas nascidas fora do país.

A tuberculose floresce em qualquer lugar onde exista pobreza, aglomeração, e doença debilitante crônica. Nos Estados Unidos, a tuberculose é principalmente uma doença de adultos mais velhos, imigrantes de países com grande incidência, minorias raciais e étnicas e pessoas com AIDS. Certas condições de doença também aumentam o risco: diabetes melito, linfoma de Hodgkin, doença pulmonar crônica (particularmente silicose), insuficiência renal crônica, desnutrição, alcoolismo e imunossupressão.

Tuberculose

Em pleno século XXI, a tuberculose permanece como um grande problema de saúde pública mundial, sendo muito mais grave nos países menos desenvolvidos. Acomete mais intensamente as populações pobres, que vivem em aglomerados urbanos, em condições precárias de habitação, e com recursos econômicos e sociais reduzidos.

Entre os 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose, encontram-se oito dos dez mais populosos do mundo. (As exceções são os Estados Unidos e o Japão.) O Brasil ocupa a 18ª posição e apresenta o menor coeficiente de incidência e mortalidade estimados. Essa alta carga de tuberculose no país poderia ser explicada pela dimensão continental do país: 8,5 milhões de km, que abrigam grande população de 200 milhões de habitantes e enorme contingente de pobres e excluídos. Agrega-se a isso a característica urbana, com 80% da população vivendo em grandes centros ou na periferia.

A tuberculose ocorre em todo o território nacional; porém, em um mesmo estado, há diversas situações socioeconômicas, com variação dos coeficientes médios para todas as formas de tuberculose, de 20 a 100 por 100.000 habitantes.

Os maiores coeficientes de incidência estão no Rio de Janeiro e no Amazonas, o que não significa que, em outros estados, não existam municípios com incidências maiores, principalmente nas regiões urbanas da capital e no entorno. Entre os quase 6 mil municípios brasileiros, esses limites são muito mais distantes, encontrando-se desde situações típicas de países de primeiro mundo até as dos países mais miseráveis do planeta. Somente em 315 municípios estão concentrados cerca de 75% dos casos.

Além da pobreza e da tuberculose multirresistente, a epidemia de Aids é outro fator que vem contribuindo para a manutenção e o crescimento da tuberculose no mundo. No Brasil, a coinfecção da tuberculose com HIV encontra-se com taxas variáveis nos estados, com uma média de 8%.

A incidência de tuberculose é um importante indicador para aferir a situação epidemiológica da doença em determinado momento. A notificação de casos fornece uma aproximação da incidência, que será melhor quanto melhor for o sistema de informação, o critério para a definição de caso e o percentual de casos descobertos. Realizando-se um seguimento anual, obtém-se um indicador de tendência da doença na população e de efetividade das medidas de controle.

A mortalidade, que já foi o principal indicador de tuberculose, reflete, hoje em dia, muito mais uma qualidade das ações de controle da tuberculose, visto que a quimioterapia disponível reduz significativamente a letalidade. Também é importante definir o perfil das pessoas que estão morrendo de tuberculose, se o caso é novo ou recidiva, a idade correspondente, a forma clínica da doença e se existe associação a outras doenças como Aids. Aqui, também a confiabilidade dos estados tem de ser levada em conta para uma análise adequada.

Do total de casos estimados pela OMS, para os 22 países prioritários que têm o maior número de pacientes, notifica-se menos da metade, o que talvez reflita uma estimativa exagerada, um diagnóstico insuficiente ou a subnotificação. Entre 2006 e 2007, o Ministério da Saúde confrontou com a OMS o número de casos de tuberculose estimados para cada ano. O Ministério da Saúde estimava 30 mil casos a menos em comparação com os dados da OMS. Ao final, prevaleceu a posição brasileira, ficando, então, a estimativa para 2009 de 87 mil casos. Porém, o número de casos existentes no Brasil já é suficiente para classificar a situação como um grave problema de saúde pública. Também é interessante ressaltar que, aos casos novos, acrescem-se cerca de 15% de casos de recidiva ou reingresso após abandono, elevando o número de casos totais descobertos, e que iniciam tratamento, para cerca de 100 mil por ano.

As formas clínicas encontradas distribuem-se em 60,7% de pulmonares com baciloscopia positiva, 24,9% de pulmonares sem confirmação bacteriológica e 14,4% de extrapulmonares. As formas extrapulmonares mais notificadas foram a pleural e a ganglionar periférica.

Dois terços dos casos pertencem ao sexo masculino. A análise do número de casos de tuberculose por faixa etária mostra que o maior número é representado por pessoas de 15 a 39 anos. No entanto o coeficiente de incidência é muito maior na população acima de 35 anos. Em todas as faixas etárias, incluindo crianças e idosos, a incidência de tuberculose vem diminuído, principalmente a partir de 2004. Isso pode refletir a melhoria das condições socioeconômicas no período, somada à melhoria da assistência à saúde.

A partir dos dados de notificação, pode-se tentar inferir a tendência da doença. No Brasil, na década de 1980 houve queda importante na incidência, que foi diminuindo de velocidade até se estabilizar na década de 1990. A partir de 2000, houve queda da tuberculose no país. Ao se compararem os períodos de 1995 a 1999 e de 2005 a 2007, verifica-se que as tendências nas taxas de incidência variam entre as regiões. Estão caindo em sete das nove sub-regiões epidemiológicas, permanecem estáveis na Europa Oriental e vêm subindo nos países africanos com baixa prevalência de HIV. A velocidade dessa queda é lenta em todas as regiões, exceto na Europa, onde é praticamente estável. A variação da taxa média de incidência de TB (todas as formas) por 100 mil habitantes foi a mais rápida nos países africanos, com alta prevalência de HIV, e na sub-região do Leste Europeu. O declínio foi lento na região da Europa Central e menor no leste do Mediterrâneo. Nas outras sub-regiões, a incidência foi caindo a uma taxa semelhante em ambos os períodos.

Nas Américas, entre os países com estimativas acima de 85 por 100.000 habitantes, estão Bolívia, República Dominicana, Equador, Guiana, Haiti, Honduras, Nicarágua e Peru. Na faixa de 50 a 84 por 100.000 habitantes, na qual se encontra o Brasil, estão El Salvador, Guatemala, Panamá, Paraguai e Suriname. Entre 25 e 49 por 100.000 habitantes, estão Argentina, Bahamas, Belize, Colômbia, México, Uruguai e Venezuela. Com menores incidências, apresentam-se Cuba, Canadá, Costa Rica, Estados Unidos, Caribe Inglês, Porto Rico e Jamaica. Nas Américas, Brasil e Peru contribuem com 50% dos casos estimados.

No Brasil, a ocorrência de infecção por HIV em pacientes com tuberculose foi de 8,7% em 2002. Deve-se levar em conta que, apesar de se recomendar a realização do teste de HIV para todos os pacientes de tuberculose, essa prática ainda não ocorre amplamente. Os estados das Regiões Sul e Sudeste foram os que apresentaram maior percentual de associação. O Rio Grande do Sul foi o que teve maior percentual (20,9%), seguido por Santa Catarina (20,4%), São Paulo (14,7%), Paraná (10,6%), Rio de Janeiro (7,6%) e Espírito Santo (6,1%). Entre os pacientes com Aids, no momento do diagnóstico, o percentual de coinfecção com tuberculose, que foi de 30% nos anos 1990, apresenta tendência de queda, alcançando valores em torno de 9,6% em 2006, fato que alguns autores associam à introdução da quimioterapia antiviral e foi nitidamente observado pela vigilância epidemiológica da Secretaria de Saúde do estado de São Paulo. A medida desse percentual foi no momento da notificação, podendo o paciente, posteriormente, desenvolver tuberculose.

A tuberculose também vem sendo uma das principais causas associadas a óbitos por Aids. A resistência do bacilo da tuberculose aos quimioterápicos é um dos principais motivos de preocupação atualmente. Em vários países, inquéritos vêm sendo periodicamente realizados, a fim de monitorar a resistência às medicações empregadas no tratamento da tuberculose, em especial a multifarmacorresistência (resistência conjunta a isoniazida e rifampicina), o que evidencia focos de multirresistência.

O Inquérito Nacional Brasileiro de Resistência às Drogas Utilizadas no Tratamento da Tuberculose, realizado de 1995 a 1997, mostrou percentuais baixos de multirresistência associada a rifampicina e isoniazida. No caso de pacientes virgens de tratamento, o percentual de resistência primária encontrado foi de 1,1%; para pacientes já tratados anteriormente, o percentual de resistência adquirida foi de 7,9%. Considerando-se todos os pacientes, o percentual de resistência combinada foi de 2,2%.

Entre os 5.138 pacientes amostrados em 13 estados, a resistência total a qualquer medicamento foi de 10,6%. Entre os virgens de tratamento, a resistência a qualquer fármaco foi de 85%. A resistência naqueles que se haviam submetido a tratamento prévio foi de 21% (2002 e 2003). Dados preliminares de inquéritos mais recentes levaram as autoridades brasileiras a modificar o sistema de tratamento da tuberculose, com a alteração dos esquemas terapêuticos, introduzindo uma quarta medicação no esquema que vinha sendo utilizado no Brasil desde 1980. O Brasil sempre adotou esquemas padronizados tanto no caso de pacientes virgens de tratamento quanto nos resistentes às substâncias usuais. Também inibiu a livre venda das medicações empregadas nos esquemas, o que, seguramente, evitou a emergência de resistência bacteriana adquirida e permitiu o uso de esquemas padronizados para a multifarmacorresistência. Além do mais, o país validou os esquemas padronizados mediante ensaios clínicos entre 1996 e 1999. Simultaneamente, estabeleceu um sistema de fornecimento monitorado das medicações para multirresistência e criou um sistema laboratorial voltado à

vigilância da resistência em todas as unidades federativas do Brasil. Essas medidas, junto com o sistema nacional de notificação de multirresistência e os inquéritos nacionais de resistência, compõem o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente, disponível *on-line* na Internet aos gestores e operadores de Saúde Pública.

A mortalidade por tuberculose teve importante queda após a introdução da quimioterapia de curta duração, no final da década de 1970 e início da de 1980, chegando a diminuir 50%. Nos anos 1990, houve interrupção da queda, atribuída, principalmente, à ocorrência da epidemia de Aids. Em 2008, a mortalidade para o Brasil foi de 2,7 por 100.000 habitantes, com maior taxa no estado do Rio de Janeiro e menor em Santa Catarina.

Desde que o Brasil introduziu o esquema de tratamento de curta duração, em 1979, o sistema de saúde se descentralizou para os municípios, com a relativa redução do papel da União e dos estados. Mesmo assim, operando em mais de 5 mil municípios com realidades sociais diferentes e níveis de organização da rede de saúde distintos, o programa tem-se mantido bastante estável em seus resultados. Entre 2000 e 2008, a proporção de cura variou entre 70 e 75%, e a taxa de abandono ficou em torno de 10%.

É importante que a infecção pelo *M. tuberculosis* seja diferenciada da doença ativa. A maioria das infecções é adquirida pela transmissão de pessoa a pessoa de organismos veiculados pelo ar, de um caso ativo para um hospedeiro suscetível. Na maioria das pessoas saudáveis, a tuberculose primária é assintomática, apesar de poder causar febre e derrame pleural. Geralmente, a única evidência da infecção, se alguma permanecer, é um nódulo pulmonar pequenino e fibrocalcificado no local da infecção. Organismos viáveis podem permanecer dormentes por décadas em tais lesões. Se as defesas imunes forem diminuídas, a infecção pode ser reativada, causando uma doença transmissível e potencialmente com risco de morte.

A infecção tipicamente leva ao desenvolvimento de hipersensibilidade tardia aos antígenos do *M. tuberculosis*, que podem ser detectados através do teste dérmico da tuberculina (PPD ou Mantoux). Cerca de 2 a 4 semanas após a infecção, a injeção intracutânea de derivado proteico purificado do *M. tuberculosis* induz uma induração visível e palpável, que tem seu pico em 48 a 72 horas. *O teste da tuberculina positivo significa imunidade mediada por células T aos antígenos micobacterianos*, porém não faz distinção entre a infecção e a doença ativa. Reações falso-negativas podem ocorrer em certas situações como infecções virais, sarcoidose, desnutrição, linfoma de Hodgkin, imunossupressão e (notavelmente) doença tuberculosa ativa incontrolável. Reações falso-positivas podem resultar da infecção por micobactérias atípicas ou vacinação prévia com BCG *(Bacilo Calmette-Guerin)*, uma cepa atenuada de *M. bovis* que é utilizada como vacina em alguns países.

Patogenia

A evolução da infecção em uma pessoa imunocompetente não previamente exposta depende do desenvolvimento da imunidade antimicobacteriana mediada por células T. Essas células T controlam a resposta do hospedeiro às bactérias e também resultam no desenvolvimento de lesões patológicas, tais como granulomas caseosos e cavitação.

A infecção pelo *M. tuberculosis* cursa em etapas, da infecção inicial dos macrófagos até uma resposta subsequente de T_H1, com ambas contendo bactérias e causando danos teciduais (Fig. 8-24). Cedo na infecção, o *M. tuberculosis* se multiplica essencialmente de forma incontrolada dentro dos macrófagos, enquanto mais tarde, na infecção, a resposta celular estimula os macrófagos a controlarem a proliferação da bactéria. Os passos na infecção são os seguintes:

FIGURA 8-24 A sequência de eventos na tuberculose pulmonar primária, começando com a inalação de organismos de *Mycobacterium tuberculosis* virulenta e culminando com o desenvolvimento da imunidade mediada por células ao organismo. **A,** Eventos ocorrendo durante a fase inicial da infecção inicial, antes da ativação da imunidade mediada por células T. **B,** A iniciação e as consequências da imunidade mediada por células T. O desenvolvimento da resistência ao organismo é acompanhado pelo aparecimento de um teste tuberculínico positivo. γ-IFN, interferon-γ; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; MTB, *M. tuberculosis*; TNF, fator de necrose tumoral.

- *Entrada nos macrófagos*. O *M. tuberculosis* entra nos macrófagos pela fagocitose mediada por vários receptores expressos no fagócito, incluindo a lectina ligada à manose e o CR3.
- *Replicação nos macrófagos*. O *M. tuberculosis* inibe a maturação do fagossomo e bloqueia a formação do fagolisossoma, permitindo que a bactéria se multiplique de forma descontrolada dentro da vesícula, protegida dos mecanismos microbicidas dos lisossomos. A bactéria bloqueia a formação do fagolisossoma pela inibição dos sinais de Ca^{2+} e do recrutamento e montagem das proteínas que medeiam a fusão fagossomo-lisossomo. Portanto, durante o estágio mais precoce da tuberculose primária (<3 semanas) em um indivíduo não sensibilizado, as bactérias proliferam nos macrófagos alveolares pulmonares e nos espaços aéreos, resultando em bacteremia e semeadura de múltiplos locais. Apesar da bacteremia, a maioria das pessoas nesse estágio é assintomática ou possui uma doença branda semelhante à gripe.
- Múltiplos padrões moleculares associados a patógenos (Cap. 6) do *M. tuberculosis*, incluindo lipoproteínas e glicolipídios, são reconhecidos pelos receptores da imunidade inata, incluindo os receptores *Toll-like*, como o TLR2. Isso inicia e aumenta as respostas imunes inata e adaptativa ao *M. tuberculosis*, conforme descrito a seguir.
- *A resposta T_H1*. Cerca de 3 semanas após a infecção, uma resposta T auxiliar 1 (T_H1) é montada, a qual ativa os macrófagos, permitindo que eles se tornem bactericidas. A resposta é iniciada pelos antígenos micobacterianos, que entram nos linfonodos de drenagem e são apresentados às células T. A diferenciação das células T_H1 depende da IL-12, que é produzida pelas células apresentadoras de antígenos que tiverem encontrado a micobactéria. A estimulação do TLR2 pelos ligantes micobacterianos promove a produção de IL-12 pelas

células dendríticas.

- *Ativação dos macrófagos mediada por T_H1 e morte das bactérias*. As células T_H1, em ambos os linfonodos e os pulmões, produzem IFN-γ. **O IFN-γ é o mediador crítico que permite que os macrófagos controlem a infecção pelo *M. tuberculosis***. Primeiro, o IFN-γ estimula a maturação do fagolisossoma nos macrófagos infectados, expondo as bactérias a um ambiente ácido, oxidante e letal. Segundo, o IFN-γ estimula a expressão da óxido nítrico sintetase induzível, que produz óxido nítrico (NO). O NO se combina com outros oxidantes para criar intermediários reativos do nitrogênio, que parecem ser particularmente importantes para matar as micobactérias. Terceiro, o IFN-γ mobiliza os peptídios antimicrobianos (defensinas) contra as bactérias. Finalmente, o IFN-γ estimula a autofagia, um processo que sequestra e então destrói as organelas danificadas e as bactérias intracelulares, como o *M. tuberculosis*.
- *Inflamação granulomatosa e dano tecidual*. **Além de estimular os macrófagos a matar a micobactéria, a resposta T_H1 orquestra a formação do granulomas e a necrose caseosa**. Os macrófagos ativados pelo IFN-γ se diferenciam em "histiócitos epitelioides" que se agregam para formar granulomas; algumas células epitelioides se fundem para formar células gigantes. Em muitas pessoas essa resposta para a infecção acontece antes que uma destruição tecidual significativa ou doença ocorram. Em outras pessoas, a infecção progride devido à idade avançada ou à imunossupressão, e a contínua resposta imune resulta na necrose caseosa. Os macrófagos ativados também secretam TNF e quimiocinas, que promovem o recrutamento de mais monócitos. A importância do TNF é ressaltada pelo fato de que pacientes com artrite reumatoide, que são tratados com antagonistas do TNF, têm um risco aumentado de reativação da tuberculose.
- *Papel das outras células imunes*. Além da resposta T_H1, as células NKT que reconhecem os antígenos lipídicos micobacterianos ligados ao CD1 nas células apresentadoras de antígenos, ou células T que expressam um receptor γδ de células T, também produzem IFN-γ. Entretanto, está claro que as células T_H1 possuem um papel central nesse processo, já que defeitos em qualquer um dos passos na geração de uma resposta T_H1 resultam na ausência de resistência e progressão da doença.
- *Suscetibilidade do hospedeiro à doença*. Pessoas com deficiências genéticas na via do IL-12 e na via do IFN-γ, incluindo o STAT1, um transdutor de sinal para o IFN-γ, são vulneráveis às infecções micobacterianas graves. Os polimorfismos em um grande número de genes, incluindo o HLA, o IFN-γ, o receptor IFN-γ e o TLR2, foram identificados como associados com a suscetibilidade à tuberculose, porém a contribuição dessas associações para o desenvolvimento da doença ainda está sob investigação.
- *Estado imunológico na tuberculose ativa*. Não está inteiramente claro porque algumas pessoas progridem da tuberculose latente para a ativa. Estudos recentes demonstram que os neutrófilos no sangue de pessoas com tuberculose ativa expressam um grupo de genes que são regulados de forma crescente por interferons tipo I e tipo II. Os níveis de expressão desses genes responsivos ao interferon correspondem à extensão da doença pulmonar, conforme avaliado pelo exame radiográfico. Além disso, os níveis de expressão desses genes diminuem na resposta ao tratamento para a tuberculose. Esse tipo de análise sugere que uma resposta precoce dos interferons é um indicador do desenvolvimento da doença ativa, e isso apresenta uma utilidade potencial para o diagnóstico de tuberculose ativa ou para monitorar o grau ou a resposta ao tratamento da doença ativa. Uma ressalva que deve ser feita é que, enquanto a maioria dos pacientes com tuberculose latente não possui esse padrão de expressão gênica, 10% a 20% deles o possuem.

Em resumo, a imunidade ao *M. tuberculosis* é primariamente mediada pelas células T_H1, as quais estimulam os macrófagos a matar as bactérias. Essa resposta imune, embora largamente eficaz, ocorre à custa da destruição tecidual. A reativação da infecção ou reexposição aos bacilos em um hospedeiro previamente sensibilizado resulta em uma rápida mobilização de uma reação defensiva, mas também no aumento da necrose tecidual. Já que a imunidade e a resistência das células T estão correlacionadas, assim, então, a perda de imunidade das células T (indicada pela negatividade à tuberculina em um indivíduo previamente positivo para a tuberculina) pode ser um sinal ameaçador de que a resistência ao organismo enfraqueceu.

Aspectos Clínicos

A tuberculose clínica é separada em dois tipos fisiopatológicos importantes: a tuberculose "primária", que ocorre em hospedeiro não imune, e a tuberculose "secundária", que ocorre no hospedeiro que é imune ao *M. tuberculosis*. Os muitos padrões clinicopatológicos da tuberculose são demonstrados na Figura 8-25.

FIGURA 8-25 A história natural e as formas da tuberculose. (Adaptada de um esquema fornecido pelo Professor R.K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Austrália.)

A tuberculose primária é a forma da doença que se desenvolve em uma pessoa previamente não exposta e, portanto, não sensibilizada. Doença clinicamente significativa desenvolve-se em cerca de 5% das pessoas primoinfectadas. Na tuberculose primária, a fonte do organismo é exógena. Na maioria das pessoas, a infecção primária é contida, porém, em outras, a tuberculose primária é progressiva. O diagnóstico de tuberculose primária progressiva em adultos pode ser difícil. Em contraste com a tuberculose secundária (doença apical com cavitação; veja adiante), a tuberculose primária progressiva mais frequentemente se assemelha a uma pneumonia bacteriana aguda, com consolidação do lóbulo, adenopatia hilar e derrame pleural. A disseminação linfo-hematogênica, que segue a infecção primária, pode resultar no desenvolvimento da meningite tuberculosa e na tuberculose miliar (ver adiante).

A tuberculose secundária é o padrão da doença que surge em um hospedeiro previamente sensibilizado. Ela pode seguir logo após a tuberculose primária, porém mais comumente aparece muitos anos após a infecção inicial, usualmente quando a resistência do hospedeiro está enfraquecida. Ela mais comumente deriva da reativação de uma infecção latente, mas também pode resultar de uma reinfecção exógena, no caso de uma redução da imunidade do hospedeiro, ou quando um grande inóculo de bacilos virulentos sobrecarrega o sistema imune do hospedeiro. A reativação é mais comum em áreas de baixa prevalência, enquanto a reinfecção desempenha um importante papel em regiões de alto contágio.

A tuberculose pulmonar secundária classicamente envolve o ápice dos lobos superiores de um ou ambos os pulmões. Devido à preexistência de hipersensibilidade, os bacilos elicitam uma imediata e marcante resposta tecidual, que tende a isolar o foco de infecção. Como resultado, os linfonodos regionais são menos proeminentemente envolvidos na fase inicial da doença secundária, do que o são na tuberculose primária. Por outro lado, cavitação ocorre prontamente na forma secundária. De fato, a cavitação é quase inevitável nas tuberculoses secundárias negligenciadas, e a erosão das cavidades para dentro de uma via aérea é uma importante fonte de infecção porque a pessoa agora tosse escarro que contém bactérias.

A tuberculose secundária localizada pode ser assintomática. Quando as manifestações aparecem, elas são

usualmente de início insidioso. Sintomas sistêmicos, provavelmente relacionados com citocinas liberadas pelos macrófagos ativados (p. ex., TNF e IL-1), frequentemente aparecem precocemente no curso da doença e incluem mal-estar, anorexia, perda de peso e febre. Comumente, a febre é baixa e remitente (aparecendo no fim de cada tarde e então decresce), e ocorrem suores noturnos. Com o envolvimento pulmonar progressivo, aparece um aumento na quantidade de escarro, primeiramente mucoide e depois purulento. Algum grau de hemoptise está presente em cerca de metade de todos os casos de tuberculose pulmonar. Dor pleurítica pode resultar da extensão da infecção para as superfícies pleurais. Manifestações extrapulmonares de tuberculose são numerosas e dependem do sistema de órgãos envolvido.

O diagnóstico da doença pulmonar é baseado em parte na história e nos achados físicos e radiográficos de consolidação ou cavitação nos ápices dos pulmões. Basicamente, entretanto, os bacilos da tuberculose devem ser identificados. Esfregaços acidorresistentes e culturas do escarro dos pacientes suspeitos de terem tuberculose devem ser realizados. Culturas em meio de ágar sólido mostram crescimento em 3 a 6 semanas, porém a cultura em meio líquido pode proporcionar uma resposta dentro de 2 semanas. A amplificação do DNA de *M. tuberculosis* por PCR permite um diagnóstico ainda mais rápido. Um teste de PCR tem sido recentemente utilizado para identificar a presença de *M. tuberculosis* e, se o organismo for detectado, se ele é resistente à rifampina. Esse ensaio de PCR é tão sensível quanto a cultura de amostras positivas em esfregaços acidorresistentes, porém é um pouco menos sensível na tuberculose com esfregaço negativo, e substancialmente menos sensível em crianças. Desse modo, a cultura permanece sendo o padrão-ouro porque ela também permite o teste de suscetibilidade ao medicamento. A resistência multifármacos é hoje encontrada mais comumente do que o era nos últimos anos; portanto, todos os casos novos diagnosticados nos Estados Unidos são tratados com pelo menos quatro fármacos, a menos que a suscetibilidade da bactéria do caso de origem seja conhecida. O prognóstico é geralmente bom se as infecções são localizadas nos pulmões, exceto quando elas são causadas por cepas resistentes aos fármacos ou ocorrem em indivíduos idosos, debilitados ou indivíduos imunossuprimidos, que estão em alto risco para o desenvolvimento da tuberculose extrapulmonar, assim como de doença pulmonar progressiva.

Todos os estágios da infecção pelo HIV estão associados a um aumento no risco de tuberculose. O uso de HAART reduz o risco de tuberculose em pessoas com infecção pelo HIV, mas mesmo com HAART, pessoas infectadas pelo HIV são mais propensas a desenvolver tuberculose sintomática. Uma baixa contagem de CD4 antes do início da HAART é um importante fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose, a qual ressalta o papel da resposta imune em manter a reativação do *M. tuberculosis* sob controle. As manifestações pulmonares da tuberculose em pessoas infectadas pelo HIV são extremamente variáveis, indo desde lesões focais, ou infiltrados multifocais, até doença apical localizada com cavitação. A extensão da imunodeficiência também determina a frequência de envolvimento extrapulmonar, variando de 10% a 15% em pessoas levemente imunossuprimidas e a mais de 50% naquelas com imunodeficiência severa. Outros aspectos atípicos da tuberculose em pessoas HIV-positivas incluem uma frequência elevada de esfregaços de escarro e de testes de tuberculina falso-negativos (o último algumas vezes referido como "anergia"), e a ausência de granulomas característicos nos tecidos, particularmente nos estágios tardios do HIV. O aumento da frequência de negatividade no esfregaço de escarro é paradoxal, porque esses pacientes imunossuprimidos tipicamente possuem altas cargas bacterianas. A explicação provável é a de que a cavitação e o dano brônquico são mais graves nos indivíduos imunocompetentes, resultando em mais bacilos no escarro expelido. Em contraste, a ausência da destruição da parede brônquica devido à redução da hipersensibilidade mediada por células T resulta na excreção de menos bacilos no escarro.

Morfologia

Tuberculose Primária

Em países onde o consumo de leite infectado foi eliminado, a tuberculose primária quase sempre se inicia nos pulmões. Tipicamente, o bacilo inalado se implanta nos espaços aéreos distais da parte inferior do lobo superior ou na parte superior do lobo inferior, usualmente próximo à pleura. À medida que a sensibilização se desenvolve, surge uma área de 1 a 1,5 cm de inflamação branco-acinzentada com consolidação, conhecida como o foco de Ghon. Na maioria dos casos, o centro desse foco sofre necrose caseosa. Os bacilos da tuberculose, tanto livres

como no interior dos fagócitos, são drenados para os linfonodos regionais, os quais também frequentemente sofrem caseação. **Essa combinação de lesão parenquimatosa pulmonar e envolvimento nodal é referida como complexo de Ghon** (Fig. 8-26). Durante as primeiras semanas, também há uma disseminação linfática e hematogênica para outras partes do corpo. Em aproximadamente 95% dos casos, o desenvolvimento da imunidade mediada por células controla a infecção. Por isso, o complexo de Ghon desenvolve fibrose progressiva, frequentemente seguida de calcificação radiologicamente detectável (complexo de Ranke), e, apesar da disseminação para outros órgãos, não são desenvolvidas lesões.

FIGURA 8-26 Tuberculose pulmonar primária, complexo de Ghon. O foco branco-acinzentado do parênquima está sob a pleura na parte inferior do lobo superior (*seta vermelha*). Linfonodos hilares com caseificação são vistos do lado esquerdo (*seta azul*).

Histologicamente, os locais de envolvimento ativo são marcados por uma reação inflamatória granulomatosa característica, que forma tanto tubérculos caseosos, quanto não caseosos (Fig. 8-27*A* a *C*). Tubérculos individuais são microscópicos; apenas quando múltiplos granulomas coalescem é que eles se tornam macroscopicamente visíveis. Os granulomas são usualmente contidos por uma orla fibloblástica pontuada por linfócitos. Células gigantes multinucleadas estão presentes nos granulomas. Pessoas imunocomprometidas não formam os granulomas característicos e seus macrófagos contêm muitos bacilos (Fig. 8-27*D*).

FIGURA 8-27 Espectros morfológicos da tuberculose. Tubérculo característico em pequeno aumento **(A)** e em grande aumento **(B)** mostra caseificação central granular circundada por células epitelioides e células gigantes multinucleadas. Esta é a resposta usual em pessoas que tenham desenvolvido imunidade mediada por células ao organismo. *Detalhe*: Raros organismos (em vermelho) positivos acidorresistentes. **C,** Ocasionalmente, mesmo em pacientes imunocompetentes, granulomas tuberculosos podem não mostrar caseificação central; portanto, independentemente da presença ou ausência da necrose caseosa, o uso de coloração especial para organismos acidorresistentes é indicado quando os granulomas estão presentes. **D,** Neste espécime de um paciente imunodeprimido, lençóis de macrófagos espumosos repletos de micobactérias podem ser vistos (coloração acidorresistente).

Tuberculose Secundária

A lesão inicial é usualmente um pequeno foco de consolidação, com menos de 2 cm de diâmetro, distando 1 a 2 cm da pleura apical. Tais focos são nitidamente circunscritos, firmes, branco-acinzentados a amarelados, e têm graus variáveis de caseação central e de fibrose periférica (Fig. 8-28). Em indivíduos imunocompetentes, o foco parenquimal inicial desenvolve progressiva encapsulação fibrosa, deixando apenas cicatrizes fibrocalcificadas. Histologicamente, as lesões ativas mostram tubérculos coalescentes característicos com caseação central. Os bacilos da tuberculose podem frequentemente ser identificados com colorações acidorresistentes nas fases iniciais exsudativa e caseosa da formação do granuloma, porém são usualmente muito poucos para serem encontrados nos estágios fibrocalcificados tardios. A tuberculose pulmonar secundária, apical, localizada, pode curar com fibrose, tanto espontaneamente, como após a terapia, ou a doença pode progredir e se estender ao longo de vários caminhos diferentes.

FIGURA 8-28 Tuberculose pulmonar secundária. As partes superiores de ambos os pulmões estão crivadas com áreas de caseificação branco-acinzentadas e múltiplas áreas de ecimento e cavitação.

A **tuberculose pulmonar progressiva** pode ocorrer em adultos mais velhos e em pessoas imunossuprimidas. A lesão apical expande-se para as porções adjacentes do pulmão e finalmente erode os brônquios e vasos. Isto evacua o centro caseoso, criando uma cavidade irregular e áspera que é pobremente isolada por tecido fibroso. A erosão dos vasos sanguíneos resulta em hemoptise. Com o tratamento adequado, o processo pode ser interrompido, apesar de a cura por fibrose frequentemente distorcer a arquitetura pulmonar. As cavidades, agora livres da inflamação, podem persistir ou se tornar fibróticas. Se o tratamento for inadequado ou se as defesas do hospedeiro estiverem debilitadas, a infecção pode se disseminar por via respiratória, canais linfáticos, ou sistema vascular. A **doença pulmonar miliar** ocorre quando organismos drenados através dos vasos linfáticos entram no sangue venoso e circulam de volta aos pulmões. As lesões individuais são microscópicas ou pequeninas, focos (2 mm) visíveis de consolidação amarelo-esbranquiçados, dispersos pelo parênquima pulmonar (o adjetivo "miliar" é derivado da semelhança desses focos com sementes de milhete). As lesões miliares podem expandir-se e coalescer, resultando na consolidação de grandes regiões ou mesmo de todos os lobos do pulmão. Com a tuberculose pulmonar progressiva, a cavidade pleural é invariavelmente envolvida, podendo desenvolver **derrames pleurais** serosos, **empiema tuberculoso** ou **pleurite fibrosa obliterante**. A tuberculose primária progressiva que ocorre em indivíduos imunossuprimidos se dissemina de uma maneira semelhante.

A **tuberculose endobrônquica**, **endotraqueal** e **laríngea** pode se desenvolver pela dispersão através dos vasos linfáticos ou pelo material infeccioso expectorado. O revestimento mucoso pode ser salpicado de diminutas lesões granulomatosas que podem somente ser visíveis ao exame microscópico.

A **tuberculose miliar sistêmica** ocorre quando as bactérias se disseminam através do sistema arterial sistêmico. A tuberculose miliar é mais proeminente no fígado, medula óssea, baço, suprarrenais, meninges, rins, tubas uterinas e epidídimos, mas pode envolver qualquer órgão (Fig. 8-29).

FIGURA 8-29 Tuberculose miliar do baço. A superfície de corte mostra numerosos tubérculos branco-acinzentados.

A **tuberculose isolada** pode aparecer em qualquer um dos órgãos ou tecidos colonizados hematogenicamente e pode ser a manifestação presente. Órgãos que são comumente envolvidos incluem as meninges (meningite tuberculosa), rins (tuberculose renal), suprarrenais (antigamente uma causa importante da doença de Addison), ossos (osteomielite) e tubas uterinas (salpingite). Quando as vértebras são afetadas, a doença é referida como **doença de Pott**. Abscessos "frios" paraespinais nesses pacientes podem trilhar ao longo dos planos teciduais e se apresentar como uma massa abdominal ou pélvica.

A **linfadenite** é a apresentação mais frequente de tuberculose extrapulmonar, usualmente ocorrendo na região cervical ("escrófula"). Em indivíduos negativos para o HIV, a linfadenite tende a ser unifocal e localizada. Por outro lado, pessoas positivas para o HIV quase sempre têm doença multifocal, sintomas sistêmicos, e tanto envolvimento pulmonar, como de outro órgão pela tuberculose ativa.

Como mencionado, a **tuberculose intestinal** contraída através da ingestão de leite contaminado é comum em países onde a tuberculose bovina está presente e o leite não é pasteurizado. Em países onde o leite é pasteurizado, a tuberculose intestinal é mais frequentemente causada pela ingestão de material tossido infectado em pacientes com doença pulmonar avançada. Tipicamente, os organismos colonizam os agregados linfoides da mucosa dos intestinos delgado e grosso, os quais, então, desenvolvem inflamação granulomatosa, que pode levar à ulceração da mucosa suprajacente, particularmente no íleo. A cura cria estenoses.

Complexo Mycobacterium avium

O *Mycobacterium avium* e o *M. intracellulare* são espécies separadas, porém as infecções que eles causam são tão semelhantes que elas são simplesmente referidas como complexo *M. avium*, ou MAC. O MAC é comum no solo, água, poeira e em animais domésticos. **Uma infecção clinicamente significativa com MAC é incomum, exceto entre as pessoas com imunodeficiência de células T devido à AIDS, e imunossupressão resultante do tratamento de rejeição de transplante ou doenças autoimunes**. Nos pacientes com marcante imunodeficiência de células T, o MAC causa infecções amplamente disseminadas, e os organismos proliferam abundantemente em muitos órgãos, incluindo os pulmões e o sistema gastrointestinal. Os pacientes se encontram febris, com suores noturnos profusos e perda de peso. No caso raro do MAC em uma pessoa sem HIV, os organismos primeiramente infectam o pulmão, causando uma tosse produtiva e algumas vezes febre e perda de peso.

Morfologia

A característica principal das infecções por MAC em pacientes com HIV é a abundância de bacilos acidorresistentes no interior dos macrófagos (Fig. 8-30). Dependendo da severidade da deficiência imunológica, as infecções pelo MAC podem ser amplamente disseminadas por todo o sistema fagocítico mononuclear, causando aumento dos linfonodos envolvidos, fígado e baço, ou ser localizadas nos pulmões. Pode haver uma pigmentação amarelada desses órgãos secundária ao grande número de organismos presentes nos macrófagos aumentados. Granulomas, linfócitos e destruição tecidual são raros.

FIGURA 8-30 Infecção por *Mycobacterium avium* em um paciente com AIDS, mostrando infecção maciça com organismos acidorresistentes. Esse padrão é mais comum em pacientes com imunodeficiências adquiridas.

Lepra

A lepra, ou *doença de Hansen*[2], é uma infecção lentamente progressiva causada pelo *M. leprae*, que afeta principalmente a pele e nervos periféricos. Apesar de sua baixa transmissibilidade, a lepra permanece endêmica entre pessoas que vivem em vários países tropicais em desenvolvimento.

Hanseníase no Brasil

A hanseníase é somente considerada endêmica em países onde a prevalência é superior a dez casos por 100 mil habitantes. O Brasil, com 45 casos por 100 mil habitantes, é um desses países.

Nas duas últimas décadas do século XX, a taxa de detecção da hanseníase aumentou no Brasil. Cabe salientar que a reforma sanitária ocorreu durante o mesmo período. O chamado coeficiente de detecção indica a incidência real dos casos e retrata a agilidade diagnóstica dos serviços desaúde. A cobertura vacinal por BCG foi

adotada como uma variável procuradora do acesso à atenção primária em saúde. A taxa de detecção entre 1980 a 2006 (com o tempo, tempo ao quadrado e da cobertura do BCG como variáveis independentes) foi ajustada a uma regressão log-normal. O coeficiente de regressão da última variável foi positivo, o que sugeriu que a taxa de detecção da hanseníase sofreu uma melhora no acesso à atenção primária no período estudado. Já em 2003, essa tendência de aumento na taxa de detecção sofreu uma reversão, o que indicou uma nova fase no controle da doença.

No Brasil, a coordenação do Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH), reestruturado em 2004, assume como objetivo de saúde pública o controle da doença (OMS, 2008) e registra o acompanhamento epidemiológico por meio do coeficiente de detecção de casos novos. Esse coeficiente é apresentado por 100.000 habitantes para que seja possível sua comparação a outros eventos.

No período entre 2001 e 2007 houve maior ocorrência de casos nas regiões Norte e Centro-Oeste, seguidas pela região Nordeste. Durante os anos mencionados, a região Norte apresentou um coeficiente médio de 69,40/100 mil habitantes, com valores situados entre 54,25/100 mil, (registrado em 2007) e 78,01/100 mil (registrado em 2003). Na região Centro-Oeste, o coeficiente apresentou um valor médio de 60,77/100 mil habitantes, variando entre 40,65/100 mil (2007) e 68,69/100 mil (2003). Durante o mesmo período, a média do coeficiente referente à região Nordeste foi de 35,48/100 mil habitantes, oscilando entre 31,53/100 mil (2007) e 38,75/100 mil (2004).

Já na região Sudeste, o coeficiente subiu, entre 2001 e 2002, de 14,06/100 mil habitantes para 15,32/100 mil, vindo a apresentar uma queda em 2007, chegando a 9,75/100 mil. Na região Sul, onde foram registrados os valores mais baixos do país, o coeficiente passou de 7,44/100 mil, em 2001, para 8,50/100 mil, em 2002, caindo para 6,45/100 mil habitantes em 2007.

Neste período, de 2001 a 2007, o valor médio do indicador para o Brasil foi de 26,26/100 mil habitantes. Houve uma ascensão de 26,61/100 mil, em 2001, para 29,34/100 mil, em 2003, seguida de uma queda até 21,08/100 mil, em 2007.

Em 2007, o coeficiente de detecção de novos casos alcançou o valor de 21,08/100 mil habitantes e o coeficiente de prevalência, 21,94/100 mil habitantes no Brasil.

O número de casos notificados, no entanto, não representa a totalidade dos casos realmente existentes. Estudos de prevalência oculta estimam que aproximadamente 10 mil casos permanecem sem diagnóstico e que esse fato decorre de diversos fatores – alguns relacionados a deficiências da rede de saúde pública, sendo o mais importante a insuficiência de profissionais capacitados para o reconhecimento e o diagnóstico, e outros relacionados ao desconhecimento, pela falta de informação da população acerca da doença, acrescida do estigma a ela relacionado.

Patogenia

A fonte de infecção e via de transmissão não são conhecidas, porém as secreções respiratórias humanas ou o solo são provavelmente as origens. O *M. leprae* é capturado pelos macrófagos e dissemina-se pelo sangue, porém ele replica, primariamente, nos tecidos relativamente frios da pele e das extremidades. Ele prolifera melhor em 32° a 34 °C, a temperatura da pele humana. Como o *M. tuberculosis*, o *M. leprae* não secreta toxinas, e a sua virulência é baseada nas propriedades da sua parede celular, a qual é semelhante o suficiente à do *M. tuberculosis*, de modo que a imunização com BCG confere alguma proteção contra a infecção pelo *M. leprae*. A imunidade mediada por célula é manifestada pelas reações de hipersensibilidade do tipo tardio às injeções dérmicas de um extrato bacteriano denominado *lepromina*.

O *M. leprae* causa dois padrões de doença marcantemente diferentes, chamados tuberculoide e lepromatoso. A resposta dos linfócitos T auxiliares ao *M. leprae* determina se um indivíduo possui lepra tuberculoide ou lepromatosa. As pessoas com a menos severa *lepra tuberculoide* possuem lesões de pele secas e descamativas que não possuem sensação. Elas frequentemente têm envolvimento assimétrico dos grandes nervos periféricos. A forma mais severa, a *lepra lepromatosa*, inclui nódulos e espessamento simétrico da pele. Na lepra lepromatosa, a invasão disseminada da micobactéria nas células de Schwann e nos macrófagos endoneurais e perineurais danifica o sistema nervoso periférico. Em casos avançados de lepra lepromatosa, o *M. leprae* está presente no escarro e no sangue. As pessoas também podem ter formas intermediárias da doença, denominadas de *lepra limítrofe*.

Como mencionado, as lepras tuberculoide e lepromatosa estão associadas com diferentes respostas de células T.

As pessoas com lepra tuberculoide possuem uma resposta T_H1 associada com a produção de IL-2 e IFN-γ. Como com o *M. tuberculosis*, o IFN-γ funciona na mobilização de uma resposta efetiva dos macrófagos do hospedeiro e, por isso, a carga microbiana é baixa. A lepra lepromatosa está associada com uma fraca resposta T_H1 e, em alguns casos, com um aumento relativo na resposta T_H2. O resultado líquido é uma fraca imunidade mediada por células e uma inabilidade em controlar a bactéria, a qual pode ser prontamente visualizada nos cortes teciduais. Ocasionalmente, mais frequentemente na forma lepromatosa, os anticorpos são produzidos contra os antígenos do *M. leprae*. Paradoxalmente, esses anticorpos são usualmente não protetores, porém podem formar complexos imunes com antígenos livres que podem levar ao eritema nodoso, vasculite e glomerulonefrite.

Morfologia

A **lepra tuberculoide** começa com lesões de pele planas, localizadas, avermelhadas, que aumentam e desenvolvem formas irregulares com margens hiperpigmentadas, endurecidas, elevadas, e centros pálidos deprimidos (cura central). O envolvimento neuronal domina a lepra tuberculoide. Os nervos se tornam envolvidos por reações inflamatórias granulomatosas e, se pequenos (p. ex., os filetes periféricos), são destruídos (Fig. 8-31). A degeneração nervosa causa anestesia da pele e atrofia muscular, que tornam a pessoa propensa a trauma das partes afetadas, levando ao desenvolvimento de úlceras crônicas da pele. Contraturas, paralisias e autoamputação dos dedos das mãos ou pés podem ocorrer. O envolvimento do nervo facial pode levar à paralisia das pálpebras, com ceratite e ulcerações corneanas. No exame microscópico, todos os locais envolvidos têm lesões granulomatosas que muito se assemelham àquelas encontradas na tuberculose. Devido à forte defesa do hospedeiro, os bacilos quase nunca são encontrados, por isso o nome lepra **paucibacilar**. A presença de granulomas e a ausência de bactérias refletem uma forte imunidade de células T. Porque a lepra tem um curso extremamente lento, ao longo de décadas, a maioria dos pacientes morre com lepra em vez de morrer dela.

A B

FIGURA 8-31 Os dois tipos de infiltrados inflamatórios comuns na lepra são: **A,** infiltração densa dérmica de macrófagos em torno de anexos, vasos e nervos (resultando em nódulos subcutâneos) e **B,** infiltração histiocítica e linfocítica crônica densa em grandes feixes de nervos (resultando em mononeuropatia).

A **lepra lepromatosa** envolve a pele, nervos periféricos, câmara anterior do olho, vias aéreas superiores (até a laringe), testículos, mãos e pés. Os órgãos vitais e o SNC são raramente afetados, presumivelmente porque a temperatura central é muito alta para o crescimento do *M. leprae*. As lesões lepromatosas contêm grandes agregados de macrófagos ricos em lipídios (células da lepra), frequentemente cheios de massas ("globos") de bacilos acidorresistentes (Fig. 8-32). Pelo fato de as bactérias serem abundantes, a lepra lepromatosa é referida como **multibacilar**. Lesões maculares, papulares ou nodulares se formam na face, orelhas, punhos, cotovelos e joelhos. Com a progressão, as lesões nodulares coalescem dando uma fácies leonina característica. A maioria das lesões de pele é hipoestésica ou anestésica. Lesões no nariz podem causar inflamação persistente e liberação de

secreção rica em bacilos. Os nervos periféricos, particularmente os nervos ulnares e peroneal, onde eles se aproximam da superfície da pele, são simetricamente invadidos pelas micobactérias, com inflamação mínima. A perda da sensação e as mudanças tróficas nas mãos e pés seguem as lesões nervosas. Os linfonodos contêm agregados de macrófagos espumosos repletos de bacilos nas áreas paracorticais (células T) e centros germinativos reativos. Na doença avançada, agregados de macrófagos também estão presentes na polpa vermelha esplênica e no fígado. Os testículos são em geral extensivamente envolvidos, levando à destruição dos túbulos seminíferos e, consequentemente, à esterilidade.

FIGURA 8-32 Lepra lepromatosa. Bacilos acidorresistentes ("globos vermelhos") dentro de macrófagos.

Espiroquetas

Os espiroquetas são bactérias Gram-negativas, em forma de saca-rolhas e delgadas, com flagelos axiais periplasmáticos enrolados ao redor de um protoplasma helicoidal. As bactérias são recobertas por uma membrana denominada de bainha externa, a qual pode mascarar os antígenos bacterianos da resposta imune do hospedeiro. O *Treponema pallidum* subesp. *pallidum* é o espiroqueta microaerófilo que causa a sífilis, uma doença venérea crônica com muitas apresentações clínicas. Outros treponemas intimamente relacionados causam a framboesia, bouba (*Treponema pallidum* subesp. *pertenue*) e a pinta (*Treponema pallidum* subesp. *carateum*).

Sífilis[3]

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível crônica com manifestações clínicas e patológicas variadas. O espiroqueta causador, *T. pallidum* subesp. *pallidum*, daqui em diante referido simplesmente como *T. pallidum*, é muito delgado para ser visualizado na coloração de Gram, mas pode ser visualizado nas impregnações pela prata e pelas técnicas de imunofluorescência (Fig. 8-33). A transmissão transplacentária do *T. pallidum* ocorre prontamente, e a doença ativa durante a gestação resulta em sífilis congênita. O *T. pallidum* não pode crescer em culturas. Programas de saúde pública e o tratamento com penicilina reduziram o número de casos de sífilis nos Estados Unidos, do fim dos anos de 1940 até os anos de 1970. O número de casos tem sido

relativamente estável nos anos recentes, com aproximadamente 14.000 casos sendo notificados em 2010.

FIGURA 8-33 *Treponema pallidum* (impregnação pela prata de Steiner) mostrando vários espiroquetas em cortes histológicos de sífilis placentária.

Patogenia

Endarterite proliferativa, afetando pequenos vasos, com infiltrado ao redor rico em plasmócitos, é característica de todos os estágios da sífilis. Muito da patologia da sífilis pode ser atribuída à isquemia produzida pelas lesões vasculares. A patogenia da endarterite é ignorada.

A resposta imune ao *T. pallidum* reduz a carga de bactérias e pode levar à resolução das lesões locais, mas não elimina de modo confiável a infecção sistêmica. Sítios superficiais de infecção (cancros e erupções cutâneas) têm um intenso infiltrado inflamatório que inclui células T, plasmócitos e macrófagos que cercam as bactérias. As células T CD4+ infiltrantes são células T_H1 que podem ativar os macrófagos para matarem as bactérias. Anticorpos específicos antitreponema são detectáveis, e estes ativam o complemento na lesão e opsonizam as bactérias para a fagocitose pelos macrófagos. Em muitos pacientes, o organismo persiste apesar dessas respostas do hospedeiro. A proteína na membrana externa do *T. pallidum*, TprK, acumula uma diversidade estrutural durante o curso da infecção através da conversão de genes (recombinação) entre sítios doadores silenciosos e o gene *tprK*, e isso pode contribuir para a diversidade antigênica, que permite que o organismo persista.

A sífilis é dividida em três estágios, com manifestações clínicas e patológicas distintas (Fig 8-34).

ESTÁGIO | **PATOLOGIA**

ESTÁGIO	PATOLOGIA	
Primário	Cancro	
Secundário	Exantema palmar Linfadenopatia Condiloma plano Neurossífilis (usualmente assintomática)	
Latente		
Terciário	Neurossífilis:	Assintomática (anormalidades liquóricas) Meningovascular Tabes dorsal Paresia geral
	Aortite:	Aneurismas Regurgitação aórtica
	Gomas:	*Hepar lobatum* Pele, osso, outros
Congênita	Aborto tardio ou natimorto	
	Infantil:	Exantema Osteocondrite Periostite Fibroses hepática e pulmonar
	Escolar:	Ceratite intersticial Dentes de Hutchinson Surdez do oitavo nervo

FIGURA 8-34 Manifestações multiformes da sífilis.

Sífilis Primária

Esse estágio, ocorrendo aproximadamente 3 semanas após a infecção, apresenta uma lesão vermelha (cancro) única, firme, não dolorosa e elevada, localizada no sítio da invasão pelo treponema no pênis, colo uterino, parede vaginal ou ânus. O cancro cura com ou sem terapia. Os espiroquetas são abundantes dentro do cancro e de lá se espalham por todo o corpo por disseminações hematológica e linfática.

Sífilis Secundária

Esse estágio é marcado por lesões superficiais e indolores na pele e superfícies mucosas. Ele ocorre em 2 a 10 semanas após o cancro primário em aproximadamente 75% dos pacientes não tratados. As lesões de pele frequentemente ocorrem nas palmas ou solas dos pés, e podem ser maculopapulares, escamosas ou pustulares. Áreas úmidas da pele, tais como a região anogenital, parte medial da coxa e axilas, podem apresentar condilomas planos (*condylomata lata*), os quais são placas elevadas e de base ampla. Erosões superficiais cinza-prateadas podem formar-se nas membranas mucosas orais, faríngeas e genitais. Linfadenopatia, febre branda, mal-estar e perda de peso também são comuns na sífilis secundária. A neurossífilis assintomática (discutida a seguir) ocorre em 8% a 40% dos pacientes, e a neurossífilis sintomática, com meningite, alterações visuais ou alterações

auditivas, ocorre em 1% a 2%. A sífilis secundária dura várias semanas, e, então, a pessoa entra na fase latente da doença.

Sífilis Terciária

A sífilis terciária tem três manifestações principais: sífilis cardiovascular, neurossífilis e a chamada *sífilis terciária benigna*. Estas podem ocorrer sozinhas ou em combinação. A sífilis terciária ocorre em um terço dos pacientes não tratados, geralmente após um período latente de 5 anos ou mais.

- A *sífilis cardiovascular*, na forma de aortite sifilítica, conta com mais de 80% dos casos de doença terciária. A patogenia dessa lesão vascular não é conhecida, mas a escassez de treponemas e o infiltrado inflamatório intenso sugerem que a resposta imune desempenhe um papel. A aortite leva a uma dilatação lentamente progressiva da raiz e arco aórticos, o que causa insuficiência da valva aórtica e aneurismas da aorta proximal (Cap. 11).
- A *neurossífilis* pode ser sintomática ou assintomática. A neurossífilis sintomática é discutida no Capítulo 28. A neurossífilis assintomática, que conta com cerca de um terço dos casos de neurossífilis, é inicialmente suspeitada na detecção de anormalidades no LCR tais como pleocitose (aumento no número de células inflamatórias), níveis elevados de proteínas, ou glicose reduzida, e é confirmada pela detecção de anticorpos estimulados pelos espiroquetas (discutidos mais adiante) no LCR. Antibióticos são administrados por um longo tempo se os espiroquetas tiverem se disseminado para o SNC; assim, os pacientes com sífilis terciária devem ser testados para neurossífilis mesmo que eles não apresentem sintomas neurológicos.
- A *sífilis terciária benigna* é caracterizada pela formação de *gomas* no osso, pele e membranas mucosas da via área superior e boca. As gomas são lesões nodulares provavelmente relacionadas ao desenvolvimento de hipersensibilidade tardia às bactérias. O envolvimento esquelético caracteristicamente causa dor, sensibilidade, edema e fraturas patológicas. As gomas na pele e nas membranas mucosas podem produzir lesões nodulares ou, raramente, lesões ulcerativas destrutivas. Gomas são hoje raras devido ao uso de antibióticos eficazes.

Sífilis Congênita

A sífilis congênita ocorre mais frequentemente durante a sífilis primária ou secundária materna, quando os espiroquetas são mais numerosos. A morte intrauterina e a morte perinatal ocorrem, cada uma, em aproximadamente 25% dos casos de sífilis congênita não tratada.

Manifestações de sífilis congênita são divididas entre as que ocorrem nos primeiros 2 anos de vida (sífilis infantil) e as que ocorrem mais tarde (sífilis tardia). A sífilis infantil é frequentemente manifestada por corrimento nasal e congestão (fungação) nos primeiros meses de vida. Um exantema descamantivo ou bolhoso pode levar ao desprendimento da pele, particularmente das mãos e dos pés, e ao redor da boca e do ânus. Hepatomegalia e anormalidades esqueléticas são comuns. Manifestações tardias desenvolvem-se em quase a metade das crianças com sífilis neonatal não tratada.

Testes Sorológicos para Sífilis

A sorologia permanece a base do diagnóstico da sífilis. Os testes sorológicos incluem testes com anticorpos não treponêmicos e testes com anticorpos antitreponema. Os testes não treponêmicos medem os anticorpos anticardiolipina, um fosfolipídio presente em ambos, nos tecidos do hospedeiro e no *T. pallidum*. Esses anticorpos são detectados nos testes de reagina plasmática rápida (RPR) e pelo *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Os testes treponêmicos medem os anticorpos que reagem especificamente contra o *T. pallidum.* Estes incluem o teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescente e o teste de enzimaimunoensaio para *T. pallidum.*

O uso desses testes é complexo por causa das diferenças nas respostas do anticorpo que eles medem e as imperfeições dos testes.

- Ambos os testes, treponêmicos e não treponêmicos, são apenas moderadamente sensíveis (~70%-85%) para a sífilis primária.
- Ambos os tipos de testes são muito sensíveis (>95%) para a sífilis secundária.
- Os testes treponêmicos são muito sensíveis para as sífilis terciária e latente. Em contraste, os títulos de anticorpos não treponêmicos caem com o tempo e, dessa forma, os testes não treponêmicos são menos sensíveis para as sífilis terciária e latente.
- Os níveis de anticorpos não treponêmicos caem com o tratamento bem-sucedido contra a sífilis, e, assim, as

alterações nos títulos detectadas nesses testes podem ser utilizadas para monitorar a terapia.

- Os testes treponêmicos, os quais são não quantitativos, continuam positivos mesmo após a terapia bem-sucedida.
- Ambos os testes, não treponêmicos e treponêmicos, podem ser utilizados para detectar a sífilis, porém os resultados positivos deverão ser confirmados por meio de um teste de outro tipo (p. ex., confirmar resultados positivos de teste não treponêmico com um teste treponêmico). O teste confirmatório é necessário, pois resultados falso-positivos podem ocorrer em ambos os testes, não treponêmico e treponêmico. As causas de resultados falso-positivos nesses testes incluem gravidez, doenças autoimunes e outras infecções que não a sífilis.

Morfologia

Na sífilis primária, o cancro ocorre no pênis ou escroto em 70% dos homens e na vulva ou colo uterino em 50% das mulheres. O cancro é uma pápula avermelhada, levemente elevada, firme, com até vários centímetros de diâmetro, que erode para criar uma úlcera rasa e com base limpa. A induração contígua cria uma massa semelhante a um botão, diretamente adjacente à pele erodida, daí a designação de cancro duro (Fig. 8-35). No exame histológico, o cancro contém um infiltrado intenso de plasmócitos, com esparsos macrófagos e linfócitos, e uma endarterite proliferativa. A endarterite começa com a ativação e a proliferação da célula endotelial, e progride para a fibrose da íntima. Os linfonodos regionais estão usualmente aumentados devido à linfadenite aguda inespecífica ou crônica, infiltrados ricos em plasmócitos, ou granulomas.

FIGURA 8-35 Cancro sifilítico no escroto (veja Fig. 8-35 para a histopatologia da sífilis). (Cortesia do Dr. Richard Johnson, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston, Mass.)

Na sífilis secundária, as lesões mucocutâneas disseminadas envolvem a cavidade oral, palmas das mãos e solas dos pés. O exantema frequentemente consiste em máculas discretas marrom-avermelhadas com menos de 5 mm de diâmetro, porém elas podem ser foliculares, pustulares, anulares ou escarificadas. Lesões vermelhas na boca ou vagina contêm a maioria dos organismos e são as mais infecciosas. Histologicamente, as lesões mucocutâneas da sífilis secundária mostram o mesmo infiltrado plasmocitário e a endarterite obliterante como no cancro primário, embora a inflamação seja frequentemente menos intensa.

A sífilis terciária mais frequentemente envolve a aorta; o SNC; e o fígado, ossos e testículos. A aortite é causada pela endarterite dos *vasa vasorum* da aorta proximal. A oclusão dos *vasa vasorum* resulta em cicatrização da túnica média da parede aórtica proximal, causando perda da elasticidade. Pode haver estreitamento do óstio da artéria coronária, pela cicatrização subintimal com resultante isquemia miocárdica. Os aspectos clínicos morfológicos da aortite sifilítica são discutidos em maiores detalhes com as doenças dos vasos sanguíneos (Cap. 11).

A **neurossífilis** toma uma das várias formas, designadas como sífilis meningovascular, *tabes dorsalis* e paresia geral (Cap. 28).

Gomas sifilíticas são branco-acinzentadas e com aparência de borracha, ocorrem de forma única ou múltipla, e variam em tamanho, de lesões microscópicas, parecendo tubérculos, até massas grandes semelhantes a tumores. Elas ocorrem na maioria dos órgãos, mas particularmente na pele, tecido subcutâneo, ossos e articulações. No fígado, a cicatrização como resultado das gomas pode causar uma lesão hepática característica conhecida como *hepar lobatum* (Fig. 8-36). Ao exame histológico, as gomas têm centros de material necrótico,

coagulado e margens compostas de macrófagos grandes, dispostos em paliçada, e fibroblastos, circundados por grandes números de leucócitos mononucleares, principalmente plasmócitos. Os treponemas são escassos nas gomas e são difíceis de serem demonstrados.

FIGURA 8-36 Coloração tricrômica do fígado mostra uma goma (cicatriz), corada em azul, causada pela sífilis terciária (a lesão hepática é também conhecida como *hepar lobatum*).

O exantema da **sífilis congênita** é mais intenso do que o da sífilis secundária do adulto. Ele é uma erupção bolhosa das palmas e solas dos pés associada com desprendimento epidérmico. A **osteocondrite e a periostite sifilíticas** afetam todos os ossos, mas as lesões do nariz e da parte inferior das pernas são mais características. A destruição do vômer causa colapso do dorso nasal e, tardiamente, a deformidade característica do nariz em sela. A periostite da tíbia leva a um crescimento excessivo de osso novo nas superfícies anteriores e arqueamento anterior, ou tíbia em sabre. Também ocorre amplo distúrbio na formação do osso endocondral. As epífises tornam-se alargadas à medida que a cartilagem cresce muito, sendo a cartilagem encontrada em ilhas desordenadas no interior da metáfise.

O **fígado** é com frequência severamente afetado na sífilis congênita. A fibrose difusa permeia os lóbulos para isolar as células hepáticas em pequenos ninhos, acompanhados por alterações vasculares e infiltrados linfoplasmocitários característicos. As gomas são ocasionalmente encontradas no fígado, mesmo nos casos iniciais. Os **pulmões** podem ser afetados por uma fibrose intersticial difusa. No natimorto sifilítico, os pulmões parecem pálidos e sem ar (pneumonia alba). A espiroquetemia generalizada pode levar a reações inflamatórias intersticiais difusas em praticamente qualquer órgão (p. ex., pâncreas, rins, coração, baço, timo, órgãos endócrinos e SNC).

As manifestações tardias da sífilis congênita incluem uma **tríade característica de ceratite intersticial, dentes de Hutchinson e surdez do oitavo nervo**. Em adição à ceratite intersticial, as alterações oculares incluem coroidite e pigmentação anormal da retina. Os dentes de Hutchinson são incisivos pequenos na forma de chave de fenda ou de um pino, frequentemente com chanfraduras no esmalte. A surdez do oitavo nervo e atrofia do nervo óptico se desenvolvem secundariamente à sífilis meningovascular.

Doença de Lyme

A doença de Lyme é uma enfermidade comum transmitida por artrópode, causada pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, e pode ser localizada ou disseminada, com a tendência de causar artrite crônica persistente. Ela recebeu este nome em função da cidade de Connecticut, onde ocorreu uma epidemia de artrite associada com eritema de pele em meados dos anos de 1970. Ela é causada por várias subespécies do espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, o qual é transmitido de roedores para as pessoas por carrapatos do gênero *Ixodes*, de veado. A doença de Lyme é endêmica nos Estados Unidos, Europa e Japão. Nos Estados Unidos, houve aproximadamente 33.000 casos confirmados e prováveis em 2011. A maioria dos casos ocorre nos estados do nordeste e parte superior do centro-oeste. Nas áreas endêmicas, a *B. burgdorferi* infecta até 50% dos carrapatos, os quais também podem estar infectados com *Ehrlichia* e *Babesia*. A sorologia é o principal método de diagnóstico, embora a PCR possa ser realizada no tecido infectado.

A doença de Lyme envolve múltiplos sistemas de órgãos e é dividida em três estágios (Fig. 8.37).

ESTÁGIO 1
Doença aguda
Picada de carrapato — pápula eritematosa
Eritema crônico migratório
Linfadenite

semanas

ESTÁGIO 2
Disseminação
SNC:
Meningoencefalite
Neurite craniana

semanas
a meses

Cardíaco:
Bloqueio cardíaco
Pericardite
Miocardite

ESTÁGIO 3
Forma crônica tardia
Artrite crônica destrutiva
Acrodermatite atrófica
Neuropatia, encefalite

FIGURA 8-37 Estágios clínicos da doença de Lyme.

- No *estágio 1 (infecção localizada)*, os espiroquetas se multiplicam e se disseminam na derme no local da picada do carrapato, causando uma área de vermelhidão que se expande, frequentemente com um centro pálido. Essa lesão, denominada de *eritema migratório*, pode ser acompanhada de febre e linfadenopatia. O exantema desaparece espontaneamente em 4 a 12 semanas.
- No *estágio 2 (infecção disseminada)*, os espiroquetas se disseminam hematogenicamente através de todo o corpo e causam lesões de pele secundárias, linfadenopatia, dor articular e muscular migratória, arritmias cardíacas e meningite frequentemente associada com envolvimento de nervo craniano.
- No *estágio 3 (infecção persistente)*, a manifestação ocorre muitos meses após a picada do carrapato. A *B. burgdorferi* usualmente causa uma artrite crônica, algumas vezes com danos severos às articulações grandes. Com menos frequência, pacientes terão polineuropatia e encefalite, que variam de brandas a debilitantes.

Patogenia

A *B. burgdorferi* não produz LPS ou exotoxinas que danificam o hospedeiro. **Acredita-se que muita da patologia associada com a *B. burgdorferi* seja secundária à resposta imune contra a bactéria e a inflamação que a acompanham**. A resposta imune inicial é estimulada pela ligação de lipoproteínas bacterianas ao TRL2 nos macrófagos. Em resposta, essas células liberam citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF) e geram intermediários de nitrogênio reativo bactericidas, reduzindo, mas usualmente não eliminando, a infecção.

As lesões inflamatórias provavelmente são induzidas pelas T células e citocinas. Anticorpos anti-*Borrelia* específicos, produzidos 2 a 4 semanas após a infecção, direcionam a fagocitose e a morte de bactérias mediada por complemento; entretanto, a *B. burgdorferi* escapa da resposta de anticorpos através de variação antigênica. Semelhante à *Borrelia hermsii*, uma causa de febre recorrente endêmica, a *B. burgdorferi* possui um plasmídeo com uma única sequência promotora e múltiplas sequências codificadoras para uma proteína antigênica de superfície, V1sE, cada uma das quais pode alternar sua posição próxima ao promotor e ser expressa. Portanto, à medida que a resposta de anticorpos a uma proteína V1sE é montada, a bactéria expressando uma proteína V1sE alternativa pode escapar do reconhecimento imune. Manifestações crônicas da doença de Lyme, como a artrite tardia, são provavelmente causadas pela resposta imune contra as bactérias persistentes.

Morfologia

As lesões de pele causadas por *B. burgdorferi* são caracterizadas por edema e um infiltrado linfoplasmocitário. No início da artrite de Lyme, a sinóvia se assemelha a uma artrite reumatoide inicial, com hipertrofia das vilosidades, hiperplasia das células de revestimento, e abundantes linfócitos e plasmócitos na subsinóvia. Uma característica singular da artrite de Lyme é uma arterite, a qual produz lesões semelhantes a casca de cebola que parecem àquelas vistas no lúpus (Cap. 6). Na doença de Lyme tardia, pode haver extensa erosão da cartilagem nas articulações grandes. Na meningite de Lyme, o LCR é hipercelular, devido a um marcante infiltrado linfoplasmocitário, e contém IgGs antiespiroqueta.

Bactérias Anaeróbicas

Muitas bactérias anaeróbicas são da flora normal em locais do corpo que possuem baixos níveis de oxigênio. A flora anaeróbica causa doenças (abscessos ou peritonite) quando elas são introduzidas em locais normalmente estéreis ou quando o equilíbrio dos organismos é interrompido e os anaeróbios patogênicos proliferam muito (p. ex., colite por *Clostridium difficile*, após tratamento antibiótico). Anaeróbios ambientais também causam doenças (tétano, botulismo e gangrena gasosa).

Abscessos Causados por Anaeróbios

Bactérias comensais de locais adjacentes (orofaringe, intestino e trato genital feminino) são as causas usuais de abscessos, de modo que as espécies encontradas em um abscesso refletem a flora normal daquele local. Abscessos são usualmente causados por uma mistura de infecções por bactérias anaeróbicas e aeróbicas facultativas. Como a maioria dos anaeróbios que causam abscessos faz parte da flora normal, não é surpreendente que estes organismos não produzam toxinas significativas.

As bactérias encontradas em abscessos na cabeça e no pescoço refletem as floras oral e faríngea. Anaeróbios comuns nesse local incluem as espécies de bacilos Gram-negativos *Prevotella* e *Porphyromonas*, frequentemente misturados com os facultativos *S. aureus* e *S. pyogenes*. O *Fusobacterium necrophorum*, um comensal oral, causa a síndrome de Lemierre, caracterizada pela infecção do espaço faríngeo lateral e trombose séptica da veia jugular. Abscessos abdominais são causados pelos anaeróbicos do trato gastrointestinal, incluindo as espécies Gram-positivas *Peptostreptococcus* e *Clostridium*, assim como as Gram-negativas *Bacteriodes fragilis* e *E. coli*. Infecções do trato genital em mulheres (como abscessos dos cistos de Bartholin e abscessos tubo-ovarianos) são causadas por bacilos anaeróbicos Gram-negativos, como as espécies de *Prevotella*, que são frequentemente misturadas com *E. coli* ou *Streptococcus agalactiae*.

Morfologia

Abscessos causados por anaeróbios contêm pus descolorido e odor desagradável, sendo pobremente isolados. Por outro lado, essas lesões patologicamente assemelham-se com as infecções piogênicas comuns. A coloração de Gram revela infecção mista por bastonetes Gram-positivos e Gram-negativos e cocos Gram-positivos misturados com neutrófilos.

Infecções por Clostrídios

As espécies de *Clostridium* são bacilos Gram-positivos que crescem sob condições anaeróbicas e produzem esporos que estão presentes no solo. Quatro tipos de doença são causados por *Clostridium*:

- *C. perfringens*, *C. septicum* e outras espécies causam celulite e mionecrose de feridas traumáticas e cirúrgicas (*gangrena gasosa*), mionecrose uterina frequentemente associada a abortos ilegais, intoxicação alimentar leve, e infecção do intestino delgado associada com isquemia ou neutropenia, que frequentemente leva à sepse severa.
- *C. tetani*, a causa do *tétano*, prolifera-se em feridas perfuradas e no coto umbilical de recém-nascidos e libera uma neurotoxina potente, que causa um tônus muscular aumentado e espasmos generalizados dos músculos esqueléticos (trismo). O toxoide tetânico (toxina do tétano fixada em formalina) faz parte da imunização DPT (difteria, coqueluxe e tétano), a qual tem decrescido grandemente a incidência de tétano em todo o mundo.
- *C. botulinum*, a causa do *botulismo*, cresce em alimentos enlatados malcozidos e libera uma potente neurotoxina, que bloqueia a liberação sináptica de acetilcolina e causa uma paralisia flácida dos músculos respiratórios e esqueléticos.
- *C. difficile* prolifera mais do que o restante da flora intestinal em pessoas tratadas com antibióticos, libera toxinas, e causa a *colite pseudomembranosa* (Cap. 17).

Infecções por clostrídios podem ser diagnosticadas através de culturas (celulite, mionecrose), ensaios de toxinas (colite pseudomembranosa), ou ambos (botulismo).

Patogenia

O *Clostridium perfringens* não cresce na presença de oxigênio, assim a morte tecidual é essencial para o crescimento da bactéria no hospedeiro. **Essas bactérias liberam colagenase e hialuronidase, que degradam as proteínas da matriz extracelular e contribuem para a capacidade invasiva da bactéria, mas seus fatores de virulência mais poderosos são as muitas toxinas que produzem**. O *C. perfringens* secreta 14 toxinas, e a mais importante destas é a α-toxina. Essa toxina possui múltiplas ações. Ela é uma fosfolipase C que degrada lecitina, um dos principais componentes das membranas celulares, e portanto destrói eritrócitos, plaquetas e células musculares, causando mionecrose. Ela também possui uma atividade esfingomielinase que contribui para dano à bainha nervosa.

A ingestão de alimento contaminado com *C. perfringens* causa uma breve diarreia. Esporos, usualmente na carne contaminada, sobrevivem ao cozimento, e o organismo prolifera no alimento em resfriamento. A enterotoxina do *C. perfringens* forma poros na membrana das células epiteliais, lisando as células e rompendo as junções íntimas entre as células epiteliais.

As neurotoxinas produzidas pelo *C. botulinum* e *C. tetani* inibem a liberação de neurotransmissores, resultando em paralisia. A toxina botulínica, ingerida em alimentos contaminados ou absorvida de feridas infectadas por *C. botulinum*, liga-se a gangliosídeos em neurônios motores e é transportada para dentro da célula. No citoplasma, o fragmento A da toxina botulínica cliva uma proteína, chamada sinaptobrevina, que medeia a fusão das vesículas contendo neurotransmissores com a membrana do neurônio. Através do bloqueio da fusão da vesícula, a toxina botulínica evita a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, resultando em paralisia flácida. Se os músculos respiratórios forem afetados, o botulismo pode levar à morte. O uso difundido da toxina botulínica (Botox) na cirurgia cosmética é baseado na sua habilidade de causar paralisia de músculos estrategicamente escolhidos na face. A toxina tetânica causa uma paralisia espástica violenta através do bloqueio da liberação de ácido γ-aminobutírico, um neurotransmissor que inibe os neurônios motores.

O *C. difficile* produz a toxina A, uma enterotoxina que estimula a produção de quimiocinas e, portanto, atrai leucócitos, e a toxina B, uma citotoxina a qual causa efeitos citopáticos característicos em células de cultura. Ambas as toxinas são glicosil transferases e são parte de uma ilha de patogenicidade, que está ausente nos cromossomos de cepas não patogênicas de *C. difficile*.

Morfologia

As lesões mais significativas causadas pelo *C. perfringens* estão descritas a seguir. A **celulite por clostrídio**, a qual se origina em feridas, pode ser diferenciada da infecção causada por cocos piogênicos por seu odor

desagradável, seu exsudato fino e descolorido, e pela relativamente rápida e ampla destruição tecidual. Ao exame microscópico, a quantidade de necrose tecidual é desproporcional ao número de neutrófilos e de bactérias Gram-positivas presentes (Fig. 8-38). A celulite por clostrídio, que frequentemente possui tecido de granulação em suas bordas, é tratável por desbridamento e antibióticos.

FIGURA 8-38 *Clostridium perfringens* Gram-positivos em forma de vagão, misturados com restos necróticos em tecido gangrenoso.

Em contraste, a **gangrena gasosa por clostrídio** é ameaçadora à vida e é caracterizada por marcantes edema e necrose enzimática das células musculares envolvidas 1 a 3 dias após a lesão. Um exsudato fluido extenso, no qual faltam células inflamatórias, causa edema da região afetada e da pele sobrejacente, que desenvolve grandes bolhas que se rompem. As bolhas de gás causadas pela fermentação bacteriana aparecem nos tecidos gangrenosos. À medida que a infecção progride, os músculos inflamados se tornam moles, preto-azulados, friáveis e semifluidos como resultado de uma ação proteolítica maciça das enzimas bacterianas liberadas. No exame microscópico, há severa **mionecrose**, hemólise extensa e marcante lesão vascular, com trombose. O *C. perfringens* é também associado com infartos de cor escura e em forma de cunha no intestino delgado, particularmente em pessoas neutropênicas. A despeito do local de entrada, quando o *C. perfringens* se dissemina hematogenicamente ocorre uma formação disseminada de bolhas de gás.

Apesar do dano neurológico severo causado pelas toxinas botulínica e tetânica, as mudanças neuropatológicas são sutis e não específicas.

Bactérias Intracelulares Obrigatórias

As bactérias intracelulares obrigatórias proliferam apenas no interior das células hospedeiras, apesar de algumas poderem sobreviver fora das células. Esses organismos são bem adaptados ao ambiente intracelular, com bombas de membrana para capturar aminoácidos e ATP para obter energia. Alguns são inaptos em sintetizar ATP (p. ex., *Chlamydia*), enquanto outros sintetizam pelo menos alguns dos seus próprios ATPs (p. ex., as riquétsias).

Infecções por Clamídias

A *C. trachomatis* é uma bactéria Gram-negativa pequena que é um parasita intracelular obrigatório. A *C.*

trachomatis existe em duas formas durante seu ciclo de vida singular. A forma infecciosa, denominada de *corpúsculo elementar*, é uma estrutura metabolicamente inativa semelhante a um esporo. As células hospedeiras capturam o corpo elementar através de endocitose mediada por receptores. A bactéria impede a fusão do endossoma ao lisossomo por meio de um mecanismo desconhecido. No interior do endossoma, o corpúsculo elementar se diferencia em uma forma metabolicamente ativa, denominada *corpo reticulado*. O corpo reticulado utiliza ATP e aminoácidos da célula hospedeira para replicar e formar novos corpúsculos elementares infecciosos.

As várias doenças causadas pela infecção por *C. trachomatis* estão associadas a diferentes sorótipos da bactéria: infecções urogenitais e conjuntivite de inclusão (sorótipos D a K), linfogranuloma venéreo (sorótipos L1, L2 e L3), e uma infecção ocular de crianças, tracoma (sorótipos A, B e C). As infecções venéreas causadas por *C. trachomatis* serão discutidas aqui.

A infecção genital por *C. trachomatis* é a doença bacteriana sexualmente transmissível mais comum no mundo. Em 2010, aproximadamente 1,3 milhão de casos de clamídia genital foram relatados ao CDC. Antes da identificação da *C. trachomatis*, as pessoas infectadas com este organismo eram diagnosticadas como tendo uretrite não gonocócica.

Infecções genitais por *C. trachomatis* (além do linfogranuloma venéreo, discutido mais adiante) são associadas com aspectos clínicos semelhantes àqueles causados por *N. gonorrhoeae.* Os pacientes podem desenvolver epididimite, prostatite, doença inflamatória pélvica, faringite, conjuntivite, inflamação peri-hepática e proctite. Diferentemente da uretrite por *N. gonorrhoeae*, a uretrite por *C. trachomatis* em homens pode ser assintomática e, portanto, permancer sem tratamento. Tanto a *N. gonorrhoeae* como o *C. trachomatis* frequentemente causam infecções assintomáticas em mulheres. A uretrite por *C. trachomatis* pode ser diagnosticada através de cultura da bactéria em linhagens de células humanas, mas testes de ácido nucleico amplificado realizados em esfregaços genitais ou em amostras de urina são mais sensíveis e já suplantaram as culturas.

A infecção genital com os sorótipos L de *C. trachomatis* causa linfogranuloma venéreo, uma doença ulcerativa crônica. O linfogranuloma venéreo é uma doença esporádica nos Estados Unidos e Europa Ocidental, mas é endêmica em partes da Ásia, África, região do Caribe e América do Sul. A infecção inicialmente manifesta-se como uma pápula pequena, frequentemente não percebida, na mucosa genital ou na pele próxima. Duas a 6 semanas depois, o crescimento do organismo e a resposta do hospedeiro nos linfonodos de drenagem produzem linfonodos edemaciados, dolorosos, os quais podem coalescer e romper-se. Se não tratada, a infecção pode, subsequentemente, causar fibrose e estenoses no trato anogenital. Estenoses retais são particularmente comuns em mulheres.

Morfologia

As características da **uretrite** *por C. trachomatis* são praticamente idênticas àquelas da gonorreia. A infecção primária é caracterizada por um corrimento mucopurulento contendo uma predominância de neutrófilos. Os organismos não são visíveis em esfregaços ou cortes corados pelo Gram.

As lesões do **linfogranuloma venéreo** contêm uma resposta inflamatória mista granulomatosa e neutrofílica. Números variáveis de inclusões clamidiais são vistos no citoplasma das células epiteliais ou células inflamatórias. A linfadenopatia regional é comum, usualmente ocorrendo dentro de 30 dias da infecção. O envolvimento do linfonodo é caracterizado por uma reação inflamatória granulomatosa associada com focos de necrose de formatos irregulares contendo neutrófilos (abscessos estrelados). Com o tempo, a reação inflamatória é dominada por infiltrados inflamatórios crônicos inespecíficos e extensa fibrose. A última, por sua vez, pode causar obstrução linfática local, linfedema e estenoses. Em lesões ativas, o diagnóstico de linfogranuloma venéreo pode ser realizado mediante a demonstração do organismo em cortes de biópsia ou esfregaços de exsudato. Em casos mais crônicos, o diagnóstico reside na demonstração de anticorpos aos sorótipos apropriados de clamídia no soro do paciente.

Infecções por Riquétsias

Os membros das *Rickettsiales* são bactérias intracelulares obrigatórias, transmitidas por vetores, que causam tifo epidêmico e tifo rural, febres maculosas (*Rickettsia rickettsii* e outras), erliquiose e anaplasmose. Esses

organismos possuem a estrutura de bactérias em forma de bastonetes, Gram-negativas, apesar de se corarem fracamente pela coloração de Gram.

- O *tifo epidêmico* (causado pelo *Rickettsia prowazekii*) é transmitido de pessoa a pessoa através do piolho do corpo. Ele é associado com pobreza ou guerras, onde os indivíduos vivem em contato próximo e com pouca higiene. As manifestações incluem um exantema, que é inicialmente macular, progredindo para petequial e maculopapular no corpo inteiro, exceto na face, palmas e plantas.
- *Tifo rural* (causado pela *Orienta tsutsugamushi*) é transmitido por ácaros. Ele é endêmico na Ásia, Austrália, e algumas ilhas nos oceanos Pacífico e Índico ocidentais. Febre, cefaleia, mialgia e tosse são sinais e sintomas comuns, às vezes acompanhados por uma escara característica e linfadenopatia associada com a picada do ácaro.
- A *febre maculosa das Montanhas Rochosas* (causada pela *Rickettsia rickettsia*) é transmitida aos humanos pelos carrapatos de cães. Ela é mais comum no sudeste e centro-sul dos Estados Unidos. Ela começa como uma doença grave não específica, apresentando febre, mialgias e distúrbios gastrointestinais, e progride para um exantema macular generalizado e depois petequial, o qual pode envolver as palmas e plantas.
- A *erliquiose* (causada pela *Ehrlichia chaffeensis*) e a *anaplasmose* (*Anaplasma phagocytophilum*) são doenças transmitidas por carrapatos. As bactérias infectam predominantemente monócitos (*Ehrlichia chaffeensis*) ou neutrófilos (*Anaplasma phagocytophilum*). Inclusões citoplasmáticas características (mórulas), compostas de massas de bactérias que, ocasionalmente, tomam a forma de amora, estão presentes nos leucócitos (Fig. 8-39). A erliquiose e a anaplasmose são caracterizadas por início abrupto de febre, cefaleia e mal-estar, e podem progredir para insuficiência respiratória, insuficiência renal e choque. O exantema ocorre em aproximadamente 40% das pessoas com infecções por *E. chaffeensis*.

FIGURA 8-39 Granulócitos de sangue periféricos (bastonetes) contendo inclusões de *Anaplasma* (*setas*). (Cortesia do Dr. Tad Weiczorek, Faulkner Hospital, Boston, Mass.)

As doenças por riquétsias em geral são diagnosticadas clinicamente e confirmadas pela sorologia ou pela imunocoloração dos organismos.

Patogenia

As manifestações severas das infecções por riquétsias são primeiramente devido à infecção das células

endoteliais e às consequentes disfunção e lesão endoteliais. As riquétsias que causam tifo e febres maculosas predominantemente infectam células endoteliais vasculares, especialmente aquelas dos pulmões e cérebro. As bactérias penetram nas células endoteliais por endocitose, porém elas escapam do endossoma para o citoplasma. Os organismos proliferam no citoplasma da célula endotelial e, então, ou lisam a célula (grupo do tifo) ou se disseminam de célula a célula (grupo da febre maculosa). Disfunções endoteliais disseminadas podem causar choque, edemas periférico e pulmonar, e coagulação intravascular disseminada, bem como insuficiência renal e diversas manifestações do SNC, incluindo o coma.

A resposta imune inata à infecção por riquétsia é montada pelas células NK, as quais produzem IFN-γ, reduzindo a proliferação bacteriana. Respostas subsequentes dos linfócitos T citotóxicos são críticas para a eliminação das infecções por riquétsias. O IFN-γ e o TNF, produzidos pelas células NK e pelas células T ativadas, estimulam a produção dos derivados do óxido nítrico bactericidas. Células citotóxicas T lisam células infectadas, reduzindo a proliferação bacteriana.

Morfologia

Tifo Epidêmico

Nos casos brandos, as mudanças macroscópicas são limitadas ao exantema e às pequenas hemorragias devido às lesões vasculares. Em casos mais severos, pode haver áreas de necrose da pele e gangrena da ponta dos dedos, nariz, lóbulos da orelha, escroto, pênis e vulva. Em tais casos, hemorragias equimóticas irregulares podem ser encontradas internamente, principalmente no cérebro, músculo cardíaco, testículos, membranas serosas, pulmões e rins.

As mudanças microscópicas mais proeminentes são as lesões de pequenos vasos e áreas focais de hemorragia e inflamação em vários órgãos e tecidos. O edema endotelial nos capilares, arteríolas e vênulas pode estreitar os lumens desses vasos. Um manguito de células inflamatórias mononucleares usualmente circunda o vaso afetado. Os lumens vasculares são algumas vezes trombóticos. A necrose da parede do vaso não é usual no tifo (quando comparado à FMMR). A trombose vascular induz a necrose gangrenosa da pele e de outras estruturas em uma minoria de casos. No cérebro, nódulos característicos do tifo são compostos de proliferações microgliais focais com um infiltrado misto de linfócitos T e macrófagos (Fig. 8-40).

FIGURA 8-40 Nódulo de tifo no cérebro.

O **tifo rural**, ou infecção transmitida por ácaro, é usualmente uma versão mais branda do tifo epidêmico. O exantema é usualmente transitório ou pode não aparecer. A necrose ou trombose vascular é rara, mas pode haver uma linfadenopatia inflamatória importante.

Febre Maculosa das Montanhas Rochosas

Um exantema hemorrágico que se estende por todo o corpo, incluindo as palmas e as plantas, é a marca registrada da FMMR. Uma escara no local da picada do carrapato é incomum na FMMR, porém é frequentemente vista na infecção por *R. akari*, *R. africae*, e *R. conorii*. As lesões vasculares que fundamentam o exantema frequentemente levam à necrose aguda, extravasamento de fibrina, e, ocasionalmente, trombose dos pequenos vasos sanguíneos, incluindo arteríolas (Fig. 8-41). Na FMMR severa, focos de pele necrótica aparecem, particularmente nos dedos das mãos e dos pés, cotovelos, orelhas e escroto. A resposta inflamatória perivascular, semelhante à do tifo, é vista no cérebro, músculo esquelético, pulmões, rins, testículos e músculo cardíaco. As lesões vasculares no cérebro podem envolver vasos maiores e produzir microinfartos. Um edema pulmonar não cardiogênico causando a síndrome da angústia respiratória do adulto é a principal causa de morte em pacientes com FMMR.

FIGURA 8-41 Febre maculosa das Montanhas Rochosas com um vaso trombosado e vasculite.

Infecções Fúngicas

Fungos são eucariotos com paredes celulares que crescem como filamentos multicelulares (micélios) ou como células individuais ou em cadeias (leveduras). As paredes celulares dão a forma aos fungos. Leveduras são redondas a ovais e a maioria se reproduz por brotamento. Algumas leveduras, como a *Candida albicans*, podem produzir brotamentos que não se destacam e se tornam alongados, produzindo uma cadeia de células leveduriformes alongadas, denominadas *pseudo-hifas*. Os micélios consistem em filamentos semelhantes a fios (hifas) que crescem e se dividem em suas pontas. Eles podem produzir células redondas, denominadas *conídios*, que são facilmente transmitidas pelo ar, disseminando o fungo. Muitos fungos clinicamente importantes são dimórficos, existindo como leveduras ou micélios, dependendo das condições ambientais (leveduras se formam à temperatura do corpo humano e micélios se formam à temperatura ambiente). Infecções fúngicas podem ser diagnosticadas por meio de exame histológico, apesar de a identificação definitiva de algumas espécies necessitar de cultura.

As infecções fúngicas, também denominadas *micoses*, são de quatro tipos:

- *Micoses superficiais e cutâneas* são comuns e limitadas às camadas muito superficiais ou queratinizadas da pele, cabelo e unhas.
- *Micoses subcutâneas* envolvem a pele, tecidos subcutâneos e linfáticos e raramente se disseminam sistemicamente.
- *Micoses endêmicas* são causadas por fungos dimórficos, que podem produzir doenças sistêmicas sérias em indivíduos saudáveis.
- *Micoses oportunistas* podem causar doenças sistêmicas com risco de morte em indivíduos que estão imunossuprimidos ou que possuem dispositivos protéticos implantados ou cateteres vasculares. Alguns dos fungos que causam micoses oportunistas são discutidos a seguir; aqueles que envolvem órgãos específicos são discutidos em outros capítulos.

Leveduras

Candidíase

A maioria das infecções por *Candida* origina-se quando a flora comensal normal rompe a pele ou as barreiras mucosas. Residindo normalmente na pele, boca, trato gastrointestinal e vagina, as espécies de *Candida* usualmente vivem como comensais benignos e raramente produzem doença em indivíduos saudáveis. As espécies de *Candida*, usualmente a *C. albicans*, são a causa mais frequente de infecções fúngicas humanas. Essas infecções podem ser confinadas à pele ou às membranas mucosas ou podem se disseminar amplamente. Já em pessoas saudáveis, os organismos do gênero *Candida* causam vaginite e exantema da fralda. Pessoas com diabetes e queimados são particularmente suscetíveis à candidíase superficial. Em indivíduos com sondas intravenosas ou cateteres de demora, ou que estejam submetendo-se à diálise peritoneal, a *Candida* pode se disseminar para a corrente sanguínea. A candidíase disseminada severa ocorre mais comumente em pacientes que são neutropênicos devido a leucemia, quimioterapia ou transplante de medula óssea, e pode causar choque e CID.

Patogenia

Uma única cepa de *Candida* pode ter sucesso como comensal ou como patógeno. A *Candida* pode alternar-se entre diferentes fenótipos. A alternância fenotípica envolve regulação coordenada de genes fase-específicos e proporciona uma forma de a *Candida* se adaptar às mudanças no ambiente do hospedeiro (produzidas por terapia antibiótica, resposta imune ou alteração da fisiologia do hospedeiro). Essas variantes podem exibir alterações na morfologia da colônia, forma celular, antigenicidade e virulência.

A *Candida* produz um grande número de adesinas funcionalmente distintas que fazem a mediação da aderência às células hospedeiras e contribuem para a virulência. Essas adesinas incluem (1) uma proteína semelhante à integrina, a qual se liga ao fibrinogênio, fibronectina e laminina; (2) uma proteína que se liga às células epiteliais, e (3) várias aglutininas que se ligam às células endoteliais ou à fibronectina. A adesão é um importante determinante da virulência, já que cepas com aderência reduzida às células *in vitro* são avirulentas

em modelos experimentais *in vivo*. A expressão diferencial de adesinas pelas leveduras e formas filamentosas leva ao reconhecimento de receptores distintos nas células hospedeiras.

A *Candida* produz numerosas enzimas que contribuem para a capacidade invasiva, incluindo pelo menos nove aspartil proteinases secretadas, as quais podem promover a invasão tecidual através da degradação de proteínas da matriz extracelular, e catalases, as quais podem permitir que o organismo resista à morte oxidativa pelas células fagocíticas.

A habilidade da *C. albicans* de crescer como biofilmes também contribui para a sua capacidade de causar doenças. Os biofilmes de *Candida* são comunidades microbianas consistindo em misturas de leveduras, formas filamentosas e matriz extracelular derivada de fungo. A *C. albicans* pode formar biofilmes em dispositivos médicos implantados, os quais reduzem a suscetibilidade do organismo às respostas imunes e à terapia com fármacos antifúngicos.

Neutrófilos, macrófagos e células T_H17 são importantes para a proteção contra a infecção por *Candida*.

- Neutrófilos e macrófagos fagocitam a *Candida*, e a morte oxidativa por esses fagócitos é a primeira linha de defesa do hospedeiro. O papel importante dos neutrófilos e macrófagos é ilustrado pelo risco aumentado de infecções por *Candida* em indivíduos com neutropenia ou defeitos na NADPH oxidase ou mieloperoxidase. Formas filamentosas, mas não leveduras, podem escapar de fagossomos e entrar no citoplasma e proliferarem.
- A levedura de *Candida* ativa as células dendríticas através de múltiplas vias, mais do que as formas filamentosas do fungo. Por exemplo, β-1,3-glicanos expressos pela levedura unem-se à dectina nas células dendríticas e induzem a produção de IL-6 e IL-23, o que promove as respostas da célula T_H17. As respostas da T_H17 elicitadas pela *Candida* são responsáveis por recrutar neutrófilos e monócitos (Cap. 6). Essas respostas são críticas para a proteção contra a infecção pela *Candida*, como demonstrado pelas infecções mucocutâneas recorrentes por *Candida* em indivíduos com baixas contagens de células T devido à infecção pelo HIV ou a problemas inerentes no desenvolvimento da célula T_H17.

Morfologia

Em cortes teciduais, a *C. albicans* pode aparecer como leveduras, pseudo-hifas, e, menos comumente, hifas verdadeiras, definidas pela presença de septos (Fig. 8-42). As pseudo-hifas, uma pista diagnóstica importante, são uma cadeia de células leveduriformes em brotamento unidas por suas extremidades com constrições. Todas as formas podem estar presentes juntas no mesmo tecido. Os organismos podem ser visíveis com colorações de rotina por hematoxilina e eosina, porém uma variedade de colorações fúngicas especiais (prata-metenamina de Gomori, ácido periódico de Schiff) é comumente utilizada para melhor visualizá-los.

FIGURA 8-42 A morfologia das infecções por *Candida.* **A,** Candidíase severa do esôfago distal. **B,** Coloração de hematoxilina e eosina da candidíase esofágica revela a densa trama de *Candida*. **C,** Pseudo-hifas características e levedura em brotamento de *Candida*. (Cortesia do Dr. Dominick Cavuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Mais comumente, a candidíase toma a forma de uma infecção superficial nas superfícies mucosas da cavidade oral **(sapinho)**. A proliferação florida do fungo cria pseudomembranas branco-acinzentadas com aspecto sujo, compostas de organismos emaranhados e restos inflamatórios. Profundamente à superfície há hiperemia da mucosa e inflamação. Essa forma de candidíase é vista em neonatos, pessoas debilitadas, crianças recebendo esteroides por via oral para tratamento de asma, e após um tratamento com antibióticos de amplo espectro, os quais destroem a flora bacteriana normal competidora. O outro grande grupo de risco inclui os pacientes HIV-positivos; pessoas com sapinho oral sem razão óbvia devem ser avaliadas para infecção pelo HIV.

A **esofagite por *Candida*** é comumente encontrada em pacientes com AIDS e naqueles com malignidades hematolinfoides. Esses pacientes apresentam disfagia (deglutição dolorosa) e dor retroesternal; a endoscopia demonstra placas brancas e pseudomembranas que se assemelham ao sapinho oral, na mucosa esofágica (Fig. 8-42).

A **vaginite por *Candida*** é comum, especialmente em mulheres diabéticas, gestantes, ou que utilizam contraceptivos orais. Ela normalmente está associada a intenso prurido e a um corrimento espesso tipo coalhada.

A **candidíase cutânea** pode se apresentar de muitas formas diferentes, incluindo infecção da própria unha (onicomicose), dobras ungueais (paroníquia), folículos pilosos (foliculite), pele intertriginosa e úmida, como as axilas ou tecidos dos dedos das mãos e pés (intertrigo), e na mucosa do pênis (balanite). O exantema da fralda é uma infecção cutânea por cândida encontrada no períneo de bebês, na região de contato com fraldas molhadas.

A **candidíase invasiva** é causada pela disseminação hematogênica dos organismos para vários tecidos ou órgãos. Os padrões comuns incluem (1) abscessos renais, (2) abscessos miocárdicos e endocardite, (3) microabscessos cerebrais e meningite, (4) endoftalmites (praticamente qualquer estrutura do olho pode estar envolvida) e (5) abscessos hepáticos. Em qualquer uma dessas localizações, dependendo do estado imune da pessoa infectada, o fungo pode provocar pouca inflamação, causar a resposta supurativa usual, ou

ocasionalmente produzir granulomas. Pessoas com leucemias agudas, que estão profundamente neutropênicas após quimioterapia, são particularmente propensas a desenvolver a doença sistêmica. A endocardite por *Candida* é a endocardite fúngica mais comum, usualmente ocorrendo em pessoas possuidoras de valvas cardíacas protéticas ou em dependentes de drogas intravenosas. No último grupo, a valva tricúspide é a envolvida.

Criptococose

Duas espécies de criptococos são conhecidas por causarem doenças em humanos: o *C. neoformans* e o *C. gatti*, ambas as quais crescem como leveduras encapsuladas. Há muito tempo é reconhecido que, enquanto o *C. neoformans* pode causar meningoencefalite em indivíduos que outrora eram saudáveis, ele se apresenta mais frequentemente como uma infecção oportunista em pessoas com AIDS, leucemia, linfoma, lúpus eritematoso sistêmico, ou sarcoidose, assim como em receptores de transplante. Muitos desses pacientes recebem altas doses de corticosteroides, um grande fator de risco para a infecção por *C. neoformans*. O *Cryptococcus neoformans* está presente no solo e nas fezes de aves (particularmente pombos) e infecta pessoas quando inalado.

O *C. gattii* era um agente infeccioso obscuro até 1999, quando foi identificado como a causa da epidemia de uma doença criptocócica no Noroeste dos Estados Unidos e em áreas na Columbia Britânica. Ele tem sido subsequentemente ligado a infecções criptocócicas em todo o mundo. Porque a maioria dos testes atuais utilizados para diagnosticar as infecções criptocócicas (as quais serão discutidas mais adiante) não distinguem entre o *C. gattii* e o *C. neoformans*, a verdadeira incidência de infecções causadas pelos dois agentes é atualmente incerta. Com base em descobertas nas áreas onde o *C. gattii* agora possui testes específicos de identificação, parece que o *C. gattii*, mais provavelmente do que o *C. neoformans*, causa doenças nos indivíduos imunologicamente normais e apresenta grandes lesões que produzem efeitos de massa ou que imitam a aparência radiológica de uma neoplasia. O *C. gattii* é associado a certas espécies de árvores, é encontrado no solo e, como o *C. neoformans*, é contraído por inalação.

Patogenia

O criptococo possui vários fatores de virulência que permitem que ele escape das defesas hospedeiras, conforme descrito a seguir:

- *Cápsula polissacarídica*. A glicuronoxilomanana inibe a fagocitose dos macrófagos alveolares, a migração dos leucócitos e o recrutamento das células inflamatórias. O *C. neoformans* pode sofrer variação fenotípica, a qual leva a mudanças na estrutura e tamanho da cápsula polissacarídica, proporcionando uma maneira de escapar das respostas imunes.
- *Produção de melanina*. A lacase na levedura catalisa a formação da melanina, a qual (1) possui propriedades antioxidantes, (2) diminui a fagocitose mediada por anticorpos, (3) neutraliza os efeitos dos agentes antifúngicos, (4) liga-se ao ferro e (5) promove a integridade da parede celular.
- *Enzimas*. A serina protease cliva a fibronectina e outras proteínas da membrana basal, o que pode ajudar na invasão tecidual. A desidrogenase do manitol produz o manitol, o que resulta em edema osmótico e inibe a morte da levedura pelos neutrófilos e as espécies reativas de oxigênio.

Morfologia

O *Cryptococcus* possui a forma de levedura, mas não de pseudo-hifa ou hifa. **A levedura criptocócica tem entre 5 a 10 μm e uma cápsula gelatinosa espessa altamente característica, contendo um polissacarídeo que se cora intensamente em vermelho com os métodos do ácido periódico de Schiff e do mucicarmim nos tecidos** (Fig. 8-43) e pode ser detectado com esferas recobertas por anticorpos em ensaios de aglutinação. Preparações com nanquim criam uma imagem negativa, visualizando-se a cápsula espessa como um halo claro em um fundo negro. Apesar de o pulmão ser o local primário de infecção, o envolvimento pulmonar é normalmente leve e assintomático, mesmo enquanto o fungo está se disseminando para o SNC. O *C. gattii* parece ser particularmente propenso a formar um granuloma pulmonar solitário semelhante às lesões circunscritas (moeda) causadas pelo *Histoplasma*.

FIGURA 8-43 Coloração de mucicarmim de criptococos (coloração vermelha) em um espaço perivascular de Virchow-Robin do cérebro (lesão em bolha de sabão).

As principais lesões causadas pelo criptococo estão no SNC, envolvendo as meninges, a substância cinzenta cortical e os núcleos da base. A resposta do hospedeiro aos criptococos é extremamente variável. Em pessoas imunossuprimidas, os organismos podem evocar praticamente nenhuma reação inflamatória, desse modo as massas gelatinosas de fungos crescem nas meninges ou expandem os espaços perivasculares de Virchow-Robin na substância cinzenta, produzindo as chamadas lesões em bolha de sabão (Fig. 8-43). Em pessoas severamente imunossuprimidas, o *C. neoformans* pode se disseminar amplamente para a pele, fígado, baço, suprarrenais e ossos. Em pessoas não imunossuprimidas ou naquelas com doença prolongada, os fungos induzem uma reação granulomatosa crônica composta de macrófagos, linfócitos e células gigantes do tipo corpo estranho. A supuração também pode ocorrer, assim como uma arterite granulomatosa rara do polígono de Willis.

Micélios

Aspergilose

O *Aspergillus* é um fungo ubíquo que causa alergias (aspergilose broncopulmonar alérgica) em pessoas saudáveis sob os demais aspectos, e sérias sinusites, pneumonia e doença invasiva em indivíduos imunocomprometidos. As principais condições que predispõem à infecção por *Aspergillus* são a neutropenia e o uso de corticosteroides. O *Aspergillus fumigatus* é a espécie patogênica mais comum do fungo.

Patogenia

As espécies de *Aspergillus* são transmitidas como conídios pelo ar, e o pulmão é a principal porta de entrada. O pequeno tamanho dos esporos de *A. fumigatus*, de 2 a 3 μm, permite que eles alcancem os alvéolos. Macrófagos alveolares reconhecem o *Aspergillus* através da TLR2 e da lectina-dectina-1, que reconhece o β-1,3-glicano quando é exposto nos conídios tumefeitos. Ambos os receptores ativam os fagócitos para ingerir e matar os conídios. Em estados imunossuprimidos, os conídios germinam em hifas, as quais, então, invadem tecidos. Os TLRs podem reconhecer produtos das hifas de fungo e desencadear a liberação de mediadores pró-inflamatórios, incluindo o TNF-α, a IL-β e as quimiocinas. Os neutrófilos produzem intermediários reativos do oxigênio, que matam as hifas. A aspergilose invasiva está altamente associada com a neutropenia e com as defesas pelos

neutrófilos comprometidas.

O *Aspergillus* produz vários fatores de virulência, incluindo adesinas, antioxidantes, enzimas e toxinas. Os conídios, cujas paredes celulares são constituídas por β-1,3-glicano e galactomanana (ambas as moléculas podem ser medidas no soro como marcadores de invasão), podem se ligar ao fibrinogênio, à laminina, ao complemento, à fibronectina, ao colágeno, à albumina e às proteínas surfactantes, porém as interações receptor-ligante não estão bem definidas. O *Aspergillus* produz várias defesas antioxidantes, incluindo o pigmento melanina, manitol, catalases e superóxido dismutases. Esse fungo também produz fosfolipases, proteases e toxinas, porém os seus papéis na patogenicidade não estão claros. O carcinógeno aflatoxina é produzido por espécies de *Aspergillus*, que crescem na superfície de amendoins e podem contribuir para o câncer hepático na África. A sensibilização aos esporos do *Aspergillus* produz alveolite alérgica (Cap. 15). A aspergilose broncopulmonar alérgica, associada com hipersensibilidade proveniente da colonização superficial da mucosa brônquica, frequentemente ocorre em pessoas asmáticas.

Morfologia

A **aspergilose colonizante (aspergiloma)** refere-se ao crescimento do fungo nas cavidades pulmonares, com invasão mínima ou ausente dos tecidos (o nariz também é frequentemente colonizado). As cavidades são usualmente o resultado da tuberculose prévia, bronquiectasia, infartos antigos ou abscessos. Massas proliferativas de hifas formam "bolas fúngicas" acastanhadas dispondo-se livres no interior das cavidades. A reação inflamatória circundante pode ser esparsa, ou pode haver inflamação crônica e fibrose. Pessoas com aspergilomas usualmente têm hemoptise recorrente.

A **aspergilose invasiva** é uma infecção oportunista confinada aos hospedeiros imunossuprimidos. As lesões primárias são usualmente nos pulmões, porém ampla disseminação hematogênica com envolvimento das valvas cardíacas e do cérebro é comum. As lesões pulmonares tomam a forma de pneumonia necrosante, com focos acinzentados nitidamente definidos, arredondados, e com bordas hemorrágicas; elas são frequentemente referidas como lesões em alvo (Fig. 8-44*A*). O *Aspergillus* **forma corpos de frutificação (usualmente nas cavidades pulmonares) e hifas septadas, com 5 a 10 μm de espessura, e ramificações em ângulos agudos (40 graus)** (Fig. 8-44*B*). As hifas de *Aspergillus* não podem ser diferenciadas da *Pseudallescheria boydii* e das espécies de *Fusarium* apenas através de morfologia. O *Aspergillus* possui uma tendência de invadir os vasos sanguíneos; portanto, áreas de hemorragia e infarto estão usualmente sobrepostas nas reações inflamatórias teciduais necrosantes. A infecção rinocerebral por *Aspergillus* em indivíduos imunossuprimidos se assemelha com a causada nas mucormicoses (p. ex., *Mucor* e *Rhizopus*).

FIGURA 8-44 Infecção por *Aspergillus*. **A,** Aspergilose invasiva do pulmão em um paciente com transplante de medula óssea. **B,** Impregnação pela prata metenamina de Gomori (GMS) mostra hifas septadas com ramificação em ângulo agudo, consistentes com *Aspergillus*.

Zigomicose (Mucormicose)

Os fungos da subdivisão Mucoromycotina estão amplamente distribuídos na natureza e não causam mal aos indivíduos imunocompetentes, porém infectam pessoas imunossuprimidas, causando a mucormicose. A mucormicose (anteriormente zigomicose) é uma infecção oportunista causada por fungos do pão, incluindo *Mucor*, *Rhizopus*, *Lichtheimia (anteriormente Absidia)* e *Cunninghamella*, os quais pertencem à classe Mucormycetes. Os principais fatores predisponentes são neutropenia, uso de corticoides, diabetes melito, sobrecarga de ferro e quebra da barreira cutânea (p. ex., como resultado de queimaduras, feridas cirúrgicas ou trauma).

Patogenia

As respostas imunes aos Mucormycotina diferem daquelas dos outros fungos e os organismos possuem resistência natural variada. Como com o *Aspergillus*, os Mucormycotina são transmitidos pelo ar, através de esporos assexuados. Os esporos inalados comumente produzem infecção nos seios nasais e nos pulmões, porém a exposição percutânea ou a ingestão também podem levar à infecção. Os macrófagos proporcionam uma defesa inicial, através da fagocitose e da morte não oxidativa dos esporangiósporos em germinação. Os componentes das hifas dos Mucormycotina são reconhecidos pela TLR2, o que resulta em uma cascata pró-inflamatória de citocinas, incluindo a IL-6 e o TNF-α. Os neutrófilos possuem um papel-chave na morte das hifas, após a germinação, pelo dano direto das paredes das hifas. Se os macrófagos ou os neutrófilos estiverem comprometidos em número ou função, a probabilidade de ser estabelecida uma infecção invasiva é muito grande. Há uma variação natural na resistência em ambos, na fagocitose dos esporos e nos danos que os neutrófilos causam às hifas, que depende da espécie de Mucormycotina que está causando a infecção; dessa forma, algumas infecções podem aparentar ser mais agressivas do que outras, apesar de as condições internas dos hospedeiros serem semelhantes. Por fim, a disponibilidade do ferro livre (um promotor do crescimento dos Mucormycotina) aumenta a probabilidade de infecção, como é visto nas pessoas com diabetes (ferro livre aumentado devido a uma pobre afinidade pelo ferro induzida pela cetoacidose e/ou glicolisação) e nos pacientes em tratamento crônico de quelação do ferro (nos quais a deferoxamina age como um sideróforo dentro dos fungos).

Morfologia

Os Mucormycetes formam hifas não septadas de largura variável (6-50 μm) e com frequente ramificação em ângulo reto, distintas das hifas de *Aspergillus*, as quais são facilmente demonstradas pelas colorações de hematoxilina e eosina ou fúngicas especiais (Fig. 8-45). Os três locais primários de invasão são os seios nasais, os pulmões e o trato gastrointestinal, dependendo de se os esporos (os quais estão dispersos na poeira e no ar) são inalados ou ingeridos. Mais comumente em indivíduos com diabetes, o fungo pode disseminar-se dos seios nasais para a órbita e o cérebro, dando origem à **mucormicose rinocerebral.** Os Mucormycotina causam necrose tecidual local, invadem a parede arterial e penetram nos tecidos periorbitais e na abóbada craniana. A meningoencefalite resultante algumas vezes é complicada por infartos cerebrais, quando os fungos invadem as artérias e induzem trombose.

FIGURA 8-45 Vasos sanguíneos meníngeos com espécies de *Mucor* angioinvasivas. Observe a largura irregular e a ramificação quase em ângulo reto das hifas. Compare com o *Aspergillus*, Figura 8-44.

O **envolvimento pulmonar** pelos Mucormycotina pode ser secundário à doença rinocerebral, ou pode ser primário nas pessoas com grave imunodeficiência. As lesões pulmonares envolvem áreas de pneumonia hemorrágica associadas com trombos vasculares e infartos distais.

Fungos Dimórficos

Os fungos dimórficos medicamente importantes são discutidos no Capítulo 15 e incluem o *Blastomyces*, o *Histoplasma* e o *Coccidioides*. É suficiente dizer que **eles crescem como leveduras no tecido humano, e como hifas hialinas sob algumas condições de cultura no laboratório, tipicamente à temperatura ambiente**. No exame histológico, os organismos têm as aparências características das leveduras, porém pode ser difícil identificá-los caso eles sejam raros. A resposta imune pode variar desde supurativa a granulomatosa, dependendo do organismo e do estágio da doença. Se as culturas simultâneas a partir de uma amostra começam a evidenciar hifas hialinas, isto indica que o organismo é dimórfico e o tratamento específico pode ser iniciado.

Paracoccidioidomicose (micose de lutz) no Brasil

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada por infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, e pode apresentar-se na forma aguda ou subaguda. Sua prevalência e incidência não são conhecidas a fundo, uma vez que se baseiam em descrições ocasionais dos casos. Contudo, é estimado que cerca de 10% da população brasileira esteja infectada pelo fungo – já nas áreas endêmicas, o número de infectados pode chegar a 50%.

As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste concentram o maior número de casos registrados de PCM. Já a região Nordeste, de maneira geral, não é propícia para o desenvolvimento da doença. Apesar de na região Norte, a infecção de seres humanos ser considerada rara, mais casos passaram a ser registrados em regiões da Amazônia e em índios de Rondônia.

Embora grande parte dos portadores seja infectada até os 20 anos, a PCM manifesta-se com mais frequência entre os 30 e 50 anos, sendo 90% dos infectados pertencentes ao sexo masculino. Verifica-se uma maior manifestação da doença entre trabalhadores que lidam diretamente com o solo. Podem, também, ser

considerados fatores de risco o tabagismo (invaria-velmente associado a pacientes com a forma pulmonar da PCM) e o alcoolismo.

Lobomicose (doença de Jorge Lobo) no Brasil

A lobomicose, ou doença de Jorge Lobo, é uma micose subcutânea de evolução crônica, causada pelo fungo *Lacazia (Loboa) loboi*. A doença caracteriza-se por lesões queloideformes em dife-rentes partes do corpo e que podem apresentar ulcerações sem comprometimento visceral e nem mucoso.

O agente foi descrito pela primeira vez em Recife, em 1931, por Jorge Lobo. Desde então, a doença já foi descrita em diversos países das Américas, como, por exemplo, Colômbia, Equador, Venezuela, Costa Rica, Honduras, Panamá e até México. Dos 460 registrados até 2006, o Brasil é o líder em relação à incidência de casos, com um total de 318; seguido pela Colômbia, com 50; o Suriname, com 34; a Venezuela, com 23; e a Costa Rica, com 21.

Infecções Parasitárias

Protozoários

Os protozoários são organismos eucariontes unicelulares. Os protozoários parasitas são transmitidos por insetos ou pela via fecal-oral, e em humanos residem principalmente no sangue ou no intestino (Tabela 8-8). A maioria das infecções por protozoários é diagnosticada através do exame microscópico de esfregaços de sangue ou das lesões.

Tabela 8-8

Doenças Protozoárias Humanas Selecionadas

Local	Espécies	Doença
Luminal ou epitelial	*Entamoeba histolytica*	Disenteria amebiana; pseudoabscesso do fígado
	Balantidium coli	Colite
	Giardia lamblia	Doença diarreica, má absorção
	Isospora belli Cryptosporidium sp.	Enterocolite crônica ou má absorção, ou ambas
	Trichomonas vaginalis	Uretrite, vaginite
Sistema nervoso central	*Naegleria fowleri*	Neningoencefalite
	Acanthamoeba sp.	Meningoencefalite ou oftalmite
Corrente sanguínea	*Plasmodium* sp.	Malária
	Babesia microti, B. bovis	Babesiose
	Trypanosoma sp.	Tripanossomíase africana
Intracelular	*Trypanosoma cruzi*	Doença de Chagas
	Leishmania donovani	Calazar
	Leishmania sp.	Leishmaniose cutânea e mucocutânea
	Toxoplasma gondii	Toxoplasmose

Malária

A malária, causada pelo parasita intracelular *Plasmodium*, afeta mais de 160 milhões de pessoas em todo o mundo, e mata mais de 500.000 pessoas por ano. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 90% das mortes por malária ocorrem na África subsaariana, onde ela é a causa principal de morte em crianças com menos de 5 anos de idade. O *Plasmodium falciparum* (a causa da malária severa) e os outros quatro parasitas causadores de malária que infectam o homem (*P. vivax, P. ovale, P. malariae* e *P. knowlesi*) são transmitidos por fêmeas dos

mosquitos do gênero *Anopheles*, os quais são amplamente distribuídos por toda a África, Ásia e América Latina. Quase todos os aproximadamente 1.500 novos casos de malária por ano nos Estados Unidos ocorrem em viajantes ou imigrantes. As pulverizações para a eliminação em massa dos mosquitos vetores foi inicialmente bem-sucedida, porém, ultimamente não tem dado certo, pois o DDT foi removido do mercado devido às questões ambientais. Os esforços da saúde pública em todo o mundo para controlar a malária, hoje, encaram os desafios dos mosquitos resistentes aos inseticidas e as espécies de *Plasmodium* resistentes aos fármacos. Atualmente, uma combinação de agentes antimalária e controle dos mosquitos é vista como um meio de diminuir a incidência.

Malária no Brasil

Introdução

A malária resulta da interação do parasito (virulência) com o hospedeiro (vulnerabilidade ou resistência). Os hospedeiros mais vulneráveis são os indivíduos sem imunidade contra a doença, como as crianças ou os não expostos, e os pacientes que perderam a imunidade previamente adquirida, como mulheres gestantes, idosos, imunossuprimidos ou pessoas que passaram longos períodos fora da área de transmissão. Em contraposição, existem características genéticas individuais que conferem resistência natural à infecção por *Plasmodium spp*.

Ela é uma doença parasitária, na maioria dos casos febril e aguda, de elevada prevalência e morbidade, produzida no homem por quatro espécies de plasmódio: *Pasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*, que se transmitem de pessoa a pessoa pela fêmea de mosquitos do gênero *Anopheles*. Em estudos realizados durante a grande epidemia da doença em Santos, no litoral de São Paulo, Carlos Chagas (1906) demonstrou, pela primeira vez, a transmissão intradomiciliar da malária através das fêmeas dos anofelinos, e não dos machos.

Breve Histórico

No Brasil, os primeiros casos de malária ocorreram no século XVI, trazidos pelos colonizadores europeus. Já no fim do século XIX e início do século XX, estimava-se a ocorrência de 6 milhões de casos anuais no país. À época, isso representava cerca de 50% da população brasileira. Como resultado dos programas de controle adotados, em 1970 o número de casos caiu para aproximadamente 52 mil. Contudo, em 1999, esse número voltou a subir – foram registrados 610 casos, sendo a região Amazônica responsável por sua quase totalidade.

De maneira geral, a maior parte dos casos de malária ocorre em áreas rurais, mas também há registro da doença em áreas urbanas (em torno de 15%). Mesmo na área endêmica, o risco de contrair a doença não é uniforme. Esse risco é medido pelo IPA (Índice Parasitário Anual), que serve para classificar as áreas de transmissão em alto, médio e baixo risco, de acordo com o número de casos por mil habitantes. A *Plasmodium vivax* era a espécie de maior incidência, registrando cerca de 73,4%. A região da Amazônia Legal, considerada a mais endêmica do país em relação à malária e que abriga noventa municípios com alto risco para a doença, concentra 99,7% dos casos. O IPA, portanto, é igual ou maior que cinquenta casos por 1 mil habitantes.

Os programas de controle obtiveram resultado positivo na redução do número de casos entre 2000 e 2002. No entanto, em 2003 esse número voltou a crescer e, em 2006, o Brasil registrou mais de 545 mil casos de malária. Atualmente, voltamos a registrar alto índice de notificações de casos da doença: aproximadamente 500 mil casos por ano.

Em 2008, a região da Amazônia Brasileira contava com 3.422 laboratórios para o diagnóstico de malária e com 48.281 agentes de saúde envolvidos no controle da doença. Essa estrutura contemplava os 807 municípios, além de médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde. Essa extensa rede de diagnóstico e tratamento tomou possível, segundo o Ministério da Saúde, a realização de 2.717.511 exames de gota espessa e o tratamento de todos os casos diagnosticados. No Brasil, nesse mesmo ano, cerca de 97% dos casos de malária estavam restritos a seis estados da Região Amazônica: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima, enquanto Maranhão, Mato Grosso e Tocantins – os outros três estados da Região Amazônica – eram responsáveis por menos de 3% dos casos da doença no país.

As diretrizes do Ministério da Saúde, com recomendações sobre doses e esquemas de tratamento da doença, podem ser encontradas no *Manual de terapêutica da malária*, disponível no site do próprio ministério.[1]

Mais recentemente, entre 28 de janeiro e 20 de março de 2015, foram registrados, no estado do Rio de Janeiro, 23 casos autóctones de malária, ou seja, contraídos dentro do território onde foram diagnosticados. As ocorrências se deram nos municípios de Nova Friburgo, Miguel Pereira, Petrópolis, Macaé, Teresópolis, Magé e

Guapimirim, com três verificações ainda de origem indeterminada. Nenhum dos casos apresentou aspectos de gravidade e, aparentemente, foram causados pelo agente da febre terçã benigna, o *Plasmodium vivax*, com baixa parasitemia no sangue periférico.

Os casos surgiram de forma isolada, não havendo vínculo entre os grupos de casos. Em outras palavras, as ocorrências se deram de forma independente, não sugerindo a existência de uma cadeia de transmissão do mosquito para o homem, e desse para outro mosquito, sucessivamente. Ainda não se caracteriza uma epidemia.

Casos esporádicos de malária por plasmódios semelhantes ao *vivax* ocorrem ocasionalmente no verão, nas áreas montanhosas da Mata Atlântica remanescente, como nos municípios citados. Em 2014, foram registrados oito casos; em 2013, sete; em 2012, mais seis; e, em 2011, apenas um, em contrapartida aos seis de 2010. Fenômeno semelhante ocorre também no estado de São Paulo, na região do Vale da Ribeira, sempre de forma esporádica.

Há evidências epidemiológicas sugerindo que ao menos alguns casos humanos foram acidentais, com a inserção da espécie humana em um ciclo silvestre de transmissão de malária envolvendo macacos e mosquitos, que também ocorre na região. Os mosquitos são anofelinos do subgênero *Kerteszia*, mais provavelmente os *Anopheles (Kerteszia) cruzi* e *A. (K.) bellator*, e o agente da doença em primatas não humanos é o *Plasmodium simium*, morfologicamente muito semelhante ao *P. vivax*. A confirmação dessa etiologia, que tornaria a malária da Mata Atlântica uma zoonose dificilmente eliminável da região, está sendo buscada pelo sequenciamento genético do parasito.

As *Kerteszias* se criam em bromélias e têm comportamento exofágico e exofílico, ou seja, alimentam-se fora do domicílio humano, no qual não permanecem por longo tempo, caso nele penetrem – fato já observado por Adolpho Lutz em 1903. O homem infecta-se acidentalmente, ao penetrar na mata. A popularização do turismo ecológico e de atividades esportivas em ambiente silvestre facilita esse contato. Por outro lado, é possível que medidas de conservação ambiental venham Ievando ao aumento da população símia, permitindo maior circulação do plasmódio e facilitando a infecção acidental da espécie humana.

Nos últimos dez anos, o controle da malária tem apresentado bons resultados no Brasil: de 607.748 casos em 2005, houve redução para 142.230 registros em 2014 – ou seja, mais de 75% de queda. lsso não obstante a maior parte da área malárica original (ou seja, quase todo o território nacional) permanecer, em maior ou menor grau, receptiva à malária, uma vez que os transmissores mais habituais – os anofelinos do subgênero *Nyssorrhynchus*, A. (N) *darlingi*, *A. (N.) aquasalis* e *A. (N.) albitarsis*, entre outros – existem em maior ou menor densidade em áreas rurais e periurbanas do país. Assim, embora os casos de malária ocorridos no Rio de Janeiro não se revistam de maior importância epidemiológica, é necessário manter vigilância adequada e constante, uma vez que a possibilidade de reintrodução da endemia está presente, embora dificilmente tal reintrodução venha a ocorrer em dimensão significativa.

---

[1]In www.portaldasaude.gov.br.

Ciclo de Vida e Patogenia

Os ciclos de vida das espécies de *Plasmodium* são semelhantes, embora o *P. falciparum* difira nos meios que contribuem para a sua maior virulência. *P. vivax, P. ovale, P. knowlesi* e *P. malariae* causam baixos níveis de parasitemia, anemia leve, e, em casos muito raros, ruptura esplênica e síndrome nefrótica. **A infecção por *P. falciparum* está associada com altos níveis de parasitemia, que podem levar a anemia severa, sintomas cerebrais, insuficiência renal, edema pulmonar e morte, dependendo da suscetibilidade do hospedeiro**.

O ciclo de vida das espécies de *Plasmodium* é simples, uma vez que envolve apenas humanos e mosquitos, porém o desenvolvimento do parasita é complexo, já que ele passa por diversas formas distintas morfologicamente. O estágio infeccioso do *Plasmodium*, o esporozoíto, é encontrado nas glândulas salivares das fêmeas de mosquitos. Quando o mosquito se alimenta de sangue, os *esporozoítos* são liberados no sangue humano e, dentro de alguns minutos, ligam-se aos e invadem os hepatócitos por meio da ligação ao receptor do hepatócito às proteínas séricas trombospondina e properdina (Fig. 8-46). No interior dos hepatócitos, os parasitas da malária se multiplicam, liberando 30.000 *merozoítos* (formas haploides assexuadas), quando cada hepatócito infectado se rompe. Durante a infecção por *P. falciparum*, a ruptura geralmente ocorre entre 8 e 12 semanas. Já o

P. vivax e o *P. ovale* formam *hipnozoítos* latentes nos hepatócitos, os quais causam recaídas de malária, semanas a meses após a infecção inicial. A infecção do fígado e o desenvolvimento de merozoítos são chamados de estágio *exoeritrocítico*. Esse estágio é assintomático. Uma vez liberados do fígado, os merozoítos do *Plasmodium* se ligam, através de uma molécula semelhante à lectina do parasita, aos resíduos do ácido siálico nas moléculas ditas glicoforinas, na superfície dos eritrócitos, e invadem através de penetração ativa na membrana. No interior dos *eritrócitos* (estágio *eritrocítico*) os parasitas crescem em vacúolos digestivos envoltos por membrana, hidolisando a hemoglobina através de enzimas secretadas. O *trofozoíto* é o primeiro estágio do parasita nos eritrócitos e é definido pela presença de uma única massa de cromatina. O próximo estágio, o *esquizonte*, tem múltiplas massas de cromatina, cada qual se desenvolvendo em um merozoíto. Com a lise do eritrócito, os novos merozoítos infectam mais eritrócitos. Febre paroxística, calafrios e rigores característicos da malária ocorrem quando os merozoítos são soltos no sangue. Como discutido mais adiante, os merozoítos soltos no sangue induzem as células hospedeiras a produzirem citocinas como o TNF, as quais causam febre. A periodicidade da febre paroxística (a cada 48-72 horas) varia de acordo com a espécie de parasita da malária. Apesar de a maioria dos parasitas da malária no interior de eritrócitos se desenvolver em merozoítos, alguns deles, sob condições específicas, se desenvolvem em formas sexuadas denominadas *gametócitos*, que infectam o mosquito quando esse se alimenta de sangue.

FIGURA 8-46 Ciclo de vida do *Plasmodium falciparum*. Ambos os estágios exoeritrocítico e eritrocítico são retratados. ICAM-1, Molécula de adesão intercelular 1. (Elaborada por Dr. Jeffrey Joseph, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston, MA.)

O *Plasmodium falciparum* causa uma doença mais severa do que as outras espécies de *Plasmodium*. Diversas características do *P. falciparum* são responsáveis por sua grande patogenicidade:

- O *P. falciparum* é capaz de infectar eritrócitos de qualquer idade, enquanto as outras espécies infectam eritrócitos mais jovens ou mais velhos, os quais são uma pequena parte do total de eritrócitos.
- O *P. falciparum* faz com que os eritrócitos se agreguem (rosetas) e adiram às células endoteliais dos pequenos vasos sanguíneos (sequestro), o que bloqueia o fluxo sanguíneo. Várias proteínas, incluindo a proteína 1 de membrana eritrocitária do *P. falciparum* (PfEMP1), associam-se e formam protuberâncias na superfície dos eritrócitos (Fig. 8-49). A PfEMP1 une-se a ligantes nas células endoteliais, incluindo CD36, trombospondina, VCAM-1, ICAM-1 e E-seletina. O sequestro de eritrócitos diminui a perfusão do tecido e leva à isquemia, que é responsável pelas manifestações da malária cerebral, a principal causa de morte em crianças com malária.
- Na infecção pelo *P. falciparum*, as proteínas ligadas ao GPI, incluindo os antígenos de superfície do merozoíto,

são liberadas dos eritrócitos infectados e induzem a produção de citocinas pelas células do hospedeiro. Essas citocinas, incluindo o TNF, o IFN-γ e a IL-1, suprimem a produção de eritrócitos, aumentam a febre, estimulam a produção de espécies reativas de nitrogênio (levando ao dano tecidual) e induzem a expressão de receptores endoteliais para PfEMP1 (aumentando o sequestro).

A resistência do hospedeiro ao *Plasmodium* pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca resulta de alterações herdadas, que reduzem a suscetibilidade dos eritrócitos às infecções produtivas pelo *Plasmodium*. A resistência também pode ser adquirida, após a exposição repetida ou prolongada às espécies de *Plasmodium*, as quais estimulam uma resposta imune parcialmente protetora.

Vários tipos de mutação que afetam os eritrócitos são altamente prevalentes em partes do mundo nas quais a malária é endêmica e não estão presentes em outros locais. A maioria dessas mutações é deletéria na forma homozigótica, sugerindo que são mantidas nas populações devido à vantagem seletiva para os portadores heterozigóticos contra a malária. As mutações são classificadas em quatro grandes classes:

- Mutações pontuais nos genes das globinas — anemia falciforme (HbS) e doença da HbC (hemoglobinopatias).
- Mutações que resultam em deficiências de globina — talassemia-α e β.
- Mutações que afetam as enzimas dos eritrócitos — deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).
- Mutações que causam defeitos na membrana dos eritrócitos — falta de DARC (grupo sanguíneo de superfície Duffy), banda 3, espectrina.

O *P. vivax* entra nos eritrócitos através da ligação ao antígeno do grupo sanguíneo Duffy, e a maioria da população da África Ocidental não é suscetível à infecção pelo *P. vivax*, porque eles não possuem este grupo sanguíneo. Os mecanismos de efeitos protetores dos outros três tipos de mutações são bem menos compreendidos, porém, provavelmente, envolvem uma mudança favorável no equilíbrio entre o crescimento dos parasitas intraeritrocitários e a sua remoção pelos fagócitos do hospedeiros.

Indivíduos que vivem onde o *Plasmodium* é endêmico frequentemente ganham resistência imunomediada parcial à malária, evidenciada pela reduzida doença, apesar da infecção. Anticorpos e linfócitos T específicos para o *Plasmodium* reduzem as manifestações da doença, embora o parasita tenha desenvolvido estratégias para escapar da resposta imune do hospedeiro. O *P. falciparum* utiliza a variação antigênica para escapar das respostas dos anticorpos à PfEMP1. Cada genoma haploide do *P. falciparum* tem cerca de 50 genes *var*, cada qual codificando uma variante de PfEMP1. O mecanismo da regulação *var* não é conhecido, porém pelo menos 2% dos parasitas mudam os genes PfEMP1 a cada geração. Células T citotóxicas também podem ser importantes na resistência contra o *P. falciparum*. Testes atuais com vacinas demonstraram decréscimos nas doenças graves, porém apenas uma eficácia modesta contra a infecção clínica.

Epidemiologia. A malária ainda é considerada a mais importante endemia parasitária no mundo. No início do século XX, o número de habitantes expostos ao risco de adquirir a doença compreendia cerca de 77,03% da população mundial, declinando até a década de 1970 para 51,9% e, em 1994, para 46,05%, chegando ao presente século com tendência à ascensão, já que, em 2002, esse percentual atingiu 48,3% da população.

Em 2010, no planeta existiam 109 países com transmissão de malária (Roll Back Malaria, 2010), sendo 3,3 bilhões de pessoas expostas ao risco da infecção. Desses indivíduos expostos, 2,1 bilhões moram em áreas de baixo risco, 97% fora da África, e 1,2 bilhão em áreas de alto risco, 49% na África e 37% no Sudeste Asiático. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2008, houve 243 milhões de casos (com um intervalo entre 190 e 311 milhões de casos), dos quais 212 milhões (86%) na África. Treze países africanos são responsáveis por 86% dos casos nesse continente. No mesmo ano, estima-se que houve 863.000 óbitos por malária no mundo (intervalo entre 708.000 e 1.003.000), dos quais 91% na África e 85% acometendo crianças com menos de 5 anos.

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde, cerca de 36% da população no continente americano vive em zonas com risco de transmissão da doença. São 21 países com população estimada em 364 milhões de pessoas que vivem em condições ecológicas e socioeconômicas favorecedoras a diversos graus de transmissão da malária. A partir de 2000, depois da implantação da estratégia "Fazer recuar a malária" (Roll Back Malaria), tem-se observado paulatina diminuição dos casos dessa endemia no continente americano. Em 2004, foram notificados 882 mil casos da doença e 156 óbitos, sendo que 91% dos doentes e 87% das mortes atribuíveis à malária ocorreram na Região Amazônica. A meta para 2010 era diminuir em 50% o número de casos de malária na região das Américas. Até o ano de 2004, oito países alcançaram essa meta, sete países haviam diminuído a

incidência sem conseguir atingir 50% do esperado e, em seis países, aumentou o número de casos. O *Plasmodium vivax* foi a espécie predominante, com 82,2% dos casos, seguido pelo *P. fulciparum* e um percentual mínimo pelo *P. malariae* (OPS, 2006).

Historicamente, no processo de desenvolvimento do Estado brasileiro, a malária ocupa lugar de destaque, com participação importante nos grandes momentos de construção do país, servindo como ponto de referência e forte indicadora das desigualdades sociais em diferentes conjunturas. No período colonial, a malária é referida como doença atrelada ao processo produtivo, com prevalência marcante no meio rural e relacionada com a implantação e a consolidação da economia cafeeira. A partir do século XX, em sua primeira metade, a doença marcou a história na implantação dos eixos ferroviários, destacando-se sua ocorrência entre trabalhadores e populações da área de influência das estradas de ferro Madeira-Mamoré, Vitória-Minas, Noroeste do Brasil, Rio-São Paulo, São Paulo-Paraná etc. Nesse período, a Região Amazônica foi invadida por um grande contingente de migrantes, procedentes do Nordeste brasileiro, que tinham como objetivo a extração da borracha. Por ser uma população altamente suscetível, houve elevação substancial da morbimortalidade nos grandes aglomerados urbanos e calhas dos grandes rios. Em 1940, o Brasil apresentava um sétimo de sua população com malária, o correspondente a 6 milhões de casos. No final da década de 1940, com o advento do DDT (diclorodifeniltricloroetano), poderoso inseticida de ação residual, e da cloroquina como excelente esquizonticida sanguíneo, associados às reformulações dos programas de combate, houve declínio acentuado da doença.

Em 1970, o país registrou 52.469 casos de malária, com grande concentração na Amazônia Legal, demonstrando, a partir de então, tendência de crescimento e de localização em áreas da Amazônia, onde a exploração econômica e ambiental se faz de forma predatória, gerando grandes e incontroláveis bolsões da doença. Tais eventos foram relacionados à implantação dos projetos de colonização, extração mineral, invasão de terras indígenas, expansão desordenada de periferia urbana etc. Em 1980, foram notificados 169.871 casos e, em 1990, foi o ultrapassado o número de 560.000, verificando-se, durante o decênio, alta frequência ou mesmo predominância do *P. falciparum*.

No presente século, a malária vem adquirindo certa estabilidade. No entanto, ainda em 2005, houve mais de 600 mil casos notificados no país e, em alguns municípios, adquiriu características epidêmicas. A partir de 2006, o número de casos começou a diminuir, sendo que, em 2009, houve 308 mil notificações. Nos últimos anos, um fato importante tem sido o descenso continuado do percentual de casos por *P. falciparum*, que passou de 31% em 2002 para 15% em 2009, devido à implantação no Brasil, no final de 2006, das combinações terapêuticas com derivados da artemisinina (Ministério da Saúde, 2010).

Morfologia

O teste de diagnóstico para a infecção da malária é o exame de um esfregaço de sangue periférico corado pelo método de Giemsa, que permite que os estágios assexuados do parasita sejam identificados dentro dos eritrócitos. A inserção de proteínas dos parasitas na membrana do eritrócito leva ao reconhecimento pelos macrófagos, particularmente no baço. A infecção pelo *Plasmodium falciparum* causa **esplenomegalia** devido à congestão e à hiperplasia da polpa vermelha, e o baço pode finalmente exceder 1.000 g em peso. Nas infecções crônicas, o baço se torna progressivamente fibrótico e frágil, com uma cápsula espessa e trabéculas fibrosas. O parênquima fica cinza ou preto devido às células fagocíticas conterem o pigmento hemozoína, que é granular, castanho-escuro e fracamente birrefringente. Os macrófagos com eritrócitos parasitados e fagocitados também são numerosos.

Com a progressão da malária, o fígado se torna aumentado e pigmentado. As células de Kupffer são fortemente preenchidas com pigmento malárico, parasitas e restos celulares, embora o pigmento também esteja presente nas células parenquimatosas. Células fagocíticas pigmentadas podem ser encontradas dispersas ao longo da medula óssea, linfonodos, tecidos subcutâneos e pulmões. Os rins estão frequentemente aumentados e congestos com uma poeira de pigmento nos glomérulos e aglomerados de hemoglobina nos túbulos.

Na **malária cerebral** causada pelo *P. falciparum*, os vasos sanguíneos cerebrais são obstruídos por eritrócitos parasitados (Fig. 8-47). Ao redor dos vasos, há anéis de hemorragia, que são, provavelmente, relacionados com a hipoxia local, devido à estase vascular e às reações inflamatórias focais e pequenas (chamadas **granulomas maláricos ou de Dürck**). Com a hipoxia mais severa, ocorrem degeneração dos neurônios, ecimento isquêmico

focal e, ocasionalmente, infiltrados inflamatórios escassos nas meninges.

FIGURA 8-47 Coloração de Field dos eritrócitos infectados por *Plasmodium falciparum* dentro de um capilar na malária cerebral.

Lesões hipóxicas focais inespecíficas no coração podem ser induzidas por estase circulatória e anemia progressiva em pessoas cronicamente infectadas. Em algumas, o miocárdio mostra infiltrados intersticiais focais. Finalmente, no paciente não imune, o edema pulmonar ou o choque com coagulação intravascular disseminada podem causar morte, algumas vezes na ausência de outras lesões características.

Babesiose

A *Babesia microti* e a *Babesia divergens* são protozoários semelhantes aos da malária, transmitidos pelos mesmos carrapatos de veados, carreadores dos agentres etiológicos da doença de Lym e e da ehrliquiose granulocítica. O camundongo de patas brancas é o reservatório para a *B. microti* e, em algumas áreas, quase todos os camundongos possuem uma parasitemia persistente de nível baixo. A *B. microti* sobrevive bem em sangue refrigerado, e diversos casos de babesiose adquirida por transfusão foram relatados. As *Babesia* parasitam os eritrócitos e causam febre e anemia hemolítica. Os sintomas são leves, exceto em indivíduos debilitados ou esplenectomizados, os quais desenvolvem parasitemias severas e potencialmente fatais.

Morfologia

Em esfregaços de sangue, os organismos do gênero *Babesia* assemelham-se, superficialmente, com os estágios em anel do *P. falciparum*, porém eles não têm o pigmento hemozoína, exibem maior pleomorfismo, e formam tétrades (cruz de Malta), as quais são diagnósticas, se encontradas (Fig. 8-48). O nível da parasitemia por *B. microti* é um bom indicador da severidade da infecção (cerca de 1% nos casos leves e de até 30% nas pessoas esplenectomizadas). Em casos fatais, os achados anatômicos estão relacionados com o

choque e a hipoxia, e incluem icterícia, necrose hepática, necrose tubular renal aguda, síndrome da angústia respiratória do adulto, eritrofagocitose e hemorragias viscerais.

FIGURA 8-48 Eritrócitos com *Babesia*, incluindo a característica cruz maltesa. (Cortesia de Lynne Garcia, LSG and Associates, Santa Monica, Calif.)

Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença inflamatória crônica da pele, membranas mucosas, ou vísceras, causada por protozoários parasitas intracelulares obrigatórios, contendo cinetoplasto (cinetoplastídeos), transmitidos através da picada de mosquito-palha (flebótomo) infectado. A leishmaniose é endêmica por todo o Oriente Médio, sul da Ásia, África e América Latina. Ela também pode ser epidêmica, como é, tragicamente, o caso do Sudão, Índia, Bangladesh e Brasil, onde dezenas de milhares de pessoas já morreram de leishmaniose visceral. A infecção por leishmânias, como nas infecções por outros organismos intracelulares (micobactérias, *Histoplasma*, *Toxoplasma* e tripanossomos), é exacerbada nas condições que interferem na função das células T, como a AIDS. A cultura ou o exame histológico são utilizados para diagnosticar a infecção.

Patogenia

O ciclo de vida da *Leishmania* envolve duas formas: o promastigota, o qual se desenvolve e vive extracelularmente no vetor flebotomíneo, e o amastigota, o qual se multiplica intracelularmente nos macrófagos do hospedeiro. Os mamíferos, incluindo roedores, cães e raposas, são reservatórios da *Leishmania*. Quando os flebotomíneos picam humanos ou animais infectados, os macrófagos contendo os amastigotas são ingeridos. Os amastigotas diferenciam-se em promastigotas, multiplicam-se no interior do trato digestivo dos flebotomíneos e migram para a glândula salivar, onde eles estão prontos para transmissão através da picada do inseto. Quando o mosquito infectado pica uma pessoa, os promastigotas infectantes, delgados e flagelados, são liberados na derme do hospedeiro junto com a saliva do flebotomíneo, a qual potencializa a infectividade do parasita. Os promastigotas são fagocitados pelos macrófagos, e a acidez dentro do fagolisossoma os induz a transformarem-se em amastigotas arredondados, que não possuem flagelo, mas contêm uma única mitocôndria com seu DNA concentrado em uma única suborganela, o cinetoplasto. Os amastigotas proliferam no interior dos macrófagos, e os macrófagos que morrem liberam novas progênies de amastigotas, que podem infectar outros macrófagos.

O quão distante os amastigotas se disseminam pelo corpo depende da espécie de *Leishmania* e do hospedeiro, e determina a extensão da doença. A doença possui diversas formas e são causadas por diferentes espécies de *Leishmania*.

- Doença cutânea
  - Velho Mundo — *Leishmania major* e *Leishmania tropica;*
  - Novo Mundo — *Leishmania mexicana* e *Leishmania braziliensis*.
- Doença mucocutânea (também chamada de *espúndia*):
  - Novo Mundo — *L. braziliensis.*
- Doença visceral envolvendo o fígado, o baço e a medula óssea:
  - Velho Mundo — *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum;*
  - Novo Mundo — *Leishmania chagasi*.

O tropismo das espécies de *Leishmania* parece estar ligado, em parte, à temperatura ótima para os seus crescimentos. Os parasitas que causam doença visceral crescem melhor a 37 °C, enquanto os parasitas que causam doença mucocutânea crescem melhor em temperaturas mais baixas. Entretanto, as espécies de *Leishmania* cutâneas frequentemente são viscerotrópicas nos pacientes com HIV.

A *Leishmania* manipula as defesas inatas do hospedeiro para facilitar a sua entrada e a sobrevivência nos macrófagos. Os promastigotas produzem dois glicoconjugados de superfície abundantes, os quais contribuem para sua virulência.

- O lipofosfoglicano forma um glicocálice denso, que tanto ativa o complemento (levando à deposição de C3b na superfície do parasita), como inibe a ação do complemento (evitando a inserção do complexo de ataque à membrana na membrana do parasita). Portanto, o parasita torna-se coberto por C3b, mas evita a destruição pelo complexo de ataque à membrana. Em vez disso, o C3b na superfície do parasita se liga ao Mac-1 e ao CR1 nos macrófagos, levando o promastigota para a fagocitose.
- A Gp63 é uma proteinase dependente de zinco, que cliva o complemento e algumas enzimas lisossômicas antimicrobianas. A Gp63 também se liga aos receptores de fibronectina nos macrófagos e promove a adesão de promastigotas aos macrófagos.

Os amastigotas de *Leishmania* também produzem moléculas que facilitam a sua sobrevivência e a replicação no interior dos macrófagos. Os amastigotas se reproduzem nos fagolisossomas dos macrófagos, os quais normalmente possuem um pH de 4,5. Entretanto, os amastigotas se protegem deste ambiente hostil expressando uma ATPase transportadora de próton, a qual mantém o pH do fagolisossoma em 6,5.

Os mecanismos primários de resistência e suscetibilidade à *Leishmania* são mediados através das respostas T_H1 e T_H2. As células parasita-específicas CD4 + T_H1 são necessárias para controlar a *Leishmania* em camundongos e humanos. A *Leishmania* evade a imunidade do hospedeiro ao impedir o desenvolvimento da resposta T_H1. Em modelos animais, os camundongos que são resistentes à infecção por *Leishmania* produzem altos níveis de IFN-γ derivado de T_H1, o qual ativa macrófagos para destruírem os parasitas, através das espécies reativas de oxigênio. Por outro lado, as linhagens de camundongo que são suscetíveis à leishmaniose montam uma resposta T_H2 dominante. As citocinas T_H2, como a IL-4, IL-13 e IL-10, impedem a morte efetiva da leishmânia através da inibição da atividade microbicida dos macrófagos.

Morfologia

As espécies de *Leishmania* produzem quatro tipos diferentes de lesões em humanos: visceral, cutânea, mucocutânea e cutânea difusa. Na **leishmaniose visceral**, os parasitas invadem os macrófagos de todo o sistema fagocítico mononuclear (Fig. 8-49) e causam doença sistêmica severa, marcada por hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, pancitopenia, febre e perda de peso. O baço pode pesar até 3 kg. Células fagocíticas estão aumentadas e repletas de *Leishmania*, muitos plasmócitos estão presentes, e a arquitetura normal do baço está obscurecida. Nos estágios tardios, o fígado se torna progressivamente fibrótico. Células fagocíticas superpovoam a medula óssea e também podem ser encontradas nos pulmões, trato gastrointestinal, rins, pâncreas e testículos. Frequentemente, há uma hiperpigmentação da pele nos indivíduos com ancestrais do sul da Ásia, motivo pelo qual a doença é denominada calazar (*kala-azar*) ou (*febre negra* em hindi). Nos rins, pode

haver glomerulonefrite mesangioproliferativa mediada por imunocomplexo, e em casos avançados pode haver deposição amiloide. Pessoas com leishmaniose avançada podem desenvolver infecções bacterianas secundárias, que podem ser fatais, como pneumonia, sepse ou tuberculose. Hemorragias relacionadas com trombocitopenia podem também ser fatais.

FIGURA 8-49 Coloração de Giemsa de um macrófago de tecido com parasitas de *Leishmania donovani.*

A **leishmaniose cutânea** é uma doença relativamente leve, localizada, que consiste em úlceras ou pele exposta. A lesão se inicia como uma pápula circundada por induração, que sofre modificação para uma úlcera rasa que se expande lentamente, com frequência com bordas elevadas, e usualmente cura-se por involução dentro de 6 a 18 meses, sem tratamento. Ao exame microscópico, a lesão mostra uma inflamação granulomatosa, usualmente com muitas células gigantes e poucos parasitas.

A **leishmaniose mucocutânea** é encontrada apenas no Novo Mundo. Lesões úmidas, ulceradas ou não ulceradas desenvolvem-se nas áreas nasofaríngeas e, com a progressão, podem ser altamente destrutivas e desfigurantes. O exame microscópico revela um infiltrado inflamatório misto composto por macrófagos, contendo parasitas, linfócitos e plasmócitos. Mais tarde, a resposta inflamatória tecidual se torna granulomatosa e o número de parasitas declina. Finalmente, as lesões diminuem e cicatrizam, apesar de a reativação poder ocorrer após longos intervalos, por meio de mecanismos que não são atualmente entendidos.

A **leishmaniose cutânea difusa** é uma forma rara de infecção dérmica, encontrada na Etiópia e na África Oriental adjacente e nas Américas Central e do Sul. A leishmaniose cutânea difusa se inicia como um único nódulo na pele, que continua a se disseminar até que todo o corpo esteja coberto por lesões nodulares. Microscopicamente, elas contêm agregados de macrófagos espumosos repletos de leishmânias.

Tripanossomíase Africana

Os tripanossomos africanos são parasitas cinetoplastídeos que se proliferam como formas extracelulares no sangue e causam febres constantes ou intermitentes, linfadenopatia, esplenomegalia, disfunção cerebral progressiva (doença do sono), caquexia e morte. A infecção por *Trypanosoma brucei rhodesiense*, a qual ocorre no leste da África, é frequentemente aguda, virulenta e zoonótica, e é mais bem combatida reduzindo-se as populações de moscas infectadas. A infecção por *Trypanosoma brucei gambiense* no oeste da África tende a se espalhar entre humanos através da picada de moscas, e necessita da detecção ativa dos casos e de tratamento. As moscas tsé-tsé (gênero *Glossina*) transmitem o *Trypanosoma* africano para humanos, tanto de reservatórios de parasitas encontrados em animais domésticos e selvagens (*T. brucei rhodesiense*), como de outros humanos (*T. brucei gambiense*). No interior da mosca, os parasitas se multiplicam no estômago e, então, na glândula salivar, antes de se desenvolverem em tripomastigotas que não se dividem, os quais são transmitidos para os humanos e animais na próxima refeição de sangue.

Patogenia

Os tripanossomos africanos são cobertos por uma proteína única, abundante, ancorada a um glicolipídio, denominada *glicoproteína variante de superfície (VSG)*. À medida que os parasitas proliferam na corrente sanguínea, o hospedeiro produz anticorpos contra a VSG, os quais, em associação com os fagócitos, matam a maioria dos organismos, causando um pico de febre. Um pequeno número de parasitas, entretanto, sofre um rearranjo genético e produz uma VSG diferente na sua superfície, e, dessa forma, escapa da resposta imune do hospedeiro. Esses tripanossomos sucessores se multiplicam até que o hospedeiro monte uma nova resposta antiVSG e mate a maioria deles, quando, então, outro clone com uma VSG diferente assume o seu lugar. Desse modo, os tripanossomos africanos causam ondas de febre antes de finalmente invadirem o SNC. Os tripanossomos possuem muitos genes VSG, e apenas um deles é expresso cada vez. O parasita utiliza um mecanismo elegante para ligar e desligar os genes VSG. Apesar de os genes VSG serem dispersos por todo o genoma do tripanossomo, apenas os genes VSG encontrados dentro dos *sítios de expressão da corrente sanguínea*, localizados nas extremidades dos cromossomos [os telômeros]), são transcritos. Novos genes VSG são periodicamente deslocados para os sítios de expressão da corrente sanguínea, principalmente por recombinação homóloga. Uma RNA polimerase especializada, que transcreve os genes VSG, associa-se com somente um sítio de expressão da corrente sanguínea, limitando a expressão de um gene VSG de cada vez.

Morfologia

Um cancro grande, vermelho, firme e elástico forma-se no local da picada do inseto e contém numerosos parasitas circundados por um infiltrado inflamatório denso, predominantemente mononuclear. Com a cronicidade, os linfonodos e o baço aumentam de tamanho devido à infiltração por linfócitos, plasmócitos e macrófagos, os quais estão repletos de parasitas mortos. Os tripanossomos, os quais são pequenos e difíceis de serem visualizados (Fig. 8-50), se concentram em alças capilares, como o plexo coroide e os glomérulos. Quando os parasitas rompem a barreira hematoencefálica e invadem o SNC, desenvolve-se uma leptomeningite, que se estende para os espaços perivasculares de Virchow-Robin, e, finalmente, ocorre uma panencefalite desmielinizante. Plasmócitos contendo glóbulos citoplasmáticos preenchidos por imunoglobulinas são frequentes e referidos como **células de Mott**. A doença crônica leva à caquexia progressiva; os pacientes, desprovidos de energia e de raciocínio normal, literalmente definham.

FIGURA 8-50 Parasitas delgados de tripanossomíase africana na corrente sanguínea.

Doença de Chagas

O *Trypanosoma cruzi* é um cinetoplastídeo, protozoário parasita intracelular, que causa a tripanossomíase americana (doença de Chagas). A doença de Chagas ocorre raramente nos Estados Unidos e México, porém é mais comum na América do Sul, particularmente no Brasil. Os parasitas *T. cruzi* infectam muitos animais, incluindo gatos, cães e roedores. Os parasitas são transmitidos entre animais e humanos através dos triatomíneos (também conhecidos como barbeiros ou reduvídeos), os quais se escondem em rachaduras de casas pobremente construídas, se alimentam nos habitantes durante o sono, e eliminam os parasitas em suas fezes; os parasitas infectantes penetram no hospedeiro através da lesão na pele ou através de membranas mucosas. No local de entrada na pele, pode haver um nódulo eritematoso transitório. Outra importante rota de infecção é a ingestão oral de parasitas devido à contaminação de produtos alimentares com os triatomídeos e/ou suas fezes. Uma vez no hospedeiro, o *T. cruzi* invade as células humanas, através da interação com diversas moléculas, incluindo TLRs, cininas e receptores de TGF, EGF, tirosina-cinases e LDL.

Patogenia

Enquanto a maioria dos patógenos intracelulares evita os conteúdos tóxicos dos lisossomos, o *T. cruzi* na verdade necessita de uma breve exposição ao fagolisossoma ácido para o desenvolvimento dos amastigotas, o estágio intracelular do parasita. Para assegurar a exposição aos lisossomos, os tripomastigotas de *T. cruzi* aumentam a concentração de cálcio citoplasmático nas células hospedeiras, o que promove a fusão do fagossomo com o lisossomo. Além de aumentar o desenvolvimento dos amastigotas, o baixo pH do lisossomo ativa proteínas formadoras de poros, que rompem a membrana lisossômica, liberando o parasita dentro do citoplasma celular. Os parasitas reproduzem-se como amastigotas arredondados no citoplasma das células hospedeiras, e, então, desenvolvem flagelos, lisam as células hospedeiras, entram na corrente sanguínea e penetram nos músculos liso, esquelético e cardíaco.

A doença de Chagas afeta primariamente o coração e, nas áreas endêmicas, é uma das principais

causas de morte repentina devido à arritmia cardíaca. Na doença de Chagas aguda, a qual é leve na maioria dos indivíduos, o dano cardíaco resulta da invasão direta das células miocárdicas pelos organismos e da subsequente inflamação. Raramente, a doença de Chagas aguda se apresenta com alta parasitemia, febre, ou dilatação e insuficiência cardíacas progressivas, frequentemente com linfadenopatia generalizada ou esplenomegalia. Na doença de Chagas crônica, a qual ocorre em 20% das pessoas com 5 a 15 anos após a infecção inicial, o mecanismo de dano cardíaco possui dois componentes:

- A presença do parasita persistente *T. cruzi* resulta em uma resposta imune continuada com uma marcante infiltração inflamatória do miocárdio, mesmo que apenas escassos organismos estejam presentes.
- O parasita também pode induzir respostas autoimunes, de modo que os anticorpos e as células T que reconhecem as proteínas do parasita reagem de forma cruzada com as células miocárdicas do hospedeiro, células nervosas e as proteínas extracelulares, como a laminina. Por exemplo, anticorpos reagindo de forma cruzada podem induzir distúrbios eletrofisiológicos no coração.

O dano às células miocárdicas e às vias de condução causa cardiomiopatia dilatada e arritmias cardíacas. Além disso, o dano do plexo mioentérico causa dilatação do cólon (megacólon) e do esôfago. Isto é particularmente comum em áreas endêmicas no Brasil, onde 50% dos pacientes com cardite letal têm doença colônica e esofagiana.

Morfologia

Na **miocardite aguda** letal, as mudanças são difusamente distribuídas em todo o coração. Grupos de amastigotas causam tumefação das fibras miocárdicas individuais e criam pseudocistos intracelulares. Há necrose focal de células miocárdicas, acompanhada de infiltração inflamatória intersticial, aguda, densa e extensa em todo o miocárdio, frequentemente associada com dilatação das quatro câmaras cardíacas (Cap. 12).

Na **doença de Chagas crônica**, o coração está tipicamente dilatado, arredondado e aumentado em tamanho e peso. Frequentemente, há trombos murais que, em cerca da metade dos casos de autópsia, deram origem a êmbolos pulmonares ou sistêmicos ou a infartos. Ao exame histológico, há infiltrados inflamatórios perivasculares e intersticiais, compostos de linfócitos, plasmócitos e monócitos. Ocorrem focos dispersos de necrose das células miocárdicas e fibrose intersticial, especialmente na direção ao ápice do ventrículo esquerdo, o qual pode sofrer dilatação aneurismal e adelgaçamento. Mesmo com a dilatação do esôfago e do cólon, os parasitas não podem ser encontrados nos gânglios do plexo mioentérico. A cardiomiopatia chagásica crônica é frequentemente tratada por transplante cardíaco.

Metazoários

Os metazoários são organismos eucarióticos multicelulares. Os metazoários parasitas são contraídos através do consumo do parasita, frequentemente por carne malcozida, ou pela invasão direta do hospedeiro através da pele ou via picada de insetos. Os metazoários residem em muitos locais do corpo, incluindo intestino, pele, pulmão, fígado, músculo, vasos sanguíneos e linfáticos. As infecções são diagnosticadas por identificação microscópica das larvas ou ovos nas excreções ou tecidos, e por sorologia.

Estrongiloidíase

O *Strongyloides stercoralis* infecta dezenas de milhões de pessoas em todo o mundo e é endêmico no sudeste dos Estados Unidos, América do Sul, África subsaariana e sudeste da Ásia. **Os vermes vivem no solo e infectam humanos quando as larvas penetram na pele, migram pela circulação para os pulmões, e então migram para a traqueia, para serem deglutidas**. Os vermes fêmeas residem na mucosa do intestino delgado, onde produzem ovos por reprodução assexuada (partenogênese). A maioria das larvas é eliminada nas fezes e, então, pode contaminar o solo para continuar o ciclo de infecção.

Em hospedeiros imunocompetentes, o *S. stercoralis* pode causar diarreia, flatulência e, ocasionalmente, má absorção. Diferentemente de outros vermes parasitas, as larvas de *S. stercoralis*, que eclodem no intestino, podem invadir a mucosa do cólon e reiniciar a infecção (autoinfecção). Hospedeiros imunocomprometidos, particularmente as pessoas sob terapia prolongada com corticoides, podem apresentar cargas parasitárias

bastante altas (hiperinfecção), devido à autoinfecção descontrolada, resultando em uma doença fatal. Os corticoides inibem as funções dos eosinófilos, que se acumulam nos tecidos em resposta à infecção, induzem a apoptose em células imunes, e estimulam diretamente as fêmeas de *Strongyloides*, para aumentarem a produção de larvas infectantes. Além disso, outros estados de doenças que perturbam os mecanismos de controle da imunidade (p. ex., transplante de órgãos, linfoma, HIV/AIDS, HTLV-1) têm riscos aumentados. A hiperinfecção pode ser complicada por sepse causada por bactérias intestinais, as quais entram no sangue, após danos na parede do intestino feitos pelas larvas invasoras.

Morfologia

Na estrongiloidíase leve, os vermes, principalmente larvas, estão presentes nas criptas duodenais, mas não são vistos nos tecidos subjacentes. Existe um infiltrado rico em eosinófilos na lâmina própria com edema da mucosa. A hiperinfecção com *S. stercoralis* resulta da invasão das larvas para a submucosa colônica, linfáticos, e vasos sanguíneos, com um infiltrado mononuclear associado. Existem muitos vermes adultos, larvas e ovos nas criptas do duodeno e íleo (Fig. 8-51). Vermes em todos os estágios podem ser encontrados em outros órgãos, incluindo a pele e os pulmões, e podem mesmo ser encontrados em grande número no escarro.

FIGURA 8-51 Hiperinfecção por *Strongyloides* em um paciente tratado com dose elevada de cortisona. Uma fêmea, seus ovos e larvas rabditoides estão nas criptas duodenais; larvas filarioides estão entrando nos vasos sanguíneos e na muscular da mucosa. (Cortesia do Dr. Franz C. Von Lichtenberg, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Tênias (Cestódeos): Cisticercose e Hidatidose

A *Taenia solium* e o *Echinococcus granulosus* são cestódeos parasitas (tênias) que causam cisticercose e hidatidose, respectivamente. Ambas as doenças são causadas por larvas que se desenvolvem após a ingestão dos ovos das tênias. Essas tênias possuem um ciclo de vida complexo, que requer dois hospedeiros mamíferos: um hospedeiro definitivo, no qual o verme alcança a maturidade sexual, e um hospedeiro intermediário, no qual o verme não

alcança a maturidade sexual.

As tênias da espécie *Taenia solium* consistem em uma cabeça (escólex) que tem ventosas e ganchos que se fixam à parede intestinal, um colo, e muitos segmentos achatados, denominados *proglotes*, que contêm tanto órgãos reprodutores femininos, quanto masculinos. Novos proglotes desenvolvem-se atrás do escólex. Os proglotes mais distais são maduros e contêm muitos ovos, podem desprender-se e ser eliminados nas fezes. A *T. solium* pode ser transmitida para os humanos de duas maneiras, ingestão das formas larvares císticas ou dos ovos, com evoluções distintas:

- As formas larvares císticas, chamadas de cisticercos, ingeridas de carne de porco malcozida, prendem-se na parede intestinal, onde se desenvolvem nas tênias adultas e maduras. Elas podem crescer até muitos metros de comprimento e produzir sintomas abdominais leves. O ciclo de vida do parasita é completado com este tipo de infecção e a cisticercose não se desenvolve.
- Quando os hospedeiros intermediários (suínos ou humanos) ingerem os ovos nos alimentos ou na água contaminados por fezes humanas, a larva eclode, penetra na parede intestinal, dissemina-se hematogenicamente, e encista-se em muitos órgãos, dando início aos sintomas clínicos de cisticercose. As manifestações mais sérias resultam do encistamento no cérebro (neurocisticercose). Convulsões, pressão intracraniana aumentada e outros distúrbios neurológicos podem ocorrer. As tênias adultas não são produzidas nesse modo de infecção, pois as formas larvares císticas alojam-se nos vários tecidos e não podem se desenvolver em vermes maduros. Cisticercos viáveis de *T. solium* frequentemente não produzem sintomas e podem evadir as defesas imunes do hospedeiro através da produção de teniaestatina e paramiosina, as quais parecem inibir a ativação do complemento. Quando os cisticercos morrem e se degeneram, uma resposta inflamatória é desenvolvida.

A *Taenia saginata*, a tênia do bovino, e o *Diphyllobothrium latum*, a tênia do peixe, são adquiridas através da ingestão de carne ou peixe mal-passados. Nos humanos, esses parasitas vivem apenas no intestino e não formam cisticercos.

A doença hidática é causada pela ingestão de ovos de espécies de *Echinococcus*. Os hospedeiros definitivos do *Echinococcus granulosus* são os cães, e os hospedeiros intermediários são as ovelhas. Para o *Echinococcus multilocularis*, as raposas são os hospedeiros definitivos mais importantes, e os roedores são os hospedeiros intermediários. Os humanos são hospedeiros intermediários acidentais, infectados pela ingestão de alimentos contaminados pelos ovos eliminados pelos cães ou raposas. Os ovos eclodem no duodeno e invadem o fígado, pulmões, ou ossos.

Morfologia

Os cisticercos podem ser encontrados em qualquer órgão, mas as localizações mais comuns incluem cérebro, músculos, pele e coração. Sintomas cerebrais dependem da localização precisa dos cisticercos, a qual pode ser intraparenquimatosa, presa à aracnoide, ou flutuando livremente no sistema ventricular. Os cisticercos são ovoides e brancos a opalescentes, frequentemente do tamanho de uma uva, e contêm um escólex invaginado com acúleos, os quais são banhados em um fluido cístico claro (Fig. 8-52). A parede do cisticerco possui mais de 100 μm de espessura, é rica em glicoproteínas, e evoca pouca resposta inflamatória do hospedeiro, quando está intacta. Entretanto, quando os cisticercos degeneram, ocorre inflamação, seguida de cicatrização focal, e calcificações, as quais podem ser visíveis pela radiografia.

FIGURA 8-52 Porção de um cisto de cisticerco na pele.

Cerca de dois terços dos cistos humanos de *E. granulosus* são encontrados no fígado, 5% a 15% nos pulmões, e o resto nos ossos e cérebro ou outros órgãos. Nos vários órgãos, a larva se aloja no interior dos capilares, e, primeiro, incita uma reação inflamatória composta, principalmente, por leucócitos mononucleares e eosinófilos. Muitas dessas larvas são destruídas, mas outras encistam. Os cistos são, no início, microscópicos e progressivamente aumentam de tamanho, de modo que em 5 anos, ou mais, eles podem ter atingido dimensões de mais de 10 cm em diâmetro. Contendo um fluido opalescente, os cistos têm uma membrana germinativa nucleada interna, e uma camada não nucleada, opaca, externa. A camada não nucleada externa é característica e têm inúmeras laminações delicadas. Fora dessa camada opaca, há uma reação inflamatória do hospedeiro, que produz uma zona de fibroblastos, células gigantes, e células mononucleares e eosinofílicas. Com o tempo, forma-se uma densa cápsula fibrosa. Cistos-filhos frequentemente desenvolvem-se no interior do grande cisto-mãe. Aqueles aparecem primeiro como projeções pequeninas da membrana germinativa, as quais desenvolvem vesículas centrais e, então, formam diminutas cápsulas-filhas. Escólices do verme em degeneração produzem um sedimento fino, semelhante à areia, no fluido hidático (areia hidática).

Triquinose

A *Trichinella spiralis* é uma espécie de parasita nematódeo que é adquirido por ingestão da larva em carne malcozida de animais infectados (normalmente porcos, javalis ou cavalos), que se infectaram por comerem ratos ou produtos de carne contendo *T. spiralis, T. nativa* ou *T. britovi*. Nos Estados Unidos, o número de porcos infectados por *T. spiralis* foi bastante reduzido por leis que requerem o cozimento correto dos alimentos para a alimentação dos porcos; o número de infecções humanas relatadas nos Estados Unidos agora caiu para menos de 20 casos por ano. Ainda sim, a triquinose continua espalhada por outras partes do mundo, onde a carne malcozida é consumida, incluindo as não comerciais de animais de criação e de caça (p. ex., ursos), que são comumente consumidas.

O ciclo de vida da *T. spiralis* começa no intestino humano, porém termina dentro dos músculos, já que os humanos são os hospedeiros definitivos. No intestino humano, as larvas de *T. spiralis* se desenvolvem em adultos que copulam e liberam novas larvas, as quais penetram nos tecidos. As larvas disseminam-se hematogenicamente e penetram nas células musculares, causando febre, mialgias, marcante eosinofilia e edema

periorbital. Menos comumente, as larvas alojam-se no coração, pulmões e cérebro, e os pacientes podem desenvolver dispneia, encefalite e insuficiência cardíaca. No músculo esquelético estriado, as larvas de *T. spiralis* se tornam parasitas intracelulares, aumentam dramaticamente de tamanho, e modificam a célula muscular do hospedeiro (conhecida como *célula nutridora*), de forma que esta perde suas estriações, ganha uma cápsula colagenosa, e desenvolve um plexo de novos vasos sanguíneos ao redor de si mesma. O complexo célula nutridora-parasita é em grande parte assintomático, e o verme pode persistir por anos antes de morrer e calcificar. Anticorpos contra antígenos larvais, os quais incluem um epítopo de carboidrato imunodominante denominado *tivelose*, podem reduzir a reinfecção e são úteis para o sorodiagnóstico da doença.

A *Trichinella spiralis* e outros nematódeos invasivos estimulam a resposta T_H2, com a produção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. As citocinas produzidas pelas células T_H2 ativam eosinófilos e mastócitos, os quais estão associados com a resposta inflamatória a estes parasitas. Em modelos animais de infecção por *T. spiralis*, a resposta T_H2 está associada a um aumento da contratilidade do intestino, a qual expele os vermes adultos do intestino e, subsequentemente, reduz o número de larvas nos músculos. Enquanto a resposta T_H2 indiretamente reduz o número de larvas no músculo através da eliminação dos adultos do intestino, não está claro se a resposta inflamatória intramuscular, a qual é composta de células mononucleares e eosinófilos, é eficaz contra a larva.

Morfologia

Durante a fase invasiva da triquinose, a destruição celular pode ser ampla nas infecções pesadas e também pode ser letal. No coração ocorre uma miocardite intersticial, desigual, caracterizada por muitos eosinófilos e células gigantes dispersas. A miocardite pode levar à cicatrização. As larvas no coração não encistam e são difíceis de se identificar, porque elas morrem e desaparecem. Nos pulmões, as larvas presas causam edema e hemorragias focais, algumas vezes com um infiltrado eosinofílico, alérgico. No SNC, as larvas causam um infiltrado linfocítico e eosinofílico difuso, com gliose focal nos e ao redor de pequenos capilares do cérebro.

A *Trichinella spiralis*, preferencialmente, encista em músculos estriados esqueléticos com o suprimento sanguíneo mais rico, incluindo o diafragma, e os músculos extraoculares, laríngeos, deltoide, gastrocnêmio e intercostais (Fig. 8-53). As larvas enroladas têm aproximadamente 1 mm de comprimento e são envolvidas por vacúolos ligados à membrana no interior das células nutridoras, as quais, por sua vez estão circundadas por novos vasos sanguíneos e um infiltrado celular mononuclear rico em eosinófilos. Esse infiltrado é maior ao redor dos parasitas que estão morrendo, os quais finalmente calcificam e deixam para trás cicatrizes características, que sugerem o diagnóstico de triquinose.

FIGURA 8-53 Múltiplas larvas enroladas de *Trichinella spiralis* dentro das células musculares esqueléticas.

Esquistossomose

A esquistossomose infecta aproximadamente 230 milhões de pessoas e mata mais de 200.000 indivíduos anualmente. Os órgãos afetados e, por isso, o local de doença principal variam de acordo com as espécies. O *Shistosoma mansoni* e o *S. japonicum* afetam predominantemente o fígado e o intestino. A maioria das mortes é devido à cirrose hepática, que é causada pelo *S. mansoni* na América Latina, África e Oriente Médio, e pelo *S. japonicum* e *S. mekongi*, na Ásia Oriental. Já o *S. haematobium*, encontrado na África, causa inflamação granulomatosa crônica na bexiga, que pode levar a hematúria, uropatia obstrutiva e carcinoma. Os vermes *Schistosoma*, como todos os trematódeos, requerem a passagem através de caramujos de água doce, que vivem em rios tropicais, com água com pouco movimento, lagos, e valas de irrigação, ironicamente ligando o desenvolvimento da agricultura com a disseminação da doença. A esquistossomose aguda em humanos pode ser uma doença febril severa, com pico cerca de 2 meses após a infecção. A fibrose hepática severa é uma séria manifestação da esquistossomose crônica (veja adiante).

Esquistossomose no Brasil

No Brasil, entre os anos de 2000 e 2007, apesar das oscilações no número de casos detectados, houve um aumento de casos de esquistossomose nas regiões Nordeste (de 43.784 para 83.057) e Sul (de 81 para 384); e uma redução nas regiões Norte (de 1.049 para 146), Sudeste (de 31.022 para 30.061) e Centro-Oeste (de 104 para 64), segundo o Ministério da Saúde. Em todo o país, entre esse mesmo período, o aumento foi de 76.040 para 113.712 casos, sendo que mais de 1.300 municípios já registraram o aparecimento da doença.

Os estados com maior número de pessoas infectadas pela esquistossomose são Minas Gerais, Bahia, Sergipe, Alagoas, Pernambuco e Paraíba. Há, também, registro de alguns focos, por exemplo, no Piauí, no Maranhão, em Belém do Pará, no Espírito Santo, no Rio de Janeiro e em São Paulo. Já em Santa Catarina, no Rio Grande do

Sul, em Brasília, no Mato Grosso e em Rondônia, os focos aparecem de maneira isolada.

Epidemiologia. As esquistossomoses estão distribuídas no mundo tropical entre 36 graus de latitude norte e 34 graus de latitude sul. Nas Américas (Brasil, Venezuela, Porto Rico, Antilhas e Suriname), encontra-se o *S. mansoni*; na Ásia (China, Indonésia e Filipinas), o *S. japonicum* e o *S. mekongi*; e na África convivem, em determinadas áreas, o *S. mansoni*, o *S. haematobium* e o *S. intercalatum*. De acordo com estimativas da OMS, cerca de 600 milhões de pessoas vivem em áreas de risco e mais de 200 milhões encontram-se infectadas em 75 países. No Brasil, embora os inquéritos sejam parciais, estima-se que entre três e quatro milhões de pessoas estejam parasitadas. Além disso, essa endemia só perde para a malária entre as doenças parasitárias de importância em Saúde Pública.

Nas ilhas do Caribe, na Venezuela e no Suriname, atualmente a prevalência da doença é muito baixa (< 1%), e alguns autores acreditam que o controle da transmissão se deva, em parte, à competição biológica de outros caramujos predadores da *Biomphalaria glabrata* (p. ex., *Thiara granifera*), acidentalmente introduzidos nas ilhas caribenhas.

Em 1950, o inquérito coproscópico realizado em escolares brasileiros mostrou maior porcentagem de infectados no Nordeste do Brasil, nos estados de Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia. O estado de Minas Gerais também apresentou área endêmica de importância. No estado de São Paulo, há focos endêmicos no Vale do Paraíba, Paranapanema e Vale do Ribeira.

Com o programa de controle da esquistossomose implantado no Brasil, em 1975, foram tratados com esquistossomicidas cerca de 11 milhões de indivíduos, em especial nos estados nordestinos. Há evidências e um sentimento geral entre os especialistas de que a morbidade da esquistossomose diminuiu em decorrência do tratamento em massa e de outros melhoramentos sanitários. Hoje, os estados da Bahia e de Minas Gerais respondem por cerca de dois terços dos casos de esquistossomose no Brasil.

Patogenia

A maioria das alterações patológicas da esquistossomose é causada pelas reações inflamatórias do hospedeiro, em relação aos diferentes estágios do parasita. O ciclo de vida do *Schistosoma* envolve a infecção gradual de diversos tecidos humanos, cada um deles associado com respostas inflamatórias do hospedeiro. Após a liberação dos caramujos, as larvas ciliadas (miracídios) amadurecem em larvas infectantes do esquistossoma (cercárias), as quais nadam através da água doce e penetram na pele humana, com a ajuda de enzimas proteolíticas poderosas que degradam a camada queratinizada. A reação na pele é mínima. Os esquistossomos migram através da pele para dentro dos vasos periféricos e linfáticos, passam para o pulmão e o coração, a partir dos quais são disseminados amplamente, incluindo as circulações portal, esplâncnica e mesentérica, para, por fim, alcançarem os vasos hepáticos, onde amadurecem (*S. mansoni* e *S. japonicum*). Pares de vermes maduros, macho e fêmea, migram mais uma vez e alojam-se no sistema venoso (comumente o portal ou as veias pélvicas). As fêmeas produzem centenas de milhares de ovos por dia, os quais secretam proteases e elicitam reações inflamatórias localizadas. Essa resposta inflamatória à migração do ovo é necessária para a transferência passiva através do intestino e, no caso do *S. haemtobium*, das paredes da bexiga, permitindo que os ovos sejam eliminados nas fezes ou urina, respectivamente. A infecção dos caramujos de água doce completa o ciclo de vida.

Os ovos são carregados pela circulação portal para dentro do parênquima hepático e causam reações inflamatórias crônicas severas no fígado. Essa resposta imune aos ovos de *S. mansoni* e *S. japonicum* é responsável pela complicação mais séria da esquistossomose, a fibrose hepática. A resposta de células T auxiliares no estágio inicial é dominada pelas células T_H1, que produzem IFN-γ, o qual estimula os macrófagos a secretarem altos níveis das citocinas TNF, IL-1 e IL-6, as quais causam febre. A esquistossomose crônica é associada a uma resposta T_H2 dominante, junto com a presença de macrófagos alternativamente ativados. Ambos os tipos de células T auxiliares contribuem para a formação de granulomas ao redor dos ovos no fígado. A fibrose hepática é uma séria manifestação da esquistossomose crônica, na qual as células T_H2 e os macrófagos alternativamente ativados podem desempenhar o papel principal.

Morfologia

Nas infecções iniciais por *S. mansoni* e *S. japonicum*, granulomas brancos, do tamanho de cabeças de alfinete, estão dispersos por todo o intestino e o fígado. No centro do granuloma está o ovo do esquistossoma, o qual contém um miracídio; este degenera-se com o tempo e calcifica. Os granulomas são compostos de macrófagos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos, os quais são característicos nas infecções helmínticas (Fig. 8-54). O fígado é escurecido por pigmentos derivados do heme, provenientes do intestino do esquistossoma, os quais, como os pigmentos da malária, são livres de ferro e acumulam-se nas células de Kupffer e nos macrófagos esplênicos.

FIGURA 8-54 Infecção por *Schistosoma hematobium* da bexiga (à esquerda) mostrando densa fibrose, granulomas dispersos, e uma secção transversal de vermes adultos em um vaso (*seta*). O maior aumento (à direita) mostra ovos contendo miracídio (*seta*), eosinófilos proeminentes, histiócitos e células gigantes.

Nas infecções tardias por *S. mansoni* e *S. japonicum*, placas ou pseudopólipos inflamatórios podem se formar no cólon. A superfície do fígado é irregular, e as superfícies de corte revelam granulomas, fibrose difusa e alargamento portal sem nódulos regenerativos intervenientes. Porque essas tríades fibrosas se assemelharem à haste de um cachimbo de barro, a lesão é denominada de **fibrose em haste de cachimbo** (Fig. 8-55). A fibrose frequentemente oblitera as veias portas, levando à hipertensão porta, esplenomegalia congestiva severa, varizes esofágicas e ascite. Os ovos de esquistossoma desviados para o pulmão, através das colaterais portais, podem produzir arterite granulomatosa pulmonar, com hiperplasia da íntima, obstrução arterial progressiva, e

finalmente insuficiência cardíaca (*cor pulmonale*). Ao exame histológico, as artérias nos pulmões demonstram rompimento da camada elástica por granulomas e cicatrizes, trombos luminais em organização, e lesões angiomatoides semelhantes às da hipertensão pulmonar idiopática (Cap. 15). Os pacientes com esquistossomose hepatoesplênica também têm, mais frequentemente, glomerulopatia mesangioproliferativa ou membranosa (Cap. 20), na qual os glomérulos contêm depósitos de imunoglobulina e complemento, porém raramente antígenos do esquistossoma.

FIGURA 8-55 Fibrose em haste de cachimbo do fígado devido à infecção crônica por *Schistosoma japonicum*.

Na infecção por *S. haematobium* aparece inicialmente cistite inflamatória devido à deposição maciça de ovos e granulomas, levando a erosões da mucosa e hematúria. Mais tarde, os granulomas calcificam e desenvolvem uma aparência arenosa, a qual, se severa, pode revestir a parede da bexiga e causar uma orla concêntrica densa (bexiga calcificada) nos filmes radiográficos. A complicação mais frequente da infecção pelo *S. haematobium* é a inflamação e a fibrose das paredes ureterais, levando a obstrução, hidronefrose e pielonefrite crônica. Também há uma associação entre a esquistossomose urinária e o carcinoma de células escamosas da bexiga (Cap. 21)

Filaríase Linfática

A filaríase linfática é transmitida por mosquitos e é causada pelos nematódeos intimamente relacionados, *Wuchereria bancrofti* e as espécies de *Brugia* (*B. malayi* ou *B. timori*), os quais são responsáveis por 90% e 10%, respectivamente, dos 90 milhões de infecções em todo o mundo. Nas áreas endêmicas, as quais incluem partes da América Latina, África subsaariana e sudeste da Ásia, a filaríase causa um espectro de doenças:

- Microfilaremia assintomática.
- Linfadenite recorrente.
- Linfadenite crônica com edema do membro ou escroto dependente (elefantíase).
- Eosinofilia pulmonar tropical.

Como é no caso da lepra e da leishmaniose, algumas das diferentes manifestações da doença causadas pelas filárias linfáticas são, provavelmente, relacionadas com as variações nas respostas das células T do hospedeiro aos parasitas.

Patogenia

As larvas infectantes liberadas pelos mosquitos nos tecidos durante a ingestão de sangue desenvolvem-se no interior dos vasos linfáticos em adultos machos e fêmeas, os quais copulam e liberam microfilárias, que entram na corrente sanguínea. Quando eles picam indivíduos infectados, os mosquitos podem ingerir a microfilária e transmitir a doença. O projeto genoma filariano levou à identificação de um número de moléculas filarianas, que permitem ao organismo escapar das ou inibir as defesas imunes. A *Brugia malayi* produz:

- Várias glicoproteínas de superfície com função antioxidante, as quais podem proteger dos radicais superóxido e livres do oxigênio.
- Homólogos das cistatinas, inibidores da cisteína protease, os quais podem dificultar a via de processamento de antígenos do MHC classe II.
- Serpinas, inibidores de serina proteases, os quais podem inibir as proteases dos neutrófilos, mediadores inflamatórios críticos.
- Homólogos do TGF-β, os quais podem ligar-se aos receptores de TGF-β de mamíferos e regular de modo decrescente as respostas inflamatórias.

Além disso, a bactéria simbiótica *Wolbachia* infecta nematódeos filarianos e contribui para a patogenia da doença. A *Wolbachia* é necessária para o desenvolvimento e a reprodução do nematódeo, e os antibióticos que erradicam a *Wolbachia* impedem a sobrevivência e a fertilidade do nematódeo. Tem sido hipotetizado que o LPS da *Wolbachia* também estimula as respostas inflamatórias.

Respostas imunológicas aos vermes filarianos produzem danos ao hospedeiro humano. Na filaríase linfática crônica, o dano aos linfáticos é causado diretamente pelos parasitas adultos e por uma resposta imunomediada T_H1, a qual estimula a formação de granulomas ao redor dos parasitas adultos. Pode haver uma *resposta de hipersensibilidade mediada por IgE* às microfilárias na *eosinofilia pulmonar tropical*. A IgE e os eosinófilos podem ser estimulados pela IL-4 e IL-5, respectivamente, secretadas pelas células T auxiliares T_H2 específicas para filária. A eosinofilia pulmonar tropical é mais comumente vista em indivíduos da Ásia meridional ou descendentes do norte da América Latina, sugerindo que fatores do hospedeiro contribuem para essa desordem (Cap. 15).

Morfologia

A filaríase crônica é caracterizada por **linfedema persistente** das extremidades, escroto, pênis ou vulva (Fig. 8-56). Frequentemente há hidrocele e aumento de linfonodo. Em infecções severas e de longa duração, pode haver um aumento do escroto por derrame quiloso, ou uma perna cronicamente edemaciada pode desenvolver uma firme fibrose subcutânea e hiperceratose epitelial, conhecidas como **elefantíase**. A pele elefantoide mostra dilatação dos linfáticos dérmicos, infiltrados linfocíticos difusos e depósitos de colesterol focais; a epiderme está espessada e hiperceratótica. Vermes filarianos adultos — vivos, mortos, ou calcificados — estão presentes nos linfáticos de drenagem ou linfonodos, circundados por (1) inflamação leve ou ausente, (2) uma eosinofilia intensa com hemorragia e fibrina (funiculoepididimite filariana recorrente), ou (3) granulomas. Com o tempo, os vasos linfáticos dilatados desenvolvem dobras polipoides. Nos testículos, o fluido da hidrocele, o qual frequentemente contém cristais de colesterol, eritrócitos e hemossiderina, induz o espessamento e a calcificação da túnica vaginal.

FIGURA 8-56 Edema maciço e elefantíase causados por filariose da perna. (Cortesia do Dr. Willy Piessens, Harvard School of Public Health, Boston, Mass.)

O envolvimento pulmonar pelas microfilárias é marcado pela eosinofilia causada pelas respostas T_H2 e a produção de citocina (eosinofilia tropical), ou pelas microfilárias mortas circundadas por precipitados eosinofílicos, hialinos e estrelados, em pequenos granulomas epitelioides (corpos de Meyers-Kouvenaar). Tipicamente, esses pacientes não têm outras manifestações de doença filariana.

Oncocercose

A *Onchocerca volvulus* é um nematódeo filariano **que é a causa principal da cegueira que pode ser prevenida na África subsaariana**. Ela é transmitida pelos borrachudos (dípteros simulídeos) e afeta 18 milhões de pessoas na África, América do Sul e Iêmen. Uma campanha agressiva de tratamento com ivermectina tem reduzido dramaticamente a incidência da infecção por *Onchocerca* na África Ocidental. Como o *habitat* preferido do vetor fica próximo das águas com movimento rápido, há maior incidência de doença humana próximo aos rios, o que explica o nome de *cegueira dos rios* dado a esta doença. Estima-se que existam 270.000 pessoas cegas devido à oncocercose.

A doença atribuída à oncocercose deve-se, primariamente, à inflamação induzida pelas microfilárias. Adultos dos parasitas *O. volvulus* copulam na derme, onde eles são circundados por um infiltrado misto de células do hospedeiro, que produz um nódulo subcutâneo característico (oncocercoma). Fêmeas inseminadas produzem microfilárias, as quais se acumulam na pele e disseminam-se para as câmaras do olho. A ivermectina mata somente os vermes imaturos, não os vermes adultos, de modo que os parasitas recolonizam o hospedeiro poucos meses após o tratamento. O tratamento com doxiciclina bloqueia a reprodução do *O. volvus* por até 24 meses, pela morte da *Wolbachia*, já mencionada como a bactéria simbiótica necessária para a fertilidade das espécies de filárias.

Morfologia

A *Onchocerca volvulus* causa dermatite crônica pruriginosa com hiperpigmentação local ou perda da pigmentação e descamação, referida como *pele de leopardo, lagarto, ou elefante*. Focos de atrofia epidérmica e quebra da fibra elástica podem se alternar com áreas de hiperceratose, hiperpigmentação com incontinência pigmentar, atrofia dérmica e fibrose. O oncocercoma subcutâneo é composto de uma cápsula fibrosa circundando vermes adultos e um infiltrado inflamatório crônico misto, que inclui fibrina, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e células gigantes (Fig. 8-57). A lesão ocular progressiva inicia-se com ceratite puntiforme, juntamente com pequenas opacidades macias da córnea, causadas pelas microfilárias em degeneração, as quais provocam um infiltrado eosinofílico. Isto é seguido por uma ceratite esclerosante, que opacifica a córnea, iniciando-se no limbo da esclera. A ceratite algumas vezes é acentuada pelo tratamento com os fármacos antifilárias (reação de Mazzoti). As microfilárias na câmara anterior causam iridociclite e glaucoma, enquanto o envolvimento da coroide e da retina resultam em atrofia e perda da visão.

FIGURA 8-57 Fêmeas grávidas carregadas de microfilárias de *Onchocerca volvulus* em um nódulo fibroso subcutâneo.

Doenças Infecciosas Emergentes

A rápida expansão da população humana, justaposta com os problemas no meio ambiente, permite o surgimento de novos patógenos e o retorno de antigos agentes infecciosos. Apesar de as doenças infecciosas como a lepra serem conhecidas desde os tempos bíblicos, e os esquistossomos parasitas e as micobactérias terem sido demonstrados em múmias egípcias, um número surpreendente de novos agentes infecciosos continua a ser descoberto (Tabela 8-9). As causas infecciosas de algumas doenças com mortalidade e morbidade significativas não eram previamente reconhecidas, porque alguns dos agentes infecciosos são difíceis de serem cultivados; exemplos incluem gastrite por *Helicobacter pylori*, HBV e HCV, e *Legionella pneumophila*. Alguns agentes infecciosos são genuinamente novos para os humanos, por exemplo, HIV, o qual causa a AIDS, e a *B. burgdorferi*, a qual causa a doença de Lyme. Outras infecções têm se tornado muito mais comuns devido à imunossupressão causada pela AIDS ou à terapia contra a rejeição de transplantes e alguns cânceres (p. ex., CMV, herpesvírus do sarcoma de Kaposi, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Pneumocystis jiroveci* e *Cryptosporidium parvum*). Finalmente, doenças infecciosas que são comuns em uma área podem ser introduzidas em uma nova

área. Por exemplo, o vírus do Oeste do Nilo tem sido comum na Europa, Ásia e África por anos, mas foi primeiramente descrito nos Estados Unidos em 1999.

Tabela 8-9

Alguns Agentes Infecciosos Reconhecidos Recentemente e Manifestações

Ano em que foi Reconhecido	Agente Infeccioso	Manifestações
1977	Vírus Ebola	Febre hemorrágica epidêmica do Ebola
	Vírus Hantaan	Febre hemorrágica com síndrome renal
	Legionella pneumophila	Doença do legionário
	Campylobacter jejuni	Enterite
1980	HTLV-I	Linfoma ou leucemia de células T, mielopatia associada ao HTLV
1981	*Staphylococcus aureus*	Síndrome do choque tóxico
1982	*Escherichia coli* O157:H7	Colite hemorrágica, síndrome hemolítica urêmica
	Borrelia burgdorferi	Doença de Lyme
1983	HIV	AIDS
	Helicobacter pylori	Úlceras gástricas
1988	Hepatite E	Hepatite transmitida entericamente
1989	Hepatite C	Hepatite C
1992	*Vibrio cholerae* O139	Nova cepa de cólera epidêmica
	Bartonella henselae	Doença da arranhadura do gato
1995	KSHV (HHV-8)	Sarcoma de Kaposi na AIDS
1999	Vírus do Oeste do Nilo	Febre do Oeste do Nilo, doença neuroinvasiva
2003	Coronavírus SARS	Síndrome respiratória aguda severa

A demografia e o comportamento humanos são contribuintes importantes para a emergência de doenças infecciosas. A AIDS foi primeiramente reconhecida nos Estados Unidos como sendo predominantemente uma doença de homossexuais e usuários de drogas injetáveis, mas a transmissão entre heterossexuais é hoje comum. Na África subsaariana, a área do mundo com o maior número de casos de AIDS, esta é predominantemente uma doença heterossexual. Mudanças no ambiente ocasionalmente direcionam as taxas das doenças infecciosas. O reflorestamento do leste dos Estados Unidos levou a um aumento maciço nas populações de cervos e camundongos, os quais transportam os carrapatos que transmitem a doença de Lyme, babesiose e ehrlichiose. A falha do DDT em controlar os mosquitos que transmitem a malária e o desenvolvimento de parasitas resistentes a fármacos têm aumentado dramaticamente a morbidade e a mortalidade da infecção pelo *Plasmodium falciparum* na Ásia, África, e América latina. A adaptação microbiana ao uso difundido de antibióticos contribuiu para a emergência de resistência a fármacos em muitas espécies de bactérias, incluindo *M. tuberculosis, N. gonorrhoeae, S. aureus* e *E. faecium.* Infecções por bactérias resistentes aos antibióticos estão se tornando um problema contínuo, devido ao uso difundido de antibióticos (p. ex., MRSA e o *Enterococcus* resistente à vancomicina). O uso comercial por humanos de densas populações de animais doméstico (p. ex., porcos e galinhas) justaposto com a destruição do *habitat* de outros reservatórios de doenças (p. ex., morcegos e pássaros selvagens) pode levar ou à aquisição de quaisquer traços únicos em patógenos comuns, tais como o vírus da influenza, ou à emergência de vírus únicos, como o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS) e o vírus do Oeste do Nilo. Porque esses patógenos são novos, aos humanos falta a imunidade, e assim essas infecções podem ser espalhar rapidamente através da população como pandemias, como vimos com o vírus da influenza A H1N1 em 2009.

Agentes de Bioterrorismo

Infelizmente, os ataques por antraz nos Estados Unidos em 2001 transformaram a ameaça teórica de bioterrorismo em realidade. O CDC avaliou os microrganismos que apresentam o maior perigo como armas, com base na eficiência com a qual a doença pode ser transmitida, no quanto é difícil a produção e a distribuição dos microrganismos, no que pode ser feito para se defender contra eles, e na extensão pela qual eles, provavelmente, são capazes de alarmar o público e produzir medo generalizado.

- Os agentes de categoria A são os de maior risco e podem ser prontamente disseminados ou transmitidos de pessoa a pessoa, podem causar alta mortalidade com potencial para um grande impacto na saúde pública, podem causar pânico público e desordem social, e podem necessitar de ação especial para a prevenção da saúde pública. Por exemplo, a varíola é um agente de categoria A devido à sua alta transmissibilidade em qualquer clima ou estação, taxa de mortalidade de caso de 30% ou maior, e falta de uma terapia antiviral

eficaz. Esse agente pode ser facilmente disseminado devido à estabilidade do vírus na forma de aerossol e à dose muito pequena necessária para a infecção. A varíola naturalmente dissemina-se de pessoa a pessoa, principalmente por contato direto com o vírus em lesões de pele, ou em vestimentas e roupas de cama contaminadas. Os sintomas aparecem após 7 a 17 dias. Inicialmente ocorrem febre alta, cefaleia, e dor nas costas, seguidas pelo aparecimento de exantema, o qual primeiramente surge na mucosa da boca e faringe, face e antebraços, e, posteriormente, se espalha para o tronco e pernas e torna-se vesicular e, depois, pustular. Porque as pessoas podem ser contagiosas durante o período de incubação, esse vírus tem o potencial para continuar a se disseminar através de uma população desprotegida. Desde que a vacinação nos Estados Unidos terminou em 1972 e a imunidade vacinal declinou, a população é altamente suscetível à varíola. A recente preocupação de que a varíola possa ser utilizada para bioterrorismo levou a um retorno da vacinação para grupos selecionados nos Estados Unidos e Israel.

- Os agentes de categoria B são relativamente fáceis de serem disseminados, produzem morbidade moderada, porém baixa mortalidade, e requerem diagnóstico específico e vigilância da doença. Muitos desses agentes são transmitidos por via alimentar ou hídrica. Exemplos incluem a *Brucella* sp., *Vibrio cholerae*, e a toxina ricina da mamona.
- Os agentes de categoria C incluem os patógenos emergentes que poderiam ser modificados para a disseminação em massa, devido à sua disponibilidade, facilidade de produção e disseminação, potencial de altas morbidade e mortalidade, e grande impacto na saúde. Exemplos incluem o hantavírus e o vírus Nipah.

Referências

Basilio-De-Oliveira, C.A. *ATLAIDS. Atlas de Patologia da Síndrome da Imunodeficiência Humana (Aids/HIV)*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2015.

Basilio-De-Oliveira, G. R. Aguiar, Baldazan, M. S., O. M. Berth, W. A. Eyer-Silva e M. V. Paes. Pathologic Study of a Fatal Case of Dengue-3 Virus Infection in Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infections Disease*: 2005; 9 (3): 341-7.

Bogliolo, L. *Patologia de las Enfermedades Regionales Latinoamericanas*. Geraldo Brasileiro Filho, edición en español. José Gabriel Casas, Ricardo J. Gelpi. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

Brener Z., Andrade ZA, Barrol Neto M. *Trypanosoma cruzi Doença de Chagas*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

Coura JR. Control of schistosomiasis in Brazil: perspectivas and proposals. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 90, 259-60, 1995.

______. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

______. *Síntese das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

______ e Amaral RS. Epidemiologic and control aspects of schistosomiais in Brazilian endemia areas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 99 (suppl. 1) 13-9, 2004.

Domingos de Paola. *Mecanismos básicos de doenças*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1977.

Goldman L, Ausiello D: Cecil Medicina. Elsevier, Rio de Janeiro, 2009.

Ministério da Saúde: www.aids.gov.br.

Ministério da Saúde: www.portaldasaude.gov.br.

Penna MLF, Oliveira MLW, Carmo EH, Penna GO, Temporão IG. The influence of increased access to basic healthcare on the trends in Hansen's disease detection ratein Brazil from 1980 to 2006. Revista da Sociedade. Brasileira de Medicina Tropical 41 (Suplemento II): 6-10, 2008.

Rey L. O complexo "Leishmania braziliensis" e as leishmanioses tegumentares americanas. In Parasitologia, Parasitos e Doenças Parasitárias do homem nas Américas e na África. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 227-39, 2001.

______. Protozoários Agentes de Doenças Humanas. Doença de Chagas, página 549-56.

Leituras sugeridas

Princípios Gerais da Patogenia Microbiana

Casanova, J. L., Abel, L., Quintana-Murci, L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:447–491.

Honda, K., Littman, D. R. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:759–795.

Mims, C., Nash, A., Stephen, J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*, ed 5. London: Academic Press; 2000. [San Diego].

Noriega, V., Redmann, V., Gardner, T., et al. Diverse immune evasion strategies by human cytomegalovirus. *Immunol Res*. 2012; 54:140–151.

Relman, D. A. Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365:347–357.

Virologia

Balfour, H. H., Jr., Odumade, O. A., Schmeling, D. O., et al. Behavioral, Virologic, and Immunologic Factors Associated With Acquisition and Severity of Primary Epstein-Barr Virus Infection in University Students. *J Infect Dis*. 2012.

Griffin, D. E., Lin, W. H., Pan, C. H. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev*. 2012; 36:649–662.

Kew, O. Reaching the last one per cent: progress and challenges in global polio eradication. *Curr Opin Virol*. 2012; 2:188–198.

Koelle, D. M., Corey, L. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines. *Annu Rev Med*. 2008; 59:381–395.

Lim, J. K., McDermott, D. H., Lisco, A., et al. CCR5 deficiency is a risk factor for early clinical manifestations of West Nile virus infection but not for viral transmission. *J Infect Dis*. 2010; 201:178–185.

Mulholland, E. K., Griffiths, U. K., Biellik, R. Measles in the 21st century. *N Engl J Med*. 2012; 366:1755–1757.

Paessler, S., Walker, D. H. Pathogenesis of the Viral Hemorrhagic Fevers. *Annu Rev Pathol*. 2012.

Rickinson, A. B., Fox, C. P. Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis: What Students Can Teach Us. *J Infect Dis*. 2012.

Schmidt, A. C. Response to dengue fever—the good, the bad, and the ugly? *N Engl J Med*. 2010; 363:484–487.

Simmons, C. P., Farrar, J. J., Nguyen v, V., et al. Dengue. *N Engl J Med*. 2012; 366:1423–1432.

Speck, S. H., Ganem, D. Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses. *Cell Host Microbe*. 2010; 8:100–115.

Bacteriologia

Barrios-Payan, J., Saqui-Salces, M., Jeyanathan, M., et al. Extrapulmonary locations of mycobacterium tuberculosis DNA during latent infection. *J Infect Dis*. 2012; 206:1194–1205.

Botelho-Nevers, E., Raoult, D. Host, pathogen and treatment-related prognostic factors in rickettsioses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30:1139–1150.

Cherry, J. D. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012; 367:785–787.

Ho, E. L., Lukehart, S. A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest*. 2011; 121:4584–4592.

Mann, E. E., Wozniak, D. J. Pseudomonas biofilm matrix composition and niche biology. *FEMS Microbiol Rev*. 2012; 36:893–916.

Mediavilla, J. R., Chen, L., Mathema, B., et al. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol*. 2012; 15:588–595.

Melican, K., Dumenil, G. Vascular colonization by Neisseria meningitidis. *Curr Opin Microbiol*. 2012; 15:50–56.

Singh, B., Fleury, C., Jalalvand, F., et al. Human pathogens utilize host extracellular matrix proteins laminin and collagen for adhesion and invasion of the host. *FEMS Microbiol Rev*. 2012; 36:1122–1180.

Wessels, M. R. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011; 364:648–655.

Zumla, A., Raviglione, M., Hafner, R., et al. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013; 368:745–755.

Fungos

Dagenais, T. R., Keller, N. P. Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:447–465.

Gamaletsou, M. N., Sipsas, N. V., Roilides, E., et al. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2012; 14:423–434.

Karkowska-Kuleta, J., Rapala-Kozik, M., Kozik, A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of Candida albicans. Cryptococcus neoformans and Aspergillus fumigatus. *Acta Biochim Pol*. 2009; 56:211–224.

Netea, M. G., Marodi, L. Innate immune mechanisms for recognition and uptake of Candida species. *Trends Immunol*. 2010; 31:346–353.

Puel, A., Cypowyj, S., Marodi, L., et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12:616–622.

Wuthrich, M., Deepe, G. S., Jr., Klein, B. Adaptive immunity to fungi. *Assnnu Rev Immunol*. 2012; 30:115–148.

Parasitologia

Barron, L., Wynn, T. A. Macrophage activation governs schistosomiasis-induced inflammation and fibrosis. *Eur J Immunol*. 2011; 41:2509–2514.

Duffield, J. S., Lupher, M., Thannickal, V. J., et al. Host responses in tissue repair and fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2013; 8:241–276.

Larkin, B. M., Smith, P. M., Ponichtera, H. E., et al. Induction and regulation of pathogenic Th17 cell responses in schistosomiasis. *Semin Immunopathol*. 2012; 34:873–888.

Lescure, F. X., Le Loup, G., Freilij, H., et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:556–570.

Machado, F. S., Dutra, W. O., Esper, L., et al. Current understanding of immunity to Trypanosoma cruzi infection and pathogenesis of Chagas disease. *Semin Immunopathol*. 2012; 34:753–770.

Marcos, L. A., Terashima, A., Dupont, H. L., et al. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008; 102:314–318.

Teixeirs, A. R., Hecht, M. M., Guimaro, M. C., et al. Pathogenesis of Chagas disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24:592–630.

---

[1]Nota da Revisão Científica: *Antraz, antrax ou carbúnculo são usados aqui como sinônimos, como fazem os países de língua inglesa. Antraz e carbúnculo, são usados também, no Brasil, para designar uma forma profunda de furunculose (inflamação supurativa do folículo piloso) causada por estafilococos. Assim, a forma antrax, talvez seja, em português, preferível para evitar confusão entre as doenças. Naturalmente, o contexto do uso da palavra esclarece o seu sentido.*

[2]*Nota da Revisão Científica:* No Brasil, usamos mais o termo hanseníase.

[3]Nota da Revisão Científica: *No Brasil também denominada Lues e seu adjetivo luético.*

CAPÍTULO 9

Doenças Ambientais e Nutricionais

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Muitas doenças são causadas ou influenciadas por fatores ambientais. Amplamente definido, o termo *ambiente* engloba os lugares ao ar livre, os locais fechados habitacionais e os cenários ocupacionais, nos quais os seres humanos vivem e trabalham. Em cada um desses locais, o ar que as pessoas respiram, o alimento e a água que consomem e os agentes tóxicos aos quais estão expostos são importantes determinantes da saúde. Os fatores ambientais que influenciam a nossa saúde referem-se ao comportamento individual ("ambiente pessoal") e incluem o uso de tabaco, ingestão de álcool, consumo de drogas recreativas, alimentação, e similares ou ao meio ambiente externo (cercanias e local de trabalho). Em geral, nos países desenvolvidos, o comportamento pessoal possui um efeito maior na saúde do que o meio ambiente ao nosso redor, mas novas ameaças relacionadas ao aquecimento global (ver adiante) podem mudar essa equação.

O termo *doença ambiental* refere-se às condições causadas pela exposição a agentes químicos ou físicos no meio externo que nos circunda, nos locais de trabalho e no ambiente pessoal, incluindo as doenças de origem nutricional. Doenças relacionadas às exposições ambientais, em sua maioria, só chamam a atenção pública após eventos dramáticos, como a contaminação de metilmercúrio na Baía Minamata, no Japão, na década de 1960, a exposição à dioxina em Seveso, Itália, em 1976, o vazamento do gás metilisocianato em Bhopal, na Índia, em 1984, a contaminação intencional do Metropolitano de Tóquio com o pesticida organofosforado sarin, em 1995 e o derretimento de reatores na central nuclear de Fukushima, após um Tsunami, em 2011. Felizmente, esses tipos de desastres são raros, porém, formas mais sutis de doenças ambientais causadas por exposição crônica a níveis relativamente baixos de contaminantes, acidentes de trabalho e deficiências nutricionais são extremamente comuns. A International Labor Organization (Organização Internacional do Trabalho) estimou que os acidentes e doenças relacionados ao trabalho matam aproximadamente 2 milhões de indivíduos por ano no mundo todo (mais mortes do que as causadas por acidentes de carro e guerras juntos). Em 2012, nos Estados Unidos, houve quase 3 milhões de acidentes e doenças ocupacionais. Doenças relacionadas à desnutrição são ainda mais difundidas. Em 2010, estimou-se que 925 milhões de pessoas eram desnutridas — uma em cada sete pessoas no

mundo. Crianças são desproporcionalmente afetadas pela desnutrição, que é a responsável por mais de 50% da mortalidade infantil no planeta. Avaliar a carga das doenças na população geral causada por exposições não ocupacionais a agentes tóxicos é complicado pela diversidade de agentes e pela dificuldade em determinar a extensão e duração dessas exposições. Mas, independentemente dos números exatos, está claro que as doenças ambientais são importantes causas de incapacidade e sofrimento, e constituem um pesado ônus financeiro, principalmente nos países em desenvolvimento.

Neste capítulo, vamos considerar primeiro dois assuntos fundamentais na saúde mundial: a carga mundial de doenças e o problema emergente dos efeitos na saúde causados pelas alterações climáticas. Depois, então, discutiremos os mecanismos de toxicidade dos agentes químicos e físicos e trataremos dos distúrbios ambientais específicos, incluindo aqueles de origem nutricional.

Efeitos do Ambiente sobre a Carga Mundial de Doenças

Desde 1990, um projeto da Organização Mundial da Saúde, chamado *The Global Burden of Disease* (GBD — Carga Mundial de Doenças), determinou um padrão para reportar informações sobre a saúde mundial. A GBD estima a carga imposta pelas doenças ambientais, incluindo aquelas causadas por doenças transmissíveis e nutricionais. Em parte, ela o faz aplicando uma medida chamada *DALY* (do inglês, *disability-adjusted life year* — anos de vida ajustados por incapacidade), que é definida como a soma dos anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura e os anos de vida perdidos devido a incapacidades em uma população. O indicador DALY fornece um alto grau de uniformidade para informações colhidas sobre doenças agudas e crônicas em diferentes partes do mundo e em múltiplas localidades em um único país. Uma comparação de causas de morbidade e mortalidade, de 1990 a 2010, gerada pelo projeto GBD, revelou as seguintes tendências:

- **Analisando-se mundialmente, houve aumentos dramáticos na mortalidade devido ao HIV/AIDS e infecções associadas**, com o pico ocorrendo em 2006. Outras mudanças incluíram uma queda de 11,2% em mortes agrupadas por doenças infecciosas, distúrbios neonatais, gestacionais e nutricionais; um aumento de 39,2% em mortes por doenças não transmissíveis (p. ex., câncer, doenças cardiovasculares e diabetes); e um aumento de 9,2% em mortes por causas externas (Fig. 9-1). Todas são atribuídas, em parte, ao envelhecimento da população mundial, que mudou de uma idade média de 26,1 anos para 29,5 anos. Como consequência dessas mudanças, a expectativa global de vida saudável ao nascer, uma estimativa de anos de vida livre de incapacidades, aumentou para os homens (de 54,4 anos para 58,3 anos) e para as mulheres (de 57,8 anos para 61,8 anos).

FIGURA 9-1 A modificação da carga mundial de doenças entre 1990-2010. A porcentagem estimada de anos de vida perdidos por doenças, acidentes, guerra e desastres é exibida para esse período de 20 anos.

- **A desnutrição é a principal causa mundial isolada de perda de saúde (definida como morbidade e morte prematura)**. Estima-se que cerca de um terço do total de doenças nos países em desenvolvimento deva-se, direta ou indiretamente, à nutrição geral precária ou a deficiências em nutrientes específicos que aumentam o risco de infecções.
- As **doenças cardíaca isquêmica e cerebrovascular continuam sendo as causas principais de morte nos países desenvolvidos**. Nesses países os principais fatores de risco associados à perda da vida saudável são tabagismo, hipertensão, obesidade, colesterol alto e alcoolismo.
- **Nos países em desenvolvimento, cinco das 10 principais causas de morte são doenças infecciosas**: infecções respiratórias, vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), doenças diarreicas, tuberculose e malária. Em 2010, o HIV/AIDS e infecções relacionadas, como a tuberculose, foram responsáveis por 45% da perda dos anos de vida na África subsaariana e cerca de 10% no sul da Ásia.
- **No período pós-natal, cerca de 50% das mortes de crianças abaixo dos 5 anos de idade são atribuídas a apenas três condições, todas preveníveis: pneumonia, doenças diarreicas e malária**. No entanto, graças às medidas de saúde pública, principalmente, algum progresso foi feito neste campo; no mundo todo, as mortes de crianças abaixo dos 5 anos caíram de cerca de 11,5 milhões, em 1990, para aproximadamente 7 milhões, em 2010, mesmo que o número de nascimentos tenha aumentado de forma estável durante esse período.

Doenças infecciosas emergentes também constituem um importante componente da carga mundial de doenças. Infecções emergentes são definidas como distúrbios infecciosos cuja incidência tem aumentado recentemente ou cujo aumento é esperado em um futuro próximo. Seu aparecimento pode ocorrer ao acaso, mas, frequentemente, é consequência de alguma mudança nas condições ambientais ou socioeconômicas. As categorias de doenças infecciosas emergentes são: (1) *doenças causadas pelo surgimento de novas cepas ou organismos*, como a tuberculose resistente a múltiplos medicamentos, malária resistente à cloroquina e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; (2) *doenças causadas por patógenos endêmicos em outras espécies, que "saltaram" recentemente para a população humana*, como o HIV; e (3) *doenças causadas por patógenos já presentes nas populações humanas, mas que mostraram um aumento recente na incidência*. Um exemplo dessa categoria é a dengue, a qual, devido ao aquecimento global, aparenta estar pronta para se propagar no sul dos Estados Unidos.

Efeitos das Alterações Climáticas na Saúde

Sem uma ação imediata, as mudanças climáticas vão se tornar uma causa preeminente de doenças ambientais no século XXI e além. Medições de temperatura mostram que a Terra vem se aquecendo em um ritmo acelerado durante os últimos 50 anos, e talvez em um ritmo maior do que em qualquer outro período dos últimos mil anos. Desde 1960, a temperatura média global aumentou em 0,6°C, com os maiores aumentos vistos nas regiões entre 40° e 70° do hemisfério norte. Notavelmente, 9 entre os 10 anos mais quentes nos registros meteorológicos ocorreram no século XXI. Esses aumentos na temperatura global são acompanhados pela rápida perda de gelo glacial e marítimo, levando a previsões de que as geleiras icônicas do Glacier National Park, em Montana, e do Monte Kilimanjaro, na Tanzânia, desaparecerão até o ano de 2025, e que o Oceano Ártico estará completamente sem gelo no verão, antes do ano de 2040.

Por mais que os políticos neguem, entre os cientistas há uma aceitação geral de que as mudanças no clima são, pelo menos em parte, causadas pelo homem. O principal culpado é o aumento do nível atmosférico dos gases do efeito estufa, em particular o dióxido de carbono (CO_2), que é liberado pela queima de combustíveis fósseis (Fig. 9-2*A*), como também o ozônio (um importante poluidor do ar, discutido adiante) e o metano. Esses gases, juntamente com o vapor d'água, produzem o chamado efeito estufa, ao absorverem e reemitirem a energia infravermelha irradiada pela superfície da Terra, que, de outra maneira, se perderia no espaço. O nível médio anual de CO_2 na atmosfera no fim de 2012 (391 ppm) foi o mais alto do que em qualquer momento em aproximadamente 650 mil anos, e sem mudanças no comportamento humano, espera-se que ele aumente entre 500 e 1.200 ppm até o fim deste século — níveis que nunca ocorreram em dezenas de milhões de anos. Essa elevação decorre não apenas do aumento da produção de CO_2, mas também devido ao desmatamento e à concomitante diminuição da fixação de carbono pelas plantas.

FIGURA 9-2 Alteração climática, passado e futuro. **A**, Correlação de níveis de CO_2 medidos no Observatório Mauna Loa, no Havaí, com as tendências de temperatura média global ao longo dos últimos 50 anos. A "temperatura global" em qualquer dos anos foi deduzida no Hadley Center (Reino Unido) a partir de medições feitas em mais de 3 mil estações meteorológicas localizadas em todo o mundo. **B**, Aumentos de temperatura previstos durante o século XXI. Diferentes modelagens computacionais estimam aumentos entre 2° e 5°C nas temperaturas globais até o ano de 2100. (**A**, Cortesia do Dr. Richard Aster, Department of Geophysics, Colorado State University, Fort Collins, Colorado.)

Dependendo do modelo computacional utilizado, estima- se que os níveis elevados dos gases do efeito estufa causarão um aumento da temperatura global de 2°C a 5°C até o ano de 2100 (Fig. 9-2*B*). Parte da incerteza sobre a extensão do aumento da temperatura se origina das questões sobre quanto os mecanismos de *feedback* positivo irão exacerbar os fatores que impulsionam o processo. Exemplos de tais mecanismos retroalimentadores são o aumento na absorção de calor pela superfície da Terra devido à perda da camada refletiva da neve e do gelo; aumento do vapor d'água na atmosfera devido a uma maior evaporação pelo aquecimento de oceanos, lagos e

rios; grande liberação de CO_2 e metano a partir de matéria orgânica do descongelamento da camada de terra congelada do Ártico e hidratos de metano submarinos; e a redução do sequestro de CO_2 nos oceanos, devido à redução de organismos, como as diatomáceas, que servem como depósitos de carbono. O aumento da energia térmica nos oceanos e atmosfera também irá aumentar a variabilidade e gravidade dos eventos climáticos, como inundações, secas e tempestades. Outro efeito preocupante do aumento das concentrações de CO_2 na atmosfera é a elevação da acidez dos oceanos, que prejudicará os ecossistemas marinhos e a pesca.

Os impactos das alterações climáticas na saúde dependerão de sua extensão e rapidez, da natureza e gravidade das consequências geradas e da capacidade da humanidade de mitigar os danos. Entretanto, mesmo no melhor dos cenários, acredita-se que as alterações climáticas terão um sério impacto negativo na saúde humana, pelo aumento da incidência de diversas doenças, incluindo as seguintes:

- *Doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias*, todas as quais serão agravadas pelas ondas de calor e poluição do ar.
- *Gastroenterite, cólera e outras doenças infecciosas veiculadas pela água e alimentos contaminados*, como consequência de inundações e da interrupção do fornecimento de água limpa e tratamento de esgotos, após fortes chuvas e outros desastres ambientais.
- *Doenças infecciosas transmitidas por vetores, como a dengue e a malária*, como consequência das alterações no número e na distribuição geográfica dos vetores, causadas pelo aumento da temperatura, colheitas malsucedidas e variações climáticas extremas (p. ex., os eventos cada vez mais frequentes e intensos do El Niño).
- *Desnutrição*, causada por alterações no clima local, as quais interrompem a produção das plantações. Prevê-se que tais alterações sejam mais severas em localidades tropicais, nas quais as temperaturas médias já estão próximas ou acima dos níveis de tolerância das plantações; estima-se que, em 2080, a produtividade agrícola diminuirá em 10% a 25% em alguns países em desenvolvimento, como consequência das alterações climáticas.

Além desses efeitos específicos nas doenças, estima-se também que o derretimento do gelo glacial, especialmente na Groenlândia, combinado com a expansão térmica dos oceanos aquecidos, elevará os níveis do mar a pelo menos 30,5 a 61 cm (1 a 2 pés) no ano de 2100. É muito preocupante o aumento das temperaturas próximo à camada de gelo na Antártida Ocidental, com uma elevação de 2,4°C entre 1958 e 2010, uma das maiores já vistas em qualquer lugar do planeta durante esse período. O derretimento completo da camada de gelo na Antártida Ocidental, que certamente ocorrerá nos próximos séculos, caso essa tendência continue, elevará os níveis dos oceanos em mais 5 metros — cerca de 16,5 pés. Aproximadamente 10% da população mundial — quase 600 milhões de pessoas — vive em áreas baixas, que estão sob o risco de inundação, mesmo se o nível do oceano estiver no limite inferior dessas estimativas. O deslocamento dessas pessoas interromperá suas vidas e o comércio, criando condições ideais para instabilidade política, guerra e pobreza, os "vetores" da desnutrição, doenças e morte.

Tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento sofrerão as consequências das alterações climáticas, mas a carga será mais pesada nas nações em desenvolvimento, as quais, até o momento, têm tido menos culpa no aumento dos gases do efeito estufa atuais. Entretanto, essa equação está mudando rapidamente, devido ao crescimento das economias da Índia e da China, que recentemente ultrapassaram os Estados Unidos como maiores produtoras de CO_2 do mundo. O urgente desafio é desenvolver novas fontes de energia renovável que não contribuam para a produção dos gases do efeito estufa.

Toxicidade dos Agentes Químicos e Físicos

***Toxicologia* é definida como a ciência dos venenos. Ela estuda a distribuição, os efeitos e os mecanismos de ação dos agentes tóxicos**. De maneira mais abrangente, também inclui o estudo dos efeitos dos agentes físicos, como a radiação e o calor. Cerca de 1,8 milhão de toneladas (4 bilhões de libras) de substâncias químicas tóxicas, incluindo 33 mil toneladas (72 milhões de libras) de carcinógenos conhecidos, são liberados por ano nos Estados Unidos. Das 100 mil substâncias químicas de uso comercial nos Estados Unidos, somente uma pequena proporção foi testada experimentalmente em seus efeitos na saúde. Diversas agências nos Estados Unidos estabelecem os níveis permitidos de exposição a riscos ambientais conhecidos (p. ex., o nível máximo de monóxido de carbono no ar que não seja prejudicial ou os níveis toleráveis de radiação que sejam inofensivos ou

“seguros”). Fatores como a complexa interação entre os vários poluentes e a idade, predisposição genética e as diferentes sensibilidades teciduais de indivíduos expostos criam amplas variações na sensibilidade individual aos agentes tóxicos, limitando o valor de “níveis seguros” rígidos estabelecidos para toda a população. No entanto, tais limites são úteis para estudos comparativos dos efeitos de agentes nocivos entre populações específicas e para estimar o risco de doença nos indivíduos muito expostos.

Agora consideraremos alguns princípios básicos referentes aos efeitos das substâncias químicas e dos agentes tóxicos.

- A *definição de veneno* não é simples. Basicamente é um conceito quantitativo estritamente dependente da *dose*. A citação de Paracelso (N.R.C.: alcunha de um famoso alquimista e médico suíço) no século XVI, que diz “todas as substâncias são venenos; a dose correta diferencia o veneno de um remédio”, ainda é mais válida atualmente, dada a proliferação das drogas farmacêuticas com potenciais efeitos nocivos.
- *Xenobióticos* são substâncias químicas exógenas no ambiente (N.R.C.: não naturais, criadas pelo homem) presentes no ar, água, alimentos e solo, que podem ser absorvidas pelo corpo pela inalação, ingestão ou contato com a pele (Fig. 9-3).

FIGURA 9-3 Exposição humana a poluentes. Poluentes no ar, água e solo são absorvidos pelos pulmões, trato gastrointestinal e pele. No corpo, eles podem agir no local de absorção, mas são geralmente transportados através da corrente sanguínea para vários órgãos, onde são armazenados ou metabolizados. Xenobióticos são metabolizados a compostos hidrossolúveis que são excretados, ou a metabólitos tóxicos, um processo conhecido como ativação.

- As substâncias químicas são excretadas na urina ou nas fezes; eliminadas no ar expirado; ou podem se acumular nos ossos, tecido adiposo, cérebro ou outros tecidos.[1]
- As substâncias químicas atuam no local de entrada no corpo ou em outros locais, após serem transportadas pela corrente sanguínea.[2]
- *A maioria dos solventes e fármacos é lipofílica*, o que facilita o seu transporte no sangue pelas lipoproteínas e sua penetração através da membrana plasmática das células.

- A maioria dos solventes, fármacos e xenobióticos é metabolizada para formar produtos hidrossolúveis inativos *(destoxificação)* ou *é ativada para formar metabólitos tóxicos*. As reações que metabolizam xenobióticos em produtos não tóxicos, ou que ativam xenobióticos para gerar componentes tóxicos (Figs. 9-3 e 9-4), ocorrem em duas fases. Nas reações de *fase I*, as substâncias químicas sofrem hidrólise, oxidação ou redução. Os produtos das reações de fase I frequentemente são metabolizados em componentes hidrossolúveis através das reações de *fase II*, que incluem glicuronização, sulfatação, metilação e conjugação com glutationa. Os componentes hidrossolúveis são prontamente excretados. As enzimas que catalisam a biotransformação dos xenobióticos e dos fármacos são conhecidas com *enzimas metabolizadoras de fármacos*.

Xenobióticos
Reações da fase I:
Hidrólise
Redução
Oxidação
Metabólito primário
Reações da fase II:
Glicuronização
Sulfatação
Metilação
Conjugação
Metabólito secundário
Eliminação na urina, bile ou fezes
A
Xenobióticos
Metabólito não tóxico
Metabólito reativo
Efeitos sobre a moléculas celulares (enzimas, receptores, membranas, DNA)
Reparo molecular ou celular
Toxicidade (efeitos em curto e longo prazo)
B

FIGURA 9-4 Metabolismo de xenobióticos. **A,** Xenobióticos podem ser metabolizados a metabólitos não tóxicos e eliminados do corpo (detoxificação). **B,** O metabolismo de xenobióticos também pode resultar na formação de um metabólito reativo que é tóxico para componentes celulares. Se o reparo não for efetivo, efeitos tóxicos em longo e curto prazo podem ocorrer. (Baseado em Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3rd ed. Hoboken, NJ, Wiley, 2004.)

- O catalisador mais importante das reações de fase I é o *sistema enzimático do citocromo P-450* (*abreviado como CYP*), localizado primeiramente no retículo endoplasmático do fígado, mas também presente na pele, pulmões, na mucosa gastrointestinal e em outros órgãos. Os CYPs são uma grande família de enzimas contendo heme, cada uma com especificidade preferencial por determinados substratos. **O sistema P-450 catalisa reações que ou destoxificam xenobióticos ou, menos comumente, convertem xenobióticos em compostos ativos que causam lesão celular**. Ambos os tipos de reações podem produzir, como subproduto, *espécies reativas de oxigênio* (EROs), que podem causar dano celular (Cap. 2). Exemplos da ativação metabólica das substâncias químicas através de CYP são a produção do tóxico triclorometil, um radical livre do tetracloreto de carbono, no fígado e a geração de metabólito que se liga ao DNA a partir do benzo[*a*]pireno, um carcinógeno presente na fumaça do cigarro. Os CYPs participam do metabolismo em um grande número de agentes terapêuticos comuns, como acetaminofeno, barbituratos, warfarin e anticonvulsivantes, além do metabolismo do álcool (ver adiante).

Há uma grande variação na atividade dos CYP entre indivíduos. A variação pode ser uma consequência dos polimorfismos genéticos em CYPs específicos, porém, mais comumente, deve-se à exposição a fármacos ou substâncias químicas que estimulam ou reduzem a atividade dos CYPs. São indutores conhecidos dos CYPs

substâncias químicas ambientais, fármacos, fumo, álcool e hormônios. Em contrapartida, jejum ou inanição podem reduzir a atividade dos CYPs.

Os indutores do CYP agem ligando-se a receptores nucleares, que então se heterodimerizam com o receptor do retinoide X (RXR) para formar um complexo de ativação transcricional que se associa com elementos promotores localizados na região da extremidade 5′ dos genes CYP. Os receptores nucleares que participam nas reações indutoras de CYP incluem o receptor de aril-hidrocarboneto, os receptores ativados por proliferadores de peroxissomo *(PPAR, do inglês, peroxisome proliferator-activated receptors)*, e dois receptores nucleares órfãos, receptor constitutivo do androstano (CAR) e receptor pregnano X (PXR).

Essa breve visão geral dos mecanismos de toxicidade fornece uma base para a discussão das doenças ambientais apresentadas neste capítulo.

Poluição Ambiental

Poluição do Ar

A poluição do ar é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, especialmente entre indivíduos sob risco com doenças pulmonares ou cardíacas preexistentes. O ar é essencial para a vida, mas também pode carrear muitas causas potenciais de doença. Microrganismos transmitidos pelo ar têm sido, há muito tempo, uma das principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento. Mais disseminadas ainda são as substâncias químicas e as partículas poluentes carreadas pelo ar, especialmente nas nações industrializadas. Aqui, consideraremos esses riscos no ar de ambientes abertos (ar ambiente) e fechados.

Poluição do Ar Ambiente

O ar ambiente nas nações industrializadas é contaminado com uma desagradável mistura de gases e partículas poluentes, mais intensa nas cidades e nas proximidades das indústrias pesadas. Nos Estados Unidos, a Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental) monitora e estabelece limites máximos admissíveis para seis poluentes: dióxido de enxofre, monóxido de carbono, ozônio, dióxido de nitrogênio, chumbo e material particulado. Coletivamente, esses agentes produzem o tão conhecido *smog* (do inglês *smoke and fog*, fumaça e nevoeiro) que ocasionalmente sufoca as grandes cidades como Pequim, Los Angeles, Houston, Cairo, Nova Déli, Cidade do México e São Paulo. Pode parecer que a poluição do ar ambiente é um fenômeno moderno, mas esse não é caso. John Evelyn escreveu, em 1661, que os habitantes de Londres sofriam de "Catharrs, Phthisicks and Consumptions" (bronquite, pneumonia e tuberculose) e respiravam "nada além de uma névoa espessa e impura, acompanhada de um vapor fuliginoso e imundo, que os torna obnóxios por mil inconvenientes, corrompendo os pulmões e desordenando todo o *habitat* de seus corpos". A primeira lei de controle ambiental, proclamada pelo Rei Eduardo I, em 1306, foi direta em sua simplicidade: "quem for considerado culpado por queimar carvão será condenado a perder a cabeça." O que mudou nos tempos modernos é a natureza e a origem dos poluentes da atmosfera e os tipos de regulamentos que controlam a emissão destes poluentes.

Embora os pulmões suportem o impacto das consequências adversas, os poluentes do ar ambiente podem afetar muitos sistemas orgânicos. Exceto por alguns comentários sobre o fumo, as doenças de pulmão causadas por poluentes são discutidas no Capítulo 15. Os principais efeitos dos poluentes do ar ambiente na saúde estão descritos na Tabela 9-1. O ozônio, o dióxido de enxofre, o material particulado e o monóxido de carbono são discutidos aqui.

Tabela 9-1

Efeitos dos Poluentes do Ar Ambiente na Saúde

Poluente	Populações em Risco	Efeitos
Ozônio	Adultos e crianças saudáveis	Redução da função pulmonar Aumento da reatividade das vias aéreas Inflamação pulmonar
	Atletas, profissionais que trabalham ao ar livre	Redução na capacidade para exercícios
	Asmáticos	Aumento das hospitalizações
Dióxido de nitrogênio	Adultos saudáveis	Aumento da reatividade das vias aéreas
	Asmáticos	Redução da função pulmonar
	Crianças	Aumento de infecções respiratórias
Dióxido de enxofre	Adultos saudáveis	Aumento de sintomas respiratórios
	Indivíduos com doença pulmonar crônica	Aumento na mortalidade
	Asmáticos	Aumento das hospitalizações Redução da função pulmonar
Aerossóis ácidos	Adultos saudáveis	Alteração da limpeza mucociliar
	Crianças	Aumento de infecções respiratórias
	Asmáticos	Redução da função pulmonar Aumento das hospitalizações
Particulados	Crianças	Aumento de infecções respiratórias
	Indivíduos com doença pulmonar ou cardíaca crônica	Redução da função pulmonar
	Asmáticos	Excesso de mortalidade Aumento das crises

Dados de Bascom R, et al: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:477, 1996.

O *ozônio* (O_3) é produzido pela interação da radiação ultravioleta (UV) e oxigênio (O_2) na estratosfera, e naturalmente se acumula na chamada camada de ozônio, de 10 a 30 milhas (16 a 48 km) acima da superfície da terra. Essa camada protege a vida na Terra através da absorção das mais perigosas radiações de UV emitidas pelo sol. Durante os últimos 35 anos, a camada de ozônio estratosférica diminuiu tanto na espessura quanto em extensão devido ao amplo uso de gases de clorofluorcarbonos em ares-condicionados, refrigeradores e como propelente para aerossóis. Quando soltos na atmosfera, esses gases sobem até a estratosfera e participam de reações químicas que destroem o ozônio. Devido à prevalência de correntes de ar na estratosfera, a depleção resultante tem sido mais pronunciada sobre as regiões polares, em particular sobre a Antártida, durante os meses do inverno. O reconhecimento do problema levou, em 1987, à criação do Protocolo de Montreal, que é uma série de acordos internacionais que atualmente clamam pela eliminação progressiva do uso do clorofluorcarbono até 2020. A diminuição do uso do clorofluorcarbono nos últimos 25 anos vem reduzindo anualmente o tamanho do “buraco” na camada de ozônio sobre a Antártica, sugerindo que esse desafio ambiental global está sendo resolvido com sucesso.

Em contraste com o ozônio “bom” da estratosfera, o ozônio que se acumula na baixa atmosfera *(ozônio ao nível do solo)* é um dos poluentes atmosféricos mais prejudiciais. O ozônio ao nível do solo é um gás formado pela reação de óxidos de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis na presença da luz solar. Esses produtos químicos são liberados pelas emissões industriais e pelo escapamento dos veículos automotores. A toxicidade por ozônio é, em grande parte, mediada pela produção de radicais livres, que lesam as células epiteliais do trato respiratório e os pneumócitos tipo I, causando a liberação de mediadores inflamatórios. Indivíduos saudáveis expostos ao ozônio apresentam inflamação do trato respiratório superior e sintomas leves (redução da função pulmonar e desconforto torácico), mas a exposição é muito mais perigosa para indivíduos com asma ou enfisema.

Mesmo baixos níveis de ozônio podem ser prejudiciais à função pulmonar de indivíduos normais, quando misturados com outros poluentes atmosféricos. Infelizmente, os poluentes do ar ambiente frequentemente se misturam para criar uma verdadeira “infusão de bruxas” de ozônio e outros agentes como *dióxido de enxofre* e particulados. O dióxido de enxofre é produzido por usinas elétricas que queimam carvão e petróleo, pela fundição do cobre e como um subproduto das fábricas de papel. Ao ser liberado na atmosfera, pode ser convertido em ácido sulfúrico e trióxido sulfúrico, o que causa uma sensação de queimação no nariz e na garganta, dificuldade de respirar, e crises de asma em indivíduos suscetíveis.

Material particulado (conhecido como “fuligem”) é uma causa particularmente importante de morbidade e mortalidade relacionadas à inflamação pulmonar e efeitos cardiovasculares secundários. Com base em estudos em grandes cidades dos Estados Unidos, é estimado que haja um aumento de 0,5% na

mortalidade diária geral para cada aumento de 10 mg/m^3 em partículas de 10 μm no ar ambiente, principalmente devido a exacerbações de doenças pulmonares e cardíacas. Os particulados são emitidos pelas usinas elétricas que queimam carvão e petróleo, pelas indústrias que queimam esses combustíveis e pelo uso do diesel. Embora as partículas não tenham sido bem caracterizadas química ou fisicamente, *partículas finas ou ultrafinas, abaixo de 10 μm de diâmetro*, são as mais perigosas. Elas são inaladas e prontamente atingem os alvéolos, onde são fagocitadas por macrófagos e neutrófilos, que respondem liberando diversos mediadores inflamatórios. Em contrapartida, partículas maiores que 10 μm de diâmetro têm consequências menos graves, pois são geralmente removidas pelo nariz, ou ficam presas sobre o epitélio mucociliar das vias aéreas.

O monóxido de carbono é um asfixiante sistêmico que é causa importante de mortes acidentais e suicídios. O monóxido de carbono (CO) é um gás não irritante, incolor, insípido e inodoro, produzido durante qualquer processo que resulte em oxidação incompleta de hidrocarbonetos. Do ponto de vista da saúde humana, a fonte ambiental mais importante de CO é a queima de materiais carbonáceos, como ocorre nos motores de automóveis, fornos e cigarros. O CO possui vida curta na atmosfera, sendo rapidamente oxidado em dióxido de carbono (CO_2); dessa forma, níveis elevados no ar ambiente são transitórios e ocorrem apenas quando há proximidade da fonte de CO. O envenenamento crônico pode ocorrer em indivíduos que trabalham em ambientes como túneis, garagens subterrâneas e em cabines de pedágios de rodovias com alta exposição à fumaça de automóveis. A toxicidade aguda é bastante preocupante. Em uma garagem pequena e fechada, a exaustão média de um carro ligado pode produzir CO suficiente para induzir coma ou morte dentro de 5 minutos, e as concentrações de CO também podem aumentar rapidamente para níveis tóxicos com o uso impróprio de geradores movidos a gasolina (p. ex., durante quedas de energia) ou após incêndios em minas. O CO mata, em parte, induzindo depressão do sistema nervoso central (SNC), que surge tão insidiosamente, que as vítimas geralmente não se dão conta da situação de perigo. A hemoglobina possui uma afinidade 200 vezes maior pelo CO do que pelo oxigênio e a carboxiemoglobina resultante não pode transportar o O_2. Hipoxia sistêmica se desenvolve quando a hemoglobina está saturada com 20% a 30% de CO; inconsciência e morte geralmente ocorrem com 60% a 70% de saturação.

Morfologia

Há **envenenamento crônico por CO** porque a carboxiemoglobina, uma vez formada, é extremamente estável. Na exposição persistente ao CO, mesmo com níveis baixos, a carboxiemoglobina pode aumentar no sangue a níveis com risco de morte. A lenta hipoxia desenvolvida pode insidiosamente suscitar alterações isquêmicas difusas no sistema nervoso central; essas são mais evidentes nos gânglios da base e no núcleo lenticular. Com a interrupção da exposição ao CO, o paciente geralmente se recupera, mas poderá haver sequelas neurológicas permanentes, tais como prejuízos de memória, visão, audição e fala. O diagnóstico é feito medindo-se os níveis de carboxiemoglobina no sangue.

Envenenamento agudo por CO geralmente é consequência de uma exposição acidental ou tentativa de suicídio. Em indivíduos de pele clara, **o envenenamento agudo é marcado por uma característica cor vermelho-cereja generalizada da pele e das mucosas**, que resulta de altos níveis de carboxiemoglobina. Esse efeito do CO na coloração pode resultar em falha de reconhecimento do estado de privação de oxigênio da vítima (e, curiosamente, é utilizado pela indústria de carnes nos Estados Unidos para manter a carne com aparência fresca — *caveat emptor*![3]). Caso ocorra morte rapidamente, as alterações morfológicas podem estar ausentes; com a sobrevivência por algum tempo, o cérebro fica levemente edematoso, com hemorragias puntiformes e alterações neuronais induzidas pela hipoxia. As alterações morfológicas são inespecíficas e derivam da hipoxia sistêmica.

[3]*Nota da Revisão Científica:* A expressão latina *caveat emptor* refere-se, no Direito, ao cuidado que o comprador deve ter ao avaliar o bem que está adquirindo. Literalmente significa "tome cuidado, comprador". Corresponde ao risco inerente àquela compra, que cabe ao comprador.

Poluição do Ar em Ambientes Fechados

Com o crescente hábito de nos "fecharmos" dentro de casa, excluindo o meio ambiente, a possibilidade de poluição do ar nos ambientes fechados aumenta. O poluente mais comum é a *fumaça do tabaco* (ver adiante), mas agressores adicionais são o CO, o dióxido de nitrogênio (ambos já mencionados como poluentes do ar ambiente), e asbesto (Cap. 15). Substâncias voláteis contendo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos a partir de óleos de cozinha e do carvão queimado são poluentes de ambientes fechados importantes em algumas regiões da China. Somente poucos comentários sobre outros agentes são feitos aqui.

- A *fumaça da madeira*, que contém diversos óxidos de nitrogênio e particulados de carbono, é um irritante que predispõe a infecções pulmonares e que contém hidrocarbonetos policíclicos, os quais são importantes carcinógenos.
- Os *bioaerossóis* variam de agentes microbiológicos capazes de causar doenças infecciosas, como a doença dos Legionários, pneumonia viral e resfriado comum, até alérgenos menos ameaçadores, mas não menos incômodos, derivados de pelos de animais de estimação, ácaros da poeira, fungos e mofos responsáveis por rinite, irritação nos olhos e asma.
- O *radônio*, um gás radioativo derivado do urânio amplamente presente no solo e nas residências, pode causar câncer de pulmão em mineradores de urânio. Entretanto, exposições crônicas de nível baixo em residências não parecem aumentar o risco de câncer de pulmão, pelo menos para os não fumantes.
- A exposição ao *formaldeído*, utilizado na fabricação de materiais de construção (p. ex., armários, mobília, adesivos) pode ser um problema de saúde para refugiados de desastres ambientais que vivem em reboques com pouca ventilação. Em concentrações de 0,1 ppm ou mais, ele causa dificuldade de respirar, sensação de queimação nos olhos e garganta e pode desencadear crises asmáticas. O formaldeído é classificado como carcinógeno para seres humanos e animais.
- A chamada *síndrome dos edifícios doentes* permanece um problema difícil de resolver; ela pode ser uma consequência da exposição a um ou mais poluentes internos, possivelmente devido à ventilação precária.

Conceitos-chave

Doenças Ambientais e Poluição Ambiental

- As doenças ambientais são condições causadas pela exposição a agentes químicos ou físicos no meio ambiente, no local de trabalho e no ambiente pessoal.
- Substâncias químicas exógenas conhecidas como *xenobióticos* entram no corpo através da inalação, ingestão e contato com a pele e podem ser eliminadas ou acumuladas no tecido adiposo, osso, cérebro e outros tecidos.
- Xenobióticos podem ser convertidos em produtos não tóxicos ou ativados para gerar compostos tóxicos através de um processo de reação em duas fases, que envolve o sistema do citocromo P-450.
- Os mais comuns e importantes poluentes do ar são o ozônio (o qual, combinado com óxidos e matéria particulada, forma o *smog*), o dióxido de enxofre, aerossóis ácidos e partículas com menos de 10 μm de diâmetro.
- O envenenamento por monóxido de carbono é uma importante causa de morte por acidentes e suicídio; ele se liga à hemoglobina com alta afinidade, levando à asfixia sistêmica associada à depressão do sistema nervoso central (SNC).
- Uma variedade de poluentes, incluindo fumaças, bioaerossóis, radônio e formaldeído, pode acumular-se no ar de ambientes fechados e causar doenças.

Metais como Poluentes Ambientais

Chumbo, mercúrio, arsênico e cádmio são os metais pesados mais comumente associados a efeitos nocivos em seres humanos.

Chumbo

O chumbo é um metal prontamente absorvido que se liga a grupos sulfidrila de proteínas e interfere no metabolismo do cálcio, efeitos que resultam em toxicidade hematológica, esquelética, neurológica,

gastrointestinal e renal. A exposição ao chumbo pode ocorrer através da contaminação do ar, alimentos e água. Na maior parte do século XX, as principais fontes de chumbo no meio ambiente foram as tintas para casa contendo chumbo e a gasolina. Embora tenham sido estabelecidos limites para a quantidade de chumbo nas tintas residenciais e o uso da gasolina com chumbo em veículos de rodagem tenha sido banido dos Estados Unidos em 1996, a contaminação por chumbo permanece um importante risco à saúde, em particular para crianças. A ampla chamada para troca (*recall*) de brinquedos contendo chumbo, em 2007, alertou o público em geral dos perigos da exposição ao chumbo. Existem diversas fontes de chumbo no meio ambiente, como mineração, fundição, baterias e tintas em *spray*, os quais constituem riscos ocupacionais. Entretanto, a *descamação das tintas contendo chumbo* de casas antigas e a contaminação do solo representam os principais riscos aos jovens. Durante os últimos 30 anos, o nível médio de chumbo no sangue de crianças em idade pré-escolar nos Estados Unidos diminuiu de 15 μg/dL, para o nível atual de menos de 2 μg/dL, graças às medidas de saúde pública. No entanto, os níveis de chumbo no sangue de crianças vivendo em casas antigas contendo tinta à base de chumbo ou poeira contaminada com chumbo, frequentemente excedem 5 μg/dL, nível o qual o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda que sejam feitas medições posteriores para limitar mais exposição. Apesar de o tratamento para envenenamento por chumbo em crianças ser, atualmente, feito apenas quando os níveis de chumbo no sangue são ≥ 45 μg/dL, acredita-se que o *envenenamento subclínico por chumbo* ocorra em crianças com níveis consideravelmente abaixo dessa marca. As consequências do envenenamento por baixos níveis de chumbo incluem *deficits* leves na capacidade intelectual, problemas comportamentais como hiperatividade e deficientes habilidades organizacionais. O envenenamento por chumbo, embora seja menos comum em adultos, ocorre principalmente como um risco ocupacional em trabalhadores envolvidos na fabricação de baterias, corantes, radiadores de carro e latas. As principais características clínicas do envenenamento por chumbo em crianças e adultos são mostradas nas Figuras 9-5 e 9-6.

μg/mL

150 ← Morte

100 ← Encefalopatia

← Nefropatia

← Anemia clinicamente evidente

← Cólica

50

40 ← Diminuição da síntese de hemoglobina

30

20 ← Diminuição da velocidade de condução nervosa

← Aumento do nível de protoporfirina hemática

← Metabolismo da vitamina D alterado

← Homeostase do cálcio alterada

10 ← Toxicidade no desenvolvimento

Redução no nível do QI

Redução da audição

Diminuição de crescimento

Prejuízo na função dos nervos periféricos

Efeitos no feto por transferência transplacentária

0

Pb^{2+}

FIGURA 9-5 Efeitos do envenenamento por chumbo relacionado aos níveis sanguíneos, em crianças. (Modificada de Bellinger DC, Bellinger AM: Childhood lead poisoning: the tortuous path from science to policy. J Clin Invest 116:853; 2006.)

CÉREBRO
Adulto: Cefaleia, perda de memória
Criança: Encefalopatia, deterioração mental

GENGIVA
Linha de chumbo

SANGUE
Anemia, pontilhado basófilo nas hemácias

NERVOS PERIFÉRICOS
Adulto: desmielinização

RINS
Doença tubulointersticial crônica

TRATO GASTROINTESTINAL
Dor abdominal

OSSOS
Criança: depósitos radiodensos nas epífises

FONTES

OCUPACIONAIS
Pintura com *spray*
Trabalho de fundição
Mineração e extração de chumbo
Fabricação de baterias

NÃO OCUPACIONAIS
Fornecimento de água
Pó e lascas de tinta
Escapamento automotivo
Solo urbano

FIGURA 9-6 Características patológicas do envenenamento por chumbo em adultos.

A maioria do chumbo absorvido (80% a 85%) é incorporada nos ossos e nos dentes em desenvolvimento, onde compete com o cálcio; a meia-vida nos ossos é de 20 a 30 anos. Altos níveis de chumbo causam *distúrbios no SNC* em adultos e crianças, mas as *neuropatias periféricas* predominam nos adultos. Crianças absorvem mais de 50% do chumbo ingerido (se comparado com ≤ 15% em adultos); quanto maior a absorção intestinal e quanto mais permeável a barreira hematoencefálica da criança, maior a suscetibilidade à lesão cerebral. Os efeitos neurotóxicos do chumbo são atribuídos à inibição de neurotransmissores causada pela interrupção da homeostase do cálcio. Outros efeitos da exposição ao chumbo incluem os seguintes:

- O chumbo interfere com a remodelação normal da cartilagem e das trabéculas ósseas primárias nas epífises da crianças. Isso causa um aumento na densidade óssea detectada como “linhas de chumbo” radiodensas (Fig. 9-7; outro tipo de linha de chumbo aparece nas gengivas, como resultado da hiperpigmentação).

FIGURA 9-7 Envenenamento por chumbo. Remodelamento prejudicado da cartilagem calcificada nas epífises (*setas*) do punho causou um aumento acentuado em sua radiodensidade, de modo que elas estão tão radiopacas quanto o osso cortical. (Cortesia do Dr. G. W. Dietz, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

- O chumbo inibe a consolidação das fraturas através do aumento da condrogênese e do retardo na mineralização da cartilagem.
- O chumbo inibe a atividade de duas enzimas envolvidas na síntese do heme, ácido δ-aminolevuliníco desidratase e ferroquelatase. A ferroquelatase catalisa a incorporação do ferro dentro da protoporfirina, e a sua inibição causa um aumento nos níveis de protoporfirina. A deficiência de heme resultante causa diversas anormalidades, mas a mais óbvia é a *anemia hipocrômica microcítica*, consequente à supressão da síntese da hemoglobina.

O diagnóstico do envenenamento por chumbo requer atenção constante à sua prevalência. Em crianças, ela deve ser suspeitada quando surgem alterações neurológicas e comportamentais ou uma anemia microcítica inexplicável. O diagnóstico definitivo requer a detecção de níveis elevados de chumbo e protoporfirina livre (ou ligada ao zinco) nas hemácias.

Morfologia

Os principais alvos anatômicos da toxicidade por chumbo são a medula óssea e o sangue, o sistema nervoso, o trato gastrointestinal e os rins (Fig. 9-6).

Alterações no sangue e na medula óssea ocorrem mais cedo e são características. A inibição do ferroquelatase pelo chumbo pode resultar no aparecimento de alguns **sideroblastos em anel**, precursores de hemácias com excesso de ferro nas mitocôndrias, que são detectados através da coloração do azul da Prússia. No

sangue periférico, o defeito na síntese da hemoglobina aparece como **anemia hipocrômica microcítica**, frequentemente acompanhada por **hemólise** discreta. Ainda mais típico é um **pontilhado basofílico nas hemácias**.

A lesão cerebral tende a ocorrer em crianças

Pode ser muito sutil, produzindo uma disfunção leve, ou pode ser maciça e letal. Em crianças jovens, deficiências sensoriais, motoras, intelectuais e psicológicas já foram descritas, incluindo QI reduzido, deficiências de aprendizagem, desenvolvimento psicomotor retardado, cegueira e, em casos mais graves, psicoses, convulsões e coma (Fig. 9-5). A toxicidade pelo chumbo na gestante prejudica o desenvolvimento cerebral do concepto. As alterações anatômicas subjacentes aos *deficits* funcionais mais sutis são mal definidas, mas acredita-se que alguns dos *deficits* possam ser permanentes. No extremo mais grave do espectro de alterações estão intenso edema cerebral, desmielinação da substância branca cerebral e cerebelar, e necrose dos neurônios corticais acompanhada por proliferação astrocítica difusa. Em adultos, o SNC é menos frequentemente afetado, mas habitualmente aparece uma **neuropatia periférica desmielinizante**, envolvendo tipicamente os nervos motores dos músculos mais comumente utilizados. Dessa forma, os músculos extensores do punho e dos dedos geralmente são os primeiros a serem afetados (provocando queda do punho), seguidos por paralisia dos músculos peroneais (causando queda do pé).

O **trato gastrointestinal** também é uma fonte importante de manifestações clínicas. A "cólica saturnina"[4] é caracterizada por uma dor abdominal muito intensa e mal localizada.

Os **rins** desenvolvem uma lesão tubular proximal associada a inclusões intranucleares que consistem em agregados de proteínas. Dano renal crônico eventualmente leva à fibrose intersticial e possivelmente à insuficiência renal. A redução na excreção do ácido úrico pode levar à gota ("gota saturnina").

---

[4]*Nota da Revisão Científica:* A intoxicação pelo chumbo é denominada também *saturnismo*, devido à relação entre o chumbo e o deus romano Saturno (ou Cronus, na mitologia grega) feita pelos antigos alquimistas. Outro termo utilizado é *plumbismo*, de seu nome latino, *plumbum*).

Mercúrio

Como o chumbo, o mercúrio se liga a grupos sulfidrila de certas proteínas com grande afinidade, resultando em danos no SNC e nos rins. O mercúrio foi usado durante a história como, por exemplo, corante nas pinturas das cavernas, cosmético, remédio para sífilis e componente de diuréticos. Os alquimistas tentaram (sem muito sucesso) produzir ouro a partir do mercúrio. O envenenamento através da inalação dos vapores de mercúrio foi há muito reconhecido e é associado a tremor, gengivite e comportamento bizarro, como é exibido pelo Chapeleiro Louco em *Alice no País das Maravilhas*. Há três formas de mercúrio: o mercúrio metálico (também conhecido como mercúrio elementar), compostos de mercúrio inorgânico (principalmente o cloreto mercúrico) e o mercúrio orgânico (principalmente o metil mercúrio). Atualmente, as principais fontes de exposição ao mercúrio são os peixes contaminados (metil mercúrio) e os vapores de mercúrio liberados pelo mercúrio metálico em amálgamas dentários, um possível risco ocupacional para profissionais da área odontológica. Em algumas áreas do mundo, o mercúrio utilizado no garimpo do ouro contaminou rios e córregos.

O mercúrio inorgânico proveniente da desgaseificação natural da crosta terrestre ou da contaminação industrial é convertido em compostos orgânicos, como o metil mercúrio, pelas bactérias. O metil mercúrio entra na cadeia alimentar, e em peixes carnívoros, como o peixe-espada, o tubarão e o peixe azul, ele pode se concentrar em níveis um milhão de vezes maior do que na água ao seu redor. Desastres causados pelo consumo de peixes contaminados pela liberação do metil mercúrio de origem industrial na Baía Minamata e no Rio Agano, no Japão, resultaram em extensas mortalidade e morbidade. A exposição aguda através do consumo de pão feito do grão tratado com um fungicida contendo metil mercúrio, no Iraque, em 1971, resultou em centenas de mortes e milhares de hospitalizações. Os transtornos médicos associados ao episódio de Minamata tornaram-se conhecidos como a *doença de Minamata* e incluem paralisia cerebral, surdez, cegueira, retardo mental e graves defeitos no SNC em crianças expostas intraútero. Por razões desconhecidas, *o cérebro em desenvolvimento é extremamente sensível ao metil mercúrio*. A lipossolubilidade do metil mercúrio e do mercúrio metálico facilita o seu acúmulo no

cérebro, prejudicando as funções neuromotoras, cognitivas e comportamentais. A glutationa intracelular, atuando como doadora de sulfidrila, é o principal mecanismo de proteção contra os danos induzidos pelo mercúrio no SNC e nos rins.

O mercúrio continua sendo liberado no meio ambiente por usinas elétricas e outras fontes industriais, e existem sérias preocupações acerca dos efeitos da exposição crônica a baixos níveis de metil mercúrio no fornecimento de alimentos. Para proteger-se contra eventuais danos cerebrais fetais, o CDC recomenda que as gestantes evitem o consumo de peixes que podem conter altos níveis de mercúrio.

Arsênico

Os sais de arsênico interferem em diversos momentos do metabolismo celular, resultando em efeitos tóxicos que são mais proeminentes no trato gastrointestinal, sistema nervoso, pele e coração. O arsênico foi o veneno de escolha na Itália Renascentista, com membros das famílias Bórgia e Médici sendo profissionais altamente qualificados da arte de seu uso. Em função de ser utilizado como arma em assassinatos entre as famílias reais, o arsênico foi chamado de "o veneno dos reis e o rei dos venenos". O envenenamento deliberado por arsênico é extremamente raro atualmente, mas a exposição ao arsênico é um problema da saúde importante em diversas áreas do mundo. O arsênico é naturalmente encontrado em solos e na água e é utilizado em produtos como conservantes de madeira, herbicidas e outros produtos agrícolas. Pode ser liberado no meio ambiente por minas e indústrias de fundição. O arsênico está presente nas medicinas tradicionais chinesa e indiana, e o trióxido de arsênico é utilizado no tratamento de escolha da leucemia promielocítica aguda (Cap. 7). Grandes concentrações de arsênico inorgânico estão presentes nas águas subterrâneas em países como Bangladesh, Chile e China. Entre 35 e 77 milhões de indivíduos em Bangladesh bebem água contaminada com arsênico, constituindo um dos maiores riscos de câncer ambiental já encontrado.

As formas mais tóxicas de arsênico são os compostos trivalentes de trióxido de arsênico, arsenito de sódio, e tricloreto de arsênico. Caso seja ingerido em grande quantidade, o arsênico causa *toxicidade aguda nos sistemas gastrointestinal, cardiovascular e SNC*, que, com frequência, é fatal. Esses efeitos podem ser atribuídos, em parte, à interferência com a fosforilação oxidativa mitocondrial, já que o arsênico trivalente pode substituir os fosfatos no trifosfato de adenosina. No entanto, o arsênico também possui efeitos pleiotrópicos nas atividades de diversas outras enzimas e canais iônicos, e esses também podem contribuir para os seus efeitos tóxicos.

- Os *efeitos neurológicos* geralmente ocorrem de 2 a 8 semanas após a exposição e consistem em neuropatia sensorimotora que causa parestesias, dormência e dor.
- A exposição crônica ao arsênico causa *alterações na pele*, consistindo em hiperpigmentação e hiperceratose.
- A consequência mais séria da exposição crônica é o *risco elevado de desenvolvimento de cânceres*, especialmente de pulmão, bexiga e pele. Tumores de pele induzidos pelo arsênico diferem dos induzidos pela luz solar; geralmente eles são múltiplos e aparecem nas palmas e plantas. Os mecanismos da carcinogênese por arsênico na pele e no pulmão não foram esclarecidos, mas devem envolver defeitos nos mecanismos de reparo por excisão de nucleotídeo, que protege o DNA contra danos.
- Finalmente, também há evidências de que a exposição crônica ao arsênico ao beber água pode causar outras doenças respiratórias além do câncer.

Cádmio

O cádmio é preferencialmente tóxico para os rins e pulmões através de mecanismos incertos que devem envolver a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio. Em contraste com outros metais discutidos nesta seção, a toxicidade pelo cádmio é um problema relativamente moderno. Ele é um poluente ocupacional e ambiental gerado pela mineração, galvanoplastia e produção de baterias de níquel-cádmio, que geralmente são descartadas como lixo doméstico. O cádmio pode contaminar o solo e as plantas diretamente ou através de fertilizantes e água de irrigação. Os alimentos são a fonte mais importante de exposição ao cádmio para a população em geral. Seus efeitos tóxicos precisam de sua captação pelas células através de transportadores como o ZIP8, os quais normalmente servem como um transportador para zinco.

Os principais efeitos tóxicos do excesso de cádmio consistem em do*ença pulmonar obstrutiva* causada pela necrose das células epiteliais alveolares e *lesão tubular renal* que pode progredir para uma *insuficiência renal em estágio terminal*. Uma pesquisa realizada em 2008 mostrou que 5% da população dos Estados Unidos com 20

anos de idade ou mais tem níveis urinários de cádmio que podem produzir uma sutil lesão nos rins e perda de cálcio. A exposição ao cádmio também pode causar anormalidades esqueléticas associadas à perda de cálcio. A água contendo cádmio utilizada na irrigação dos campos de arroz no Japão causou uma doença em mulheres pós-menopausa conhecida por "Itai-Itai" (ai-ai), uma combinação de osteoporose e osteomalacia associada à doença renal. Por fim, a exposição ao cádmio também está associada a um risco elevado de câncer de pulmão, que tem sido observado em trabalhadores expostos ocupacionalmente e em populações residindo perto de fundições de zinco. O cádmio não é diretamente genotóxico e mais provavelmente produz dano no DNA através da geração de espécies reativas de oxigênio (Cap. 2).

Conceitos-chave

Efeitos Tóxicos dos Metais Pesados

- Chumbo, mercúrio, arsênico e cádmio são os metais pesados mais comumente associados a efeitos tóxicos em seres humanos.
- Crianças absorvem mais chumbo ingerido do que adultos; a fonte principal de exposição para crianças são tintas contendo chumbo em casas antigas.
- O excesso de chumbo causa defeitos no SNC em crianças e neuropatia periférica em adultos. Ele também interfere na remodelação da cartilagem e causa anemia ao interferir na síntese de hemoglobina.
- A fonte principal de exposição ao mercúrio é o peixe contaminado. O cérebro em desenvolvimento é extremamente sensível ao metil mercúrio, o qual se acumula no SNC.
- A exposição do feto a altos níveis de mercúrio no útero pode resultar na doença de Minamata, caracterizada por paralisia cerebral, surdez e cegueira.
- O arsênico é naturalmente encontrado em solos e águas e é um componente de alguns conservantes de madeira e herbicidas. O arsênico em excesso interfere na fosforilação oxidativa mitocondrial e na função de diversas proteínas. Ele causa efeitos tóxicos no trato gastrointestinal, SNC e sistema cardiovascular; a exposição prolongada causa lesões na pele e carcinomas.
- O cádmio encontrado em baterias de níquel cádmio e fertilizantes químicos pode contaminar o solo. O excesso de cádmio causa doença pulmonar obstrutiva e dano renal.

Riscos em Saúde Ocupacional: Exposições Industriais e Agrícolas

Mais de 10 milhões de lesões de origem ocupacional ocorrem anualmente nos Estados Unidos e aproximadamente 65 mil pessoas morrem como consequência de acidentes e doenças relacionados ao trabalho. Os acidentes de trabalho são os principais problemas de saúde ocupacional em países em desenvolvimento, enquanto as doenças relacionadas ao trabalho são mais frequentes em países industrializados. As exposições industriais a agentes tóxicos são tão variadas quanto as próprias indústrias. Elas variam de mera irritação da mucosa respiratória pelo formaldeído ou vapores de amônia, a câncer do pulmão induzido pela exposição à mineração de asbesto, arsênico ou urânio, à leucemia causada pela exposição crônica ao benzeno. Doenças humanas associadas às exposições ocupacionais estão listadas na Tabela 9-2. A seguir temos exemplos de agentes importantes que contribuem para doenças ocupacionais. A toxicidade causada pelos metais foi discutida anteriormente neste capítulo.

Tabela 9-2

Doenças Humanas Associadas a Exposições Ocupacionais

Órgão/sistema	Efeito	Substâncias Tóxicas
Sistema cardiovascular	Doença cardíaca	Monóxido de carbono, chumbo, solventes, cobalto, cádmio
Sistema respiratório	Câncer nasal	Álcool isopropílico, pó de madeira
	Câncer de pulmão	Radônio, asbesto, sílica, bis(clorometil)éter, níquel, arsênico, cromo, gás mostarda, urânio
	Doença pulmonar obstrutiva crônica	Pó de grãos, pó de carvão, cádmio
	Hipersensibilidade	Berílio, isocianatos
	Irritação	Amônia, óxidos de enxofre, formaldeído
	Fibrose	Sílica, asbesto, cobalto
Sistema nervoso	Neuropatias periféricas	Solventes, acrilamida, cloreto de metila, mercúrio, chumbo, arsênico, DDT
	Marcha atáxica	Clordano, tolueno, acrilamida, mercúrio
	Depressão do sistema nervoso central	Alcoóis, cetonas, aldeídos, solventes
	Cataratas	Radiação ultravioleta
Sistema urinário	Toxicidade renal	Mercúrio, chumbo, éteres de glicol, solventes
	Câncer de bexiga	Naftilaminas, 4-aminobifenil, benzidina, produtos de borracha
Sistema reprodutor	Infertilidade masculina	Chumbo, plastificantes de ftalato, cádmio
	Infertilidade feminina/natimorto	Chumbo, mercúrio
	Teratogênese	Mercúrio, bifenis policlorados
Sistema hematopoiético	Leucemia	Benzeno
Pele	Foliculite e dermatose acneiforme	Bifenis policlorados, dioxinas, herbicidas
	Câncer	Radiação ultravioleta
Trato gastrointestinal	Angiossarcoma hepático	Cloreto de vinil

Dados de Leigh JP, et al: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality, Arch Intern Med 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; and Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229.

- *Solventes orgânicos* são amplamente utilizados em quantidades consideráveis em todo o mundo. Alguns, como o *clorofórmio* e o *tetracloreto de carbono*, são encontrados em agentes desengordurantes e de lavagem a seco e em removedores de tinta. A exposição aguda a altos níveis de vapores desses agentes pode causar tontura e confusão, levando à depressão do SNC e até coma. Níveis mais baixos são tóxicos para o fígado e os rins. A exposição ocupacional de trabalhadores da indústria da borracha ao *benzeno* e ao *1,3-butadieno* aumenta o risco de leucemia. O benzeno é oxidado pelo CYP2E1 hepático a metabólitos tóxicos que interrompem a diferenciação das células hematopoiéticas na medula óssea, levando à aplasia da medula dose-dependente e a um aumento no risco da leucemia mieloide aguda.
- Os *hidrocarbonetos policíclicos* podem ser liberados durante a combustão dos combustíveis fósseis, especialmente quando carvão e gás são queimados a altas temperaturas (p. ex., nas siderúrgicas), e estão presentes no alcatrão e na fuligem (Pott identificou a fuligem como a causa do câncer do escroto em limpadores de chaminé, em 1775; Cap. 7). Os hidrocarbonetos policíclicos estão entre os carcinógenos mais potentes, e as exposições industriais estão relacionadas ao desenvolvimento do câncer do pulmão e da bexiga.
- Os *organoclorados* (e os compostos orgânicos halogenados em geral) são produtos lipofílicos sintéticos que resistem à degradação. Organoclorados importantes utilizados como pesticidas incluem: *DDT (diclorodifeniltricloroetano)*, Lindane®, Aldrin® e Dieldrin®. Os organoclorados não pesticidas incluem *bifenilos policlorados (PCB)* e *dioxina* (TCDD; 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina). O DDT foi banido dos Estados Unidos em 1973, porém o *p*, *p*′-DDE, um duradouro metabólito do DDT, ainda é detectável no sangue de uma minoria considerável de habitantes dos Estados Unidos. O DDT está na lista de inseticidas recomendados para uso em ambientes fechados em regiões nas quais a malária é endêmica. O PCB (outra substância banida), a dioxina e o PBDEs (éteres difenil polibromado, utilizados como retardantes de chama) também são detectáveis em grande proporção da população dos Estados Unidos. A maioria dos organoclorados interfere no equilíbrio hormonal devido à sua atividade antiestrogênica ou antiandrogênica.
- As *dioxinas* e os *PCBs* podem causar transtornos na pele, como foliculite e uma dermatose conhecida como *cloracne*, caracterizada por acne, formação de cisto, hiperpigmentação e hiperceratose, geralmente na face e atrás das orelhas. Esses tóxicos também podem causar anormalidades no fígado e no SNC. Em função de os

PCBs estimularem os CYPs, os trabalhadores expostos a essas substâncias podem demonstrar um metabolismo anormal a fármacos. Desastres ambientais no Japão e na China no final dos anos 1960, que foram causados pelo consumo de óleo de arroz contaminado por PCB durante a sua produção, envenenaram cerca de 2 mil pessoas em cada episódio. As manifestações primárias da doença (Yusho no Japão; Yu- Cheng na China) foram cloracne e hiperpigmentação da pele e unhas. Os aficionados por intrigas políticas devem se lembrar de que Viktor Yushenko, ex-presidente da Ucrânia, foi envenenado por dioxina e ficou gravemente desfigurado por isso.

- A inalação de poeiras minerais causa doenças pulmonares crônicas não neoplásicas, conhecidas como *pneumoconioses*. Esse termo também inclui doenças causadas por particulados orgânicos e inorgânicos e as doenças pulmonares não neoplásicas provocadas por fumaças e vapores químicos. As *pneumoconioses* mais comuns são causadas por exposição à *poeira de carvão* (p. ex., minerações do carvão duro), à *sílica* (p. ex., jateamento com areia, corte de pedras etc.), ao *asbesto* (p. ex., mineração, fabricação, trabalho de isolamento) e ao *berílio* (p. ex., mineração e fabricação). A exposição a esses agentes quase sempre ocorre nos locais de trabalho. Entretanto, o aumento do risco de câncer como resultado da exposição ao asbesto estende-se aos familiares dos trabalhadores do asbesto e a outros indivíduos expostos fora da área de trabalho. As pneumoconioses e suas patogenias são discutidas no Capítulo 15.
- A exposição ao *cloreto de vinil* utilizado na síntese das resinas de polivinil leva ao desenvolvimento de angiossarcoma do fígado, um tipo raro de tumor hepático.
- O *bisfenol A* (BPA) é utilizado na síntese do policarbonato usado em recipientes de água e alimentos e de resinas epóxi que revestem quase todas as garrafas e latas de comida; como resultado, a exposição ao BPA é realmente ubíqua em humanos. Há muito já é conhecido o efeito do BPA como um potencial bloqueador endócrino. Diversos estudos retrospectivos de grande porte têm relacionado os níveis urinários elevados do BPA a doenças do coração em populações adultas. Além disso, bebês que bebem em recipientes contendo BPA podem ser particularmente suscetíveis aos seus efeitos endócrinos. Em 2010, o Canadá foi o primeiro país a listar o BPA como uma substância tóxica, e as maiores marcas de mamadeiras e copos "com bico para sugar" pararam de utilizá-lo no processo de fabricação. A extensão dos riscos para a saúde humana associados ao BPA continua incerta e requer estudos posteriores.

Efeitos do Tabaco

O tabagismo é a mais prontamente evitável causa de morte nos humanos. O principal culpado é a fumaça do cigarro, mas o tabaco sem fumaça (p. ex., cheirar rapé e mascar tabaco) também é nocivo à saúde e uma causa importante de câncer oral. O uso de produtos de tabaco não cria somente riscos pessoais, mas a inalação passiva de tabaco no ambiente *(fumantes de segunda mão)* pode causar câncer de pulmão em não fumantes. Dois terços dos fumantes vivem em 10 países, liderados pela China, que conta com cerca de 30%, e a Índia, com cerca de 10%, seguidos por Indonésia, Rússia, Estados Unidos, Japão, Brasil, Bangladesh, Alemanha e Turquia. Somente nos Estados Unidos, o tabaco é responsável por mais de 400 mil mortes por ano, e um terço destas é atribuído ao câncer de pulmão. De fato, o tabaco é a principal causa exógena de câncer em humanos, incluindo 90% dos cânceres de pulmão.

De 1998 a 2007, nos Estados Unidos, a incidência do tabagismo diminuiu modestamente, mas essa tendência não continuou, e aproximadamente 20% dos adultos continuam fumando. É preocupante que o país mais populoso do mundo, a China, tenha se tornado a maior produtora e consumidora de cigarros. A China possui aproximadamente 350 milhões de fumantes, os quais, em conjunto, consomem 33% de todos os cigarros fumados no mundo. É estimado que mais de um milhão de pessoas morrem na China todo ano devido a doenças relacionadas ao tabagismo; essa taxa tem uma projeção de aumento para oito milhões de mortes por ano até 2050. Em todo o mundo, o fumo de cigarros causa mais de quatro milhões de mortes todo ano, a maioria por doenças cardiovasculares, diversos tipos de câncer e problemas respiratórios crônicos. Espera-se que esses números cresçam para oito milhões de mortes relacionadas ao tabaco em 2020, o maior aumento ocorrendo nos países em desenvolvimento. De todas as pessoas vivas hoje, estima-se que 500 milhões delas morrerão por doenças relacionadas ao tabaco.

O tabaco reduz a sobrevida total por meio dos efeitos dose-dependentes que são frequentemente expressos como maços-ano, o número médio de pacotes de cigarro fumados diariamente, multiplicado pelo número de

anos fumando. Os efeitos cumulativos do tabagismo ao longo do tempo são assustadores. Por exemplo, enquanto 75% de uma população de não fumantes está viva aos 70 anos de idade, somente cerca de 50% dos fumantes sobrevivem até essa idade (Fig. 9-8). A única boa notícia é que parar de fumar reduz consideravelmente, dentro de 5 anos, a mortalidade geral e o risco de morte por doenças cardiovasculares. A mortalidade por câncer de pulmão foi reduzida em 21% dentro de 5 anos, mas o risco aumentado persiste por 30 anos.

FIGURA 9-8 Os efeitos do tabagismo na sobrevida. O estudo comparou as taxas de morte por idade específica para fumantes de cigarros com as de indivíduos que nunca fumaram regularmente (British Doctors Study). Quando medida aos 75 anos, a diferença de sobrevida entre fumantes e não fumantes é de 7,5 anos. (Modificada de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

No Brasil, de acordo com o mais recente Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), inquérito promovido pelo Ministério da Saúde anualmente, a parcela da população brasileira fumante acima de 18 anos caiu 28% nos últimos 8 anos. O Vigitel 2013 registrou que 11,3% da população brasileira fuma, enquanto em 2006 o índice era de 15,7%. A frequência permanece maior entre os homens (14,4%) do que em mulheres (8,6%). A frequência das pessoas que fumam 20 ou mais cigarros também caiu — de 4,6% em 2006 para 3,4% em 2013. O percentual de fumantes passivos no domicílio passou de 12,7% em 2009 para 10,2% em 2013, e no local de trabalho passou de 12,1% para 9,8%. (*Fonte*: www.ensp.fiocruz.br).

O número de substâncias químicas potencialmente nocivas na fumaça do tabaco é extraordinário. O tabaco contém entre 2 mil e 4 mil substâncias, mais de 60 das quais foram identificadas como carcinogênicas. A Tabela 9-

3 fornece somente uma lista parcial e inclui vários tipos de efeitos produzidos por esses agentes. A *nicotina*, um alcaloide presente nas folhas do tabaco, não é uma causa direta das doenças relacionadas ao tabaco, mas é extremamente viciante. Sem a nicotina, seria fácil para os fumantes pararem de fumar. A nicotina liga-se aos receptores colinérgicos nicotínicos no cérebro e estimula a liberação de catecolaminas dos neurônios simpáticos. Essa atividade é responsável pelos efeitos agudos do tabagismo, como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica e o aumento da contratilidade e do débito cardíaco.

Tabela 9-3

Efeitos de Alguns Componentes da Fumaça do Tabaco

Substância	Efeito
Alcatrão	Carcinogênese
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Carcinogênese
Nicotina	Estimulação e depressão gangliorar; Promoção de tumores
Fenol	Promoção de tumores; irritação nas mucosas
Benzo[a]pireno	Carcinogênese
Monóxido de carbono	Prejuízo no transporte e utilização do oxigênio
Formaldeído	Toxicidade ciliar; irritação nas mucosas
Óxidos de nitrogênio	Toxicidade ciliar; irritação nas mucosas
Nitrosamina	Carcinogênese

Tabagismo e Câncer de Pulmão

Os agentes do cigarro possuem um efeito irritante direto na mucosa traqueobrônquica, produzindo *inflamação* e *aumento na produção de muco (bronquite)*. A fumaça do tabaco também causa o recrutamento de leucócitos para o pulmão, com aumento na produção local de elastase e consequente lesão do tecido elástico pulmonar, levando ao *enfisema*. Os componentes da fumaça do cigarro, em particular as *nitrosaminas* e os *hidrocarbonetos policíclicos* (Tabela 9-4), são carcinógenos potentes em animais e estão diretamente envolvidos com o desenvolvimento de câncer de pulmão em humanos (Cap. 15). Os CYPs (enzimas da fase I do citocromo P-450) e as enzimas da fase II aumentam a hidrossolubilidade dos carcinógenos, facilitando a sua excreção. Entretanto, alguns intermediários produzidos pelos CYPs são eletrofílicos e formam adutos de DNA. Caso tais adutos persistam, eles podem causar mutações nos proto- oncogenes e nos genes supressores de tumor (Cap. 7). Mais impressionante é o fato de o sequenciamento completo dos genomas dos cânceres de pulmão de fumantes ter revelado a presença de milhares de mutações de um tipo que é produzido por carcinógenos da fumaça do tabaco em modelos experimentais. O risco de desenvolver câncer de pulmão está relacionado ao número de maços-ano ou de cigarros fumados por dia (Fig. 9-9). Além disso, o tabagismo aumenta o risco de outras influências carcinogênicas. São bons exemplos, a incidência 10 vezes maior de carcinomas pulmonares em trabalhadores de asbesto e mineradores de urânio que fumavam sobre os que não fumavam, e a interação entre o consumo de tabaco e álcool no desenvolvimento de cânceres orais (Fig. 9-10).

Tabela 9-4

Carcinógenos Suspeitos na Fumaça do Tabaco Órgão-específicos

Órgão	Carcinógeno
Pulmão, laringe	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
	4-metil-nitrosoamino-1,(3-piridil)-1 butanona (NNK)
	Polônio 210
Esôfago	*N′*-Nitrosonornicotina (NNN)
Pâncreas	NNK
Bexiga	4-aminobifenil, 2-naftilamina
Cavidade oral (por tabaco fumado)	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, NNK, NNN
Cavidade oral (por tabaco cheirado)	NNK, NN, polônio 210

Dados de Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.

Risco relativo

20
15
10
5
0

0 1 10 20 40 60

Cigarros fumados/dia

FIGURA 9-9 O risco de câncer de pulmão é determinado pelo número de cigarros fumados.
(Modificada de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

FIGURA 9-10 Aumento multiplicativo no risco de câncer de laringe decorrente da interação entre o fumo de cigarro e o consumo de álcool. (Modificada de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

Tabagismo e Outras Doenças

Além do câncer de pulmão, o tabagismo está relacionado a muitos outros cânceres e doenças não neoplásicas que afetam diversos órgãos (Fig. 9-11).

Câncer da cavidade oral
Câncer da laringe
Câncer do esôfago
Câncer do pulmão
Bronquite crônica, enfisema
Infarto do miocárdio
Úlcera péptica
Câncer do pâncreas
Aterosclerose sistêmica
Câncer da bexiga

FIGURA 9-11 Resumo dos efeitos adversos do fumo: aqueles que são mais comuns estão em negrito.

- O fumo de cigarros está associado a *cânceres do esôfago, pâncreas, bexiga, rins, colo uterino* e *medula óssea*.
- O preço pago pelas doenças não neoplásicas associadas ao tabagismo é ainda mais caro. As doenças mais comuns causadas pelo tabagismo que envolvem o pulmão são *enfisema, bronquite crônica* e *doença pulmonar obstrutiva crônica*, condições discutidas no Capítulo 15.
- O tabagismo também está fortemente ligado ao desenvolvimento da *aterosclerose* e a sua principal complicação, o *infarto do miocárdio*. Os mecanismos causais provavelmente relacionam-se a diversos fatores, tais como o aumento da agregação plaquetária e redução do fornecimento de oxigênio ao miocárdio (em função da doença pulmonar significativa acoplada à hipoxia relacionada ao conteúdo de CO na fumaça do cigarro), acompanhados pelo aumento da demanda de oxigênio e uma redução do limiar para a fibrilação ventricular. O tabagismo tem um efeito multiplicador na incidência do infarto do miocárdio quando combinado com hipertensão arterial sistêmica e hipercolesterolemia.

- Além de produzir efeitos deletérios no fumante, o tabagismo também prejudica o feto em desenvolvimento. O tabagismo da gestante aumenta o risco de abortos espontâneos e de nascimentos prematuros e resulta em retardo do crescimento intrauterino (Cap. 10). O peso de recém-nascidos de mulheres que pararam de fumar antes da gestação, entretanto, é normal.
- A exposição à fumaça do tabaco ambiental (inalação passiva da fumaça) está associada a alguns dos mesmos efeitos prejudiciais que resultam do tabagismo ativo. Estima-se que o risco relativo de câncer de pulmão em não fumantes expostos a fumaça ambiental seja cerca de 1,3 vez maior do que o de não fumantes não expostos a fumaça. Nos Estados Unidos, aproximadamente 3 mil mortes por câncer de pulmão em não fumantes com mais de 35 anos de idade podem ser atribuídas, a cada ano, à fumaça do tabaco ambiental. Ainda mais preocupante é o aumento do risco da aterosclerose coronária e do infarto do miocárdio fatal. Estudos relataram que, a cada ano, 30 mil a 60 mil mortes cardíacas nos Estados Unidos estão associadas à exposição à fumaça passiva. A inalação passiva da fumaça em não fumantes pode ser estimada medindo- se os níveis sanguíneos de cotinina, um metabólito da nicotina. Durante o período de 1999 a 2008, a prevalência de níveis elevados de cotinina em não fumantes, nos Estados Unidos, caiu de 52% para 40% graças à proibição do fumo em locais públicos, mas a exposição à fumaça do tabaco ambiental dentro de casa permanece uma grande preocupação da saúde pública, particularmente em crianças que podem desenvolver doenças respiratórias e asma.

Está claro que o prazer fugaz que o tabaco pode dar é acompanhado por um alto preço em longo prazo. Uma nova parte desse panorama são os cigarros eletrônicos, dispositivos que simulam o fumo do cigarro, fornecendo nicotina vaporizada com sabores,que estão aumentando em popularidade. No entanto, até 2013, a OMS não indicou se esses dispositivos são efetivos para ajudar fumantes a parar de fumar ou se eles possuem outros efeitos adversos para a saúde.

Conceitos-chave

Efeitos do Tabaco na Saúde

- O tabagismo é a causa prevalente mais evitável de morte em humanos.
- A fumaça do tabaco contém mais de 2 mil componentes. Entre esses há a nicotina, que é responsável pelo vício ao tabaco, e carcinógenos potentes — principalmente hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas e aminas aromáticas.
- Aproximadamente 90% dos cânceres de pulmão ocorrem em fumantes. O tabagismo também está associado com o aumento do risco de câncer na cavidade oral, laringe, esôfago, estômago, bexiga e rins, bem como algumas formas de leucemia. Parar de fumar reduz o risco do câncer de pulmão.
- O uso de tabaco sem fumaça é uma grande causa de câncer oral. O consumo do tabaco interage com o álcool na multiplicação do risco de câncer oral, de laringe e de esôfago, e aumenta o risco de câncer de pulmão nos trabalhadores expostos ao asbesto, urânio e outros agentes.
- O uso do tabaco é um fator de risco importante para o desenvolvimento da aterosclerose e infarto do miocárdio, doenças vasculares periféricas e doença cerebrovascular. Nos pulmões, além do câncer, ele provoca enfisema, bronquite crônica e doenças obstrutivas crônicas.
- O tabagismo na gravidez aumenta o risco de aborto, prematuridade e retardo no crescimento intrauterino.

Efeitos do Álcool

O consumo de etanol em quantidades moderadas geralmente não é prejudicial (e pode até proteger contra alguns distúrbios), mas em quantidades excessivas, o álcool causa sérios danos físicos e psicológicos. Nesta seção, discutiremos as etapas do metabolismo do álcool e as principais consequências na saúde associadas ao abuso de álcool.

A despeito de toda a atenção dada às drogas ilícitas, como a cocaína e a heroína, o alcoolismo é um perigo muito mais disseminado e afeta muito mais vidas. Cinquenta por cento dos adultos no mundo ocidental bebem álcool, e cerca de 5% a 10% sofrem de alcoolismo crônico. Estima-se que existam mais de 10 milhões de alcoólatras crônicos nos Estados Unidos e que o consumo de álcool seja responsável por mais de 100

mil mortes por ano. Mais de 50% dessas mortes resultam de acidentes causados por motoristas alcoolizados, homicídios e suicídios relacionados ao álcool e cerca de 15 mil mortes por ano são consequência de cirrose hepática. Mundialmente, o álcool contabiliza cerca de 1,8 milhão de mortes por ano (3,2% de todas as mortes).

No Brasil, segundo estudo do Levantamento Nacional de Álcool e Drogas realizado pela Unifesp, com dados colhidos em 2006 e em 2012, foi observado que: não houve aumento significativo no número de novos usuários mas houve aumento da frequência e quantidade dos que já bebiam; as mulheres jovens tiveram o maior índice de aumento e uso mais nocivo do álcool; houve redução do comportamento de beber e dirigir veículos; notou-se forte relação entre uso do álcool, depressão e tentativa de suicídio; 17% de usuários atendidos em São Paulo morreram 5 anos após — um índice muito alto.(*Fonte*: www.inpad.org.br/lenad)

Globalmente, estima-se que indivíduos com idade de 15 anos ou mais consumiram em torno de 6,2 litros de álcool puro em 2010 (equivalente a cerca de 13,5 g por dia). No Brasil, o consumo total estimado é equivalente a 8,7 L por pessoa, quantidade superior à média mundial. Estima-se que homens consumam 13,6 L por ano, e as mulheres, 4,2 L por ano. Quando são considerados apenas os indivíduos que consomem álcool, esta média sobe para 15,1 L de álcool puro por pessoa (sendo mulheres, 8,9 L, e homens, 19,6 L). Embora o Brasil apresente um consumo elevado de álcool, verificou-se diminuição no consumo *per capita* de álcool puro no Brasil (legal e ilegal) entre 2005 (9,8 L) e 2010 (8,7 L).(*Fonte*: ONG Centro de Informações sobre Saúde e Álcool — CISA)

Após o consumo, o etanol é absorvido sem alteração pelo estômago e pelo intestino delgado. Depois é distribuído para todos os tecidos e fluidos do corpo em proporção direta ao nível sanguíneo. Menos de 10% são eliminados sem alteração pela urina, suor e respiração. A quantidade expirada é proporcional ao nível sanguíneo e forma a base do teste respiratório ("bafômetro") utilizado pelas autoridades na aplicação das leis. Uma concentração de 80 mg/dL no sangue constitui a definição legal de dirigir alcoolizado nos Estados Unidos. Para um indivíduo normal, essa concentração de álcool pode ser obtida após o consumo de aproximadamente três bebidas alcoólicas, cerca de três (355 mL) latas de cerveja, 444 mL de vinho, ou 120-150 mL de bebidas destiladas com 40% de teor alcoólico. A sonolência ocorre com 200 mg/dL, letargia, com 300 mg/dL, e coma, com possível parada respiratória, em níveis mais altos. A taxa de metabolismo afeta o nível alcoólico no sangue. Os alcoólatras crônicos podem tolerar níveis de até 700 mg/dL, uma situação que é parcialmente explicada pelo metabolismo acelerado do etanol causado por uma indução cinco a 10 vezes maior dos CYPs hepáticos (ver adiante). Os efeitos do álcool também variam de acordo com a idade, sexo e adiposidade corporal.[5]

Grande parte do álcool no sangue é oxidada em *acetaldeído* no fígado por três sistemas de enzima: a álcool desidrogenase, o sistema microssômico de oxidação do etanol e a catalase (Fig. 9-12). O principal sistema enzimático envolvido no metabolismo do álcool é a álcool desidrogenase, localizada no citosol dos hepatócitos. Em altos níveis sanguíneos de álcool, o sistema microssômico de oxidação do etanol participa no seu metabolismo. A catalase, que utiliza peróxido de hidrogênio como um substrato, é de menor importância, metabolizando não mais do que 5% do etanol no fígado. O acetaldeído produzido pelo metabolismo do álcool é convertido em *acetato* pela aldeído desidrogenase, e então é utilizado na cadeia respiratória mitocondrial.

FIGURA 9-12 Metabolismo do etanol: oxidação do etanol a acetaldeído através de três diferentes vias e a geração de ácido acético. Perceba que a oxidação pela ADH (álcool desidrogenase) ocorre no citosol; o sistema do citocromo P-450 e sua isoforma CYP2E1 localizados no retículo endoplasmático (microssomos); e a catalase está localizada nos peroxissomos. A oxidação do acetaldeído pela ALDH (aldeído desidrogenase) ocorre na mitocôndria. A oxidação pela ADH é a rota mais importante; a catalase está envolvida em apenas 5% do metabolismo do etanol. A oxidação através de CYP também pode gerar espécies reativas de oxigênio (não exibidas). (De Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD [ed]: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 133.)

O sistema microssômico de oxidação envolve os CYPs, em especial o CYP2E1, localizado no retículo endoplasmático liso. A indução dos CYPs pelo álcool explica o aumento da suscetibilidade dos alcoólatras a outros compostos metabolizados pelo mesmo sistema enzimático, que incluem fármacos, anestésicos, carcinógenos e solventes industriais.[6] Observe, entretanto, que quando o álcool está presente no sangue em altas concentrações, ele compete com outros substratos da CYP2E1 e atrasa o catabolismo das drogas, potencializando os efeitos depressivos dos narcóticos, sedativos e drogas psicoativas no SNC.

A oxidação do etanol produz metabólitos tóxicos e interfere em certas vias metabólicas, sendo que as mais importantes incluem as seguintes:

- O *acetaldeído*, produto direto da oxidação do álcool, possui diversos efeitos tóxicos e é responsável por alguns dos efeitos agudos do álcool e pelo desenvolvimento de cânceres orais. A eficiência do metabolismo do álcool varia entre as populações, dependendo dos níveis de álcool desidrogenase e das isoenzimas da acetaldeído desidrogenase e da presença de variações genéticas que alteram a atividade enzimática. Cerca de 50% dos asiáticos possuem uma atividade de álcool desidrogenase muito baixa, devido à substituição da lisina por glutamina no resíduo 487 (o alelo normal é chamado ALDH2*1 e a variante inativa é designada como ALDH2*2). A proteína ALDH2*2 possui uma atividade negativa dominante, tanto que basta uma cópia do alelo ALDH2*2 para reduzir a atividade do acetaldeído desidrogenase significativamente. Indivíduos homozigóticos para o alelo ALDH2*2 são completamente incapazes de oxidar o acetaldeído e não toleram o álcool, apresentando náuseas, rubor, taquicardia e hiperventilação após sua ingestão.
- A oxidação do álcool pela álcool desidrogenase causa redução do nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) a NADH, com uma consequente redução do NAD e um aumento do NADH. NAD é necessário para a oxidação

dos ácidos graxos no fígado e para a conversão do lactato em piruvato. A sua deficiência é a principal causa do acúmulo de gordura no fígado dos alcoólatras. O aumento na razão NADH/NAD em alcoólatras também causa acidose lática.

- O metabolismo do etanol no fígado através do CYP2E1 produz espécies reativas de oxigênio, as quais causam peroxidação lipídica das membranas celulares do hepatócito. O álcool também causa a liberação de endotoxinas (lipopolissacarídeos) de bactérias Gram-negativas da flora intestinal, que estimulam a produção de TNF (fator de necrose tumoral) e outras citocinas dos macrófagos e células de Kupffer, produzindo lesão hepática. No entanto, deve-se dizer que os mecanismos pelos quais o álcool causa lesões no fígado ainda não foram totalmente definidos.

Os efeitos adversos do etanol podem ser classificados em agudos e crônicos.

O *alcoolismo agudo* exerce seus efeitos principalmente no SNC, mas pode induzir alterações hepáticas e gástricas reversíveis se o consumo de álcool for descontinuado. Mesmo com uma ingestão moderada de álcool, múltiplas gotículas de gordura se acumulam no citoplasma dos hepatócitos *(degeneração gordurosa* ou *esteatose hepática).* As alterações gástricas são *gastrite* e *úlceras agudas*. No SNC, o álcool é depressivo, afetando primeiro as estruturas subcorticais (provavelmente a formação reticular do tronco encefálico alto) que modulam a atividade cortical cerebral. Consequentemente, há estimulação cortical promovendo atividade motora e comportamento intelectual desordenados. Com níveis sanguíneos progressivamente mais altos, os neurônios corticais e depois os centros medulares inferiores são deprimidos, incluindo os que regulam a respiração. Pode ocorrer parada respiratória.

O *alcoolismo crônico* afeta não somente o fígado e o estômago, mas virtualmente todos os outros órgãos e tecidos também. Os alcoólatras crônicos sofrem de morbidade significativa e têm uma duração de vida mais curta, relacionada principalmente ao dano no fígado, trato gastrointestinal, SNC, sistema cardiovascular e pâncreas.

- O *fígado* é o local principal da agressão crônica. Além da degeneração gordurosa mencionada, o alcoolismo crônico causa hepatite alcoólica e cirrose hepática, conforme descrito no Capítulo 18. A cirrose está associada à hipertensão porta e ao aumento do risco de surgimento do carcinoma hepatocelular.
- No *trato gastrointestinal*, o alcoolismo crônico pode causar hemorragia maciça devido a gastrite, úlcera gástrica ou varizes esofagianas (associadas à cirrose), podendo ser fatal.
- A *deficiência de tiamina (vitamina B1)* é comum nos alcoólatras crônicos. As principais lesões resultantes dessa deficiência são as *neuropatias periféricas* e a *síndrome de Wernicke-Korsakoff* (veja Tabela 9-9, neste capítulo, e o Cap. 28); atrofia cerebral, degeneração cerebelar e neuropatia óptica também podem ocorrer.
- O álcool possui diversos efeitos no sistema cardiovascular. Agressão ao miocárdio pode produzir cardiomiopatia dilatada congestiva (*cardiomiopatia alcoólica*, discutida no Cap. 12). O alcoolismo crônico também está associado ao aumento na incidência da hipertensão e o consumo pesado de álcool, com presença de lesões hepáticas, resulta na redução dos níveis do HDL, aumentando a probabilidade de uma doença cardíaca coronariana.
- A ingestão excessiva de álcool aumenta o risco de *pancreatite aguda e crônica* (Cap. 19).
- O uso do etanol durante a gestação pode causar *síndrome alcoólica fetal*, a qual é marcada por microcefalia, retardo no crescimento, anormalidades faciais no recém-nascido, e redução das funções mentais à medida que a criança cresce. É difícil estabelecer a quantidade mínima de consumo de álcool que possa causar a síndrome alcoólica fetal, mas o consumo durante o primeiro trimestre da gestação é especialmente nocivo. Estimou-se que cerca de 6% das mulheres gestantes ingerem álcool com frequência e que a síndrome alcoólica fetal afeta de 1 a 4,8 a cada mil crianças nascidas nos Estados Unidos.
- O consumo crônico de álcool está associado ao *aumento na incidência de câncer* na cavidade oral, esôfago, fígado e, em mulheres, possivelmente na mama. O acetaldeído é considerado o agente principal associado ao câncer de laringe e esôfago induzido pelo álcool, nos quais os adutos de acetaldeído-DNA foram detectados em alguns tumores desses tecidos. Indivíduos com uma cópia do alelo ALDH2*2 que ingerem álcool correm mais risco de desenvolver câncer do esôfago. Conforme mencionado, o álcool e o fumo do cigarro atuam sinergicamente na causa de diversos cânceres.
- O etanol é uma fonte substancial de energia (calorias vazias). O alcoolismo crônico leva à desnutrição e a deficiências nutricionais, especialmente das vitaminas do grupo B.

Entretanto, nem tudo é perdição e trevas. Estudos mostram que quantidades moderadas de álcool (cerca de 20-

30 g/dia, correspondendo a cerca de 250 mL de vinho) aumentam os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), inibem a agregação plaquetária e diminuem os níveis de fibrinogênio, produzindo, possivelmente, efeitos protetores contra uma doença cardíaca coronariana. Estudos epidemiológicos mais amplos têm feito uma ligação entre o consumo leve e moderado de álcool com um aumento na sobrevivência global, quando comparado com abstêmios e alcoólatras pesados. Apesar de continuar incerto se os benefícios na sobrevivência ocorrem devido ao consumo do álcool *per se*, ou se por outros cofatores (p. ex., ter um estilo de vida que permita que a pessoa aproveite uma boa taça de vinho diariamente), parece que o velho ditado é verdadeiro, pelo menos em relação ao álcool — "tudo com moderação!".

Conceitos-chave

Álcool — Metabolismo e Efeitos na Saúde

- O abuso de álcool causa sonolência em níveis sanguíneos de aproximadamente 200 mg/dL. Letargia e coma desenvolvem-se em níveis mais altos.
- O álcool é oxidado em acetaldeído no fígado pela álcool desidrogenase, sistema do citocromo P-450 e pela catalase, a qual possui uma importância menor. O acetaldeído é convertido em acetato nas mitocôndrias e utilizado na cadeia respiratória.
- A oxidação de álcool pela álcool desidrogenase depleta o NAD, resultando no acúmulo de gordura no fígado e acidose metabólica.
- Os efeitos principais do alcoolismo crônico são esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose hepática, a qual resulta em hipertensão porta e no aumento do risco de surgimento do carcinoma hepatocelular.
- O alcoolismo crônico pode causar hemorragia em função da gastrite e úlcera gástrica, neuropatia periférica associada à deficiência de tiamina, cardiomiopatia alcoólica e pancreatite aguda e crônica.
- O alcoolismo crônico também é um fator de risco importante para cânceres na cavidade oral, laringe e esôfago. O risco aumenta muito mais pelo uso concomitante do tabaco, tanto inalável quanto sem fumaça.

Agressão por Drogas Terapêuticas e Drogas de Abuso

Agressão por Drogas Terapêuticas (Reações Adversas as Drogas)

As reações adversas aos fármacos referem-se aos efeitos indesejáveis após a administração de medicamentos em situações terapêuticas convencionais. Tais reações são extremamente comuns na prática médica; um exemplo estranho, porém facilmente visível, é a formação de manchas na pele causadas pelo antibiótico minociclina (Fig. 9-13). Muito mais comuns são as reações aos fármacos causadas pela ação direta do medicamento ou pelas reações de hipersensibilidade imunológica. Reações de hipersensibilidade induzidas por fármacos mais comumente se apresentam como erupções cutâneas, mas elas também podem imitar distúrbios autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 6), anemia hemolítica e trombocitopenia autoimune (Cap. 13). As reações adversas aos fármacos afetam quase 10% dos pacientes admitidos nos hospitais.

FIGURA 9-13 Reação adversa a fármaco: pigmentação da pele causada pela minociclina, um derivado da tetraciclina de ação prolongada. **A,** Pigmentação cinza-azulada difusa do antebraço. **B,** Depósito de partículas de pigmentos constituído por melanina/ferro/metabólito do medicamento na derme. (Cortesia do Dr. Zsolt Argenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

O número de reações adversas fatais ainda é discutido, mas, em algumas estimativas, pode ser tão alto quanto 140 mil mortes por ano. A Tabela 9-5 lista os achados patológicos mais comuns em reações adversas aos fármacos e os medicamentos envolvidos com mais frequência. Muitos dos medicamentos que produzem reações adversas, como agentes antineoplásicos, são tão potentes, que as reações adversas são riscos a serem aceitos no tratamento. Nesta seção, examinaremos as reações adversas a alguns medicamentos comumente utilizados, primeiramente discutindo os efeitos desagradáveis dos anticoagulantes, a terapia de reposição hormonal (TRH), contraceptivos orais (CO) e esteroides anabolizantes, e depois, discutiremos os efeitos do acetaminofeno e da aspirina, pois são todos comumente utilizados.

Tabela 9-5

Reações Adversas Comuns aos Medicamentos e seus Agentes

Reação	Principais Agentes
Na Medula Óssea e Células Sanguíneas*	
Granulocitopenia, anemia aplástica, pancitopenia	Agentes antineoplásticos, imunossupressores, cloranfenicol
Anemia hemolítica, trombocitopenia	Penicilina, metildopa, quinidina, heparina
Cutâneas	
Urticária, máculas, pápulas, vesículas, petéquias, dermatite esfoliativa, erupções fixas por fármacos, pigmentação anormal	Agentes antineoplásticos, sulfonamidas, hidantoínas, alguns antibióticos e muitos outros agentes hidantoína, digoxina
Cardíacas	Teofilina, Agentes antineoplásticos, sulfonamidas, hidantoínas, alguns antibióticos e muitos outros agentes
Arritmias	Teofilina, hidantoína, digoxina
Cardiomiopatia	Doxurribicina, daunorrubicina
Renais	
Glomerulonefrite	Penicilamina
Necrose tubular aguda	Antibiótico aminoglicosídeo, ciclosporina, anfotericina B
Doença tubulointersticial com necrose papilar	Fenacetina, salicilatos
Pulmonares	
Asma	Salicilatos
Pneumonia aguda	Nitrofurantoína
Fibrose intersticial	Bussulfano, nitrofurantoína, bleomicina
Hepáticas	
Esteatose	Tetraciclina
Dano hepatocelular difuso	Halotano, isoniazida, acetaminofeno
Colestase	Clorpromazina, estrogênios, agentes contraceptivos
Sistêmicas	
Anafilaxia	Penicilina
Síndrome do lúpus eritematoso (lúpus induzido por fármacos)	Hidralazina, procainamida
Hemorragia	Warfarin, dabigatrana
Sistema Nervoso Central	
Zumbido e vertigem	Salicilatos
Reações distônicas agudas e síndrome de Parkinson	Antipsicóticos fenotiazínicos
Depressão respiratória	Sedativos

*Afetadas em quase metade de todas as mortes relacionadas a medicamentos.

Anticoagulantes

Em 2011, os dois medicamentos que mais causaram reações adversas relatadas ao Food and Drug Administration (FDA) foram os anticoagulantes orais warfarin e dabigatrana. O warfarin é um antagonista da vitamina K e a dabigatrana é um inibidor direto da trombina. As principais complicações associadas a ambos os medicamentos são hemorragias, que podem ser fatais, e complicações trombóticas, como acidente vascular cerebral embólico derivado de um tratamento com doses inadequadas. O warfarin é barato e seus efeitos são fáceis de monitorar, mas muitos medicamentos e alimentos ricos em vitamina K podem interferir em seu metabolismo ou anular a sua função. Dessa forma, manter a anticoagulação em uma faixa terapêutica relativamente segura pode ser problemático. Interações farmacológicas de medicamentos com o metabolismo da dabigatrana não foram relatadas, mas muitas complicações hemorrágicas, todavia, ocorrem. Ela é primariamente utilizada para evitar o tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial que estão sob risco de sofrer um acidente vascular cerebral trombótico.

Terapia Hormonal na Menopausa (THM)

O tipo mais comum de THM (anteriormente conhecida como terapia de reposição hormonal, ou TRH) consiste na administração de estrogênios juntamente com progesterona. Em função do risco de câncer do útero, a terapia somente com estrogênio é utilizada apenas em mulheres histerectomizadas. Inicialmente utilizada para contrapor-se às "ondas de calor" ("fogacho") e outros sintomas da menopausa, estudos clínicos iniciais sugeriram que o uso da THM em mulheres pós-menopausa pode prevenir ou retardar a progressão da osteoporose (Cap. 26) e reduzir a probabilidade de infarto do miocárdio. No entanto, estudos clínicos randomizados subsequentes produziram resultados questionáveis. Em 2002, a *Women's Health Initiative* chocou a comunidade médica ao relatar que um grande estudo prospectivo controlado por placebo não havia encontrado suporte para alguns dos supostos efeitos benéficos da terapia. Esse estudo envolveu 17 mil mulheres que estavam tomando uma combinação de estrogênio (estrogênio equino conjugado) e uma progesterona sintética (acetato de medroxiprogesterona). Embora a THM tenha reduzido o número de fraturas em mulheres sob tratamento, pesquisadores também relataram que, após 5 anos de tratamento, a combinação de THM aumentou o risco de câncer de mama (Cap. 23), acidente vascular cerebral e tromboembolia venosa e não teve efeito na incidência de doenças cardíacas coronarianas. As ondas de choque produzidas por esses achados levaram a uma drástica redução no uso da THM, de 16 milhões de prescrições, em 2001, para 6 milhões em 2006, as quais foram acompanhadas por uma queda aparente na incidência de diagnóstico de novos cânceres de mama. Mas durante os últimos anos tem havido uma reavaliação dos riscos e benefícios da THM. As novas análises mostraram que os efeitos das THM dependem do tipo de regime de terapia hormonal utilizado (combinação de estrogênio/progesterona *versus* estrogênio sozinho), a idade e os fatores de risco da mulher no início do tratamento, a duração do tratamento e possivelmente a dose hormonal, formulação e via de administração. O atual consenso sobre a relação risco/benefício pode ser resumido da seguinte forma:

- A combinação de estrogênio-progesterona aumenta o risco de câncer de mama após um tempo médio de 5 a 6 anos. Ao contrário, o estrogênio sozinho em mulheres com histerectomia está associado a uma incerta redução no risco do câncer de mama.
- A THM tem um efeito protetor no desenvolvimento da aterosclerose e de doenças coronarianas em mulheres com menos de 60 anos de idade, mas não há proteção para mulheres que iniciaram a THM acima dessa idade. Esses dados apoiam a noção de que há uma janela terapêutica crítica para os efeitos da THM no sistema cardiovascular. Os efeitos protetores em mulheres mais novas dependem em parte da reação dos receptores de estrogênio e da saúde do endotélio vascular. Porém, a THM não deve ser utilizada como prevenção de doenças cardiovasculares ou outras doenças crônicas.
- A THM aumenta o risco de acidente vascular cerebral e tromboembolia venosa (TEV), incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar. O aumento do TEV é mais pronunciado durante os primeiros 2 anos de tratamento e em mulheres que possuem outros fatores de risco, como imobilização e estados de hipercoagulabilidade causados por mutações na protrombina ou no fator V de Leiden (Cap. 4). Se os riscos de TEV e acidente vascular cerebral são mais baixos com a via de administração de estrogênio transdérmica do que com a via oral, ainda precisa ser avaliado.

Como pode ser notado a partir dessas observações, a avaliação de riscos e benefícios, ao considerar o uso da THM, é complexa. A impressão atual é de que esses agentes são úteis no tratamento dos sintomas da menopausa quando ela está no início, mas não devem ser utilizados por longo prazo visando à prevenção de doenças crônicas.

Contraceptivos Orais (COs)

Mundialmente, mais de 100 milhões de mulheres utilizam contracepção hormonal. Os COs quase sempre contêm um estradiol sintético e uma quantidade variável de progestágenos, mas alguns preparos contêm somente progestágenos. Eles agem inibindo a ovulação ou evitando a implantação. Os COs atualmente prescritos contêm quantidades de estrogênios muito menores (tão pequenas quanto 20 μg de etinilestradiol) do que as primeiras fórmulas e são associados a menos efeitos colaterais. As vias de utilização transdérmica e implantável também estão disponíveis. Por isso, os resultados dos estudos epidemiológicos devem ser interpretados sempre dentro do contexto da dosagem e da via de administração. Mesmo assim, há boas evidências para apoiar as seguintes conclusões:

- *Carcinoma de mama*: A opinião que prevalece é a de que os COs *não* aumentam o risco de câncer de mama.

- *Carcinoma de endométrio e cânceres de ovário*: Os COs possuem um efeito protetor contra esses tumores.
- *Carcinoma de colo do útero*: Os COs aumentam o risco de carcinomas cervicais em mulheres infectadas pelo papilomavírus humano (HPV), apesar de não estar claro se o risco aumentado meramente reflete uma maior atividade sexual em mulheres utilizando COs.
- *Tromboembolismo*: A maioria dos estudos indica que as preparações de COs, incluindo as mais recentes com doses baixas (abaixo de 50 μg de estrogênio), estão associadas a um risco de três a seis vezes maior de trombose venosa e tromboembolia pulmonar, devido ao estado de hipercoagulabilidade induzido pela síntese hepática elevada de fatores de coagulação. Esse risco pode ser ainda maior com os novos COs da "terceira geração", que contêm progestágenos sintéticos, especialmente em mulheres que possuem a mutação do fator V de Leiden. No entanto, para complicar mais o contexto, o risco de tromboembolismo associado ao uso de COs é duas a seis vezes menor do que o risco de tromboembolismo associado à gestação.
- *Doença cardiovascular*: Há uma incerteza considerável sobre o risco de aterosclerose e infarto do miocárdio em usuárias de COs. Parece que os COs não aumentam o risco de doença arterial coronariana em mulheres abaixo dos 30 anos ou em mulheres mais velhas que não fumam, mas o risco dobra em mulheres acima dos 35 anos que fumam.
- *Adenoma hepático*: Há uma associação bem definida entre o uso de COs e esse raro tumor hepático benigno, em especial em mulheres mais velhas que tenham utilizado COs durante longos períodos de tempo. O tumor aparece como uma massa grande, solitária e bem encapsulada.

Atualmente, os prós e contras dos COs deverm ser analisados no contexto de sua ampla aplicabilidade e aceitação como uma forma de contracepção que evita uma gravidez indesejada.

Esteroides Anabolizantes

O uso de esteroides para melhorar o desempenho dos jogadores de beisebol, atletas em geral e lutadores tem recebido grande publicidade durante a última década. Os esteroides anabolizantes são versões sintéticas da testosterona, e, para uma melhora no desempenho, são utilizados em doses cerca de 10 a 100 vezes maiores do que as indicações terapêuticas. A alta concentração de testosterona e seus derivados inibe a produção e liberação do hormônio luteinizante e do hormônio foliculoestimulante através de um mecanismo de *feedback*, e aumenta a quantidade de estrogênios, que são produzidos a partir dos esteroides anabolizantes. Os esteroides anabolizantes possuem múltiplos efeitos adversos, incluindo diminuição de crescimento em adolescentes, acne, ginecomastia e atrofia testicular em homens, e crescimento de pelos faciais e alterações menstruais em mulheres. Outros efeitos incluem alterações psiquiátricas e um risco aumentado de infarto do miocárdio. Colestase hepática pode ocorrer em indivíduos recebendo esteroides anabolizantes oralmente.

Acetaminofeno

A acetaminofeno é o analgésico mais comumente utilizado nos Estados Unidos. Ele está presente em mais de 300 produtos, sozinho ou combinado com outros agentes. Por isso, a toxicidade do acetaminofeno é comum, sendo responsável por mais de 50 mil internações de emergência por ano. Nos Estados Unidos, é a causa de cerca de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda, com 30% de mortalidade. A ingestão de superdosagem intencional (tentativa de suicídio) é a causa mais comum de toxicidade por acetaminofeno na Grã-Bretanha, mas a superdosagem não intencional é a causa mais frequente nos Estados Unidos, representando quase 50% do total de casos de intoxicação.

Com doses terapêuticas, cerca de 95% do acetaminofeno sofre destoxificação no fígado através das enzimas de fase II e é excretado pela urina como conjugados com glicuronato ou sulfato (Fig. 9-14). Cerca de 5% ou menos são metabolizados através das atividades dos CYPs (principalmente CYP2E) em NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina), um metabólito altamente reativo. O NAPQI normalmente é conjugado com a glutationa (GSH), mas, quando o acetaminofeno é ingerido em grandes quantidades, o *NAPQI* não conjugado se acumula e causa lesão hepatocelular, provocando *necrose centrolobular* que pode evoluir para *insuficiência hepática*. A lesão produzida pelo NAPQI envolve dois mecanismos: (1) ligação covalente a proteínas hepáticas, que causam dano às membranas celulares e disfunção mitocondrial, e (2) depleção de GSH, tornando os hepatócitos mais suscetíveis à lesão induzida pelas espécies reativas de oxigênio. Como o álcool induz CYP2E no fígado, a toxicidade pode ocorrer com doses menores nos alcoólatras crônicos.

Acetaminofeno

95%

5%

Detoxificação por enzimas de fase II

Atividade do CYP2E1

Excreção na urina como conjugados de glicuronato ou sulfato

NAPQ

Ausência de toxicidade

Conjugação com GSH

Adutos de proteínas
Peroxidação lipídica

Necrose de hepatócitos
Insuficiência hepática

FIGURA 9-14 Metabolismo e toxicidade do acetaminofeno. (Veja o texto para detalhes.) (Cortesia do Dr. Xavier Vaquero, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

A janela entre a dose usual (0,5 g) e a dose tóxica (15 a 25 g) é grande, e o medicamento é normalmente muito seguro. A toxicidade começa com náusea, vômito, diarreia e, às vezes, choque, seguidos dentro de poucos dias por icterícia. Superdosagens de acetaminofeno podem ser tratadas nos estágios iniciais (primeiras 12 horas) por meio da administração de *N-acetilcisteína*, que restaura os níveis de GSH. Em superdosagens graves, surge insuficiência hepática, começando com necrose centrolobular que se estende por todo o lóbulo hepático; em tais circunstâncias, o transplante hepático é a única chance de sobrevivência. Alguns pacientes também mostram evidência de dano renal concomitante.

Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

A superdosagem de aspirina pode resultar da ingestão acidental de grandes quantidades de comprimidos por crianças; a superdosagem em adultos frequentemente é suicida. Muito menos comumente, o envenenamento por salicilato é causado pelo uso excessivo de pomadas contendo óleo de gaultéria (salicilato de metila). Superdosagem aguda de salicilato causa alcalose como consequência da estimulação do centro respiratório bulbar. Isso é seguido de acidose metabólica e acúmulo de piruvato e lactato, causado pelo desacoplamento da fosforilação oxidativa e inibição do ciclo de Krebs. A acidose metabólica aumenta a formação de espécies não ionizadas de salicilatos, que se difundem no cérebro e produzem efeitos desde náuseas até coma. A ingestão de 2 a 4 g por crianças ou de 10 a 30 g por adultos pode ser fatal, mas a sobrevivência já foi descrita após a ingestão de doses cinco vezes maiores.

A toxicidade crônica da aspirina (salicilismo) se desenvolve em indivíduos que ingerem 3 g ou mais diariamente por longos períodos para o tratamento de dor crônica ou estados inflamatórios. O salicilismo crônico é manifestado por cefaleia, tontura, zumbido nos ouvidos (tinido), debilidade auditiva, confusão mental,

sonolência, náusea, vômito e diarreia. As alterações no SNC podem progredir para convulsões e coma. As consequências morfológicas do salicilismo crônico são variadas. Com mais frequência ocorre uma gastrite erosiva aguda (Cap. 17), que pode produzir sangramento gastrointestinal, manifesto ou não, podendo surgir ulceração gástrica. Tendência ao sangramento pode ocorrer na toxicidade crônica, porque a aspirina acetila a ciclo-oxigenase plaquetária e bloqueia irreversivelmente a produção de tromboxano A_2, um ativador da agregação plaquetária. Hemorragias petequiais podem aparecer na pele e nas vísceras e o sangramento pelas ulcerações gástricas pode ser exagerado. Com a identificação da ulceração gástrica e do sangramento como uma complicação importante da ingestão de grandes doses de aspirina, a toxicidade crônica atualmente é bastante incomum.

Misturas com propriedades analgésicas contendo aspirina e fenacetina ou o seu metabólito ativo, acetaminofeno, quando ingeridas durante vários anos, podem causar nefrite tubulointersticial com necrose papilar renal, conhecida por *nefropatia analgésica* (Cap. 20).

Agressão por Agentes não Terapêuticos (Drogas de Abuso)

De acordo com o United Nations Office on Drugs and Crime (Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime), foi estimado que, no ano de 2010, 153 a 300 milhões de pessoas entre as idades de 15 a 64 anos teriam utilizado uma substância ilícita pelo menos uma vez. Na maioria das vezes, usuários ocasionais de drogas ilícitas "recreacionais" não sofrem nenhum efeito aparente na saúde em longo prazo, mas (dependendo da droga), efeitos agudos podem cobrar um preço significativo em forma de acidentes, violência ou até mesmo complicações fatais relacionados à droga. O abuso de drogas geralmente envolve o uso repetitivo ou crônico de substâncias psicoativas, além dos limites terapêuticos e sociais, e que pode levar ao vício ou superdosagem (*overdose*), ambos problemas sérios de saúde pública. As drogas de abuso mais comuns estão listadas na Tabela 9-6. Aqui consideraremos a cocaína, heroína, anfetaminas e maconha, entre outras.

Tabela 9-6

Drogas de Abuso mais Comuns

Classe	Alvo Molecular	Exemplo
Narcóticos opioides	Receptor opioide MU (agonista)	Heroína, Hidromorfona (Dilaudid®)
		Oxicodona (OxyContin®)
		Metadona (Dolfina®)
		Meperidina (Demerol®)
Sedativo-hipnóticos	Receptor $GABA_A$ (agonista)	Barbituratos
		Etanol
		Metaqualona (Quaalude®)
		Glutetimida (Doriden®)
		Etclorvinol (Placidyl®)
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonista)	Cocaína
	Receptores da serotonina (toxicidade)	Anfetaminas 3,4 metilenodioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*)
Drogas tipo fenilciclidina	Canal receptor do glutamato NMDA (antagonista)	Fenilciclidina (PCP, pó de anjo) Cetamina
Canabinoides	Receptores de canabinoides CBI (agonista)	Maconha
		Haxixe
Alucinógenos	Receptores da serotonina 5-HT2 (agonista)	Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)
		Mescalina
		Psilocibina

Gaba, ácido γ-aminobutírico, 5-HT2, 5-hidroxitriptamina; NMDA, *N*-metil-D-aspartato.

De Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine. JAMA 286:2586, 2001.

Cocaína

Globalmente, o uso de cocaína é maior na América do Norte, Europa Central e Ocidental, Austrália e Nova

Zelândia; em cada um desses países, é estimado que 1% a 2% dos adultos abaixo dos 65 anos de idade utilizaram cocaína em 2010. De acordo com pesquisas nacionais, a quantidade de usuários nos Estados Unidos caiu substancialmente nos últimos anos, de 2,4 milhões em 2006, para 1,5 milhão em 2010.

A cocaína é extraída das folhas da planta de coca, e geralmente é preparada como um pó hidrossolúvel, o hidrocloreto de cocaína. Vendida nas ruas, ela é livremente diluída com pó de talco, lactose ou outras substâncias de aspecto similar. A cocaína pode ser aspirada ou dissolvida em água e injetada subcutânea ou intravenosamente. A cristalização do alcaloide puro produz as pedras de *crack*, assim chamado em função do barulho (estalidos) que faz quando a cocaína é aquecida para produzir os vapores que são inalados. As ações farmacológicas da cocaína e do *crack* são idênticas, mas o *crack* é bem mais potente.

A cocaína produz euforia e estimulação intensas, tornando- se uma das drogas que mais causam vício. Animais de experimentação pressionam uma alavanca mais de mil vezes e abstêm-se de alimentos e água para obter a cocaína. No usuário de cocaína, embora a dependência física geralmente não ocorra, a abstinência psicológica é profunda e pode ser extremamente difícil de tratar. Desejos intensos são especialmente graves nos primeiros meses após a abstinência e podem recorrer por anos.

Os efeitos agudos e crônicos da cocaína em vários sistemas e órgãos são os seguintes:

- *Efeitos cardiovasculares*. Os efeitos físicos mais sérios da cocaína estão relacionados à sua ação aguda no sistema cardiovascular, onde se comporta como um agente simpatomimético (Fig. 9-15). Facilita a neurotransmissão tanto no SNC, onde bloqueia a recaptação de dopamina, quanto nas terminações nervosas adrenérgicas, onde bloqueia a recaptação tanto da adrenalina quanto da noradrenalina, enquanto estimula a liberação pré-sináptica da noradrenalina. O efeito final é o acúmulo desses dois neurotransmissores nas sinapses, resultando em estimulação excessiva, manifestada por *taquicardia*, *hipertensão* e *vasoconstrição periférica*. A cocaína também pode provocar *isquemia miocárdica*, por causar *vasoconstrição arterial coronária* e aumento da agregação plaquetária com formação de trombos. O tabagismo potencializa o vasospasmo coronariano induzido pela cocaína. Dessa forma, o duplo efeito da cocaína, causando um aumento na demanda de oxigênio para o miocárdio através da sua ação simpatomimética, e ao mesmo tempo reduzindo o fluxo sanguíneo coronariano, monta o cenário para uma isquemia miocárdica, podendo levar ao infarto do miocárdio. A cocaína também pode precipitar *arritmias letais* pelo aumento da atividade simpática, bem como por interromper o transporte normal de íons (K^+, Ca^{2+}, Na^+) no miocárdio. Esses efeitos tóxicos não estão necessariamente dose-dependentes, e um evento fatal pode ocorrer em um indivíduo que usa cocaína pela primeira vez, com o que é tipicamente uma dose que altera o humor.

SINAPSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Axônio pré-sináptico

Dopamina

Dendrito pós-sináptico

Euforia, paranoia, hipertermia

INTERFACE NEURÔNIO SIMPÁTICO–CÉLULA-ALVO

Noradrenalina

Hipertensão, arritmia cardíaca, infarto do miocárdio, infarto e hemorragia cerebral

FIGURA 9-15 Os efeitos da cocaína na neurotransmissão. A droga inibe a recaptação dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina no sistema nervoso central e periférico.

- *SNC*. Os efeitos agudos mais comuns no SNC são hiperpirexia (provavelmente causada por alteração das vias dopaminérgicas que controlam a temperatura corporal) e convulsões.
- *Efeitos na gestação*. Em gestantes, a cocaína pode causar reduções agudas no fluxo sanguíneo para a placenta, resultando em hipoxia fetal e aborto espontâneo. O desenvolvimento neurológico está prejudicado no feto de uma gestante usuária crônica da droga.
- *Outros efeitos*. O uso crônico da cocaína pode causar: (1) perfuração do septo nasal em usuários que cheiram; (2) redução na capacidade de difusão pulmonar em usuários que inalam a fumaça; e (3) o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada.

Opiáceos

Em 2010, havia uma quantidade estimada de 13 a 21 milhões de usuários de opiáceos no mundo todo, com os maiores níveis de uso sendo na América do Norte (uma estimativa de 4% da população entre os 15 e 64 anos de idade). Opiáceos de abuso incluem os opiáceos sintéticos de uso terapêutico (chamados também de opioides), como o oxicodona (OxyContin®) e "drogas de rua", mais notavelmente a heroína. A heroína é um opioide (semissintético) que causa dependência, derivado da planta papoula, bastante relacionada à morfina. Seu uso é ainda mais nocivo do que o da cocaína. Quando vendida nas ruas, ela é misturada (diluída) com um agente (geralmente talco ou quinino); assim, a concentração da dose não é somente variável, como também desconhecida para o comprador. A heroína, junto com quaisquer substâncias contaminantes, é geralmente autoadministrada intravenosa ou subcutaneamente. Os efeitos no SNC são variados e incluem euforia, alucinações, sonolência e sedação. A heroína possui ainda uma ampla gama de efeitos físicos adversos relacionados: (1) à ação farmacológica do agente; (2) às reações aos agentes ou contaminantes misturados; (3) às reações de hipersensibilidade a droga ou aos seus adulterantes (o quinino, por exemplo, possui toxicidade neurológica, renal e auditiva); e (4) às doenças contraídas incidentalmente através do uso de agulhas contaminadas. Alguns dos efeitos adversos mais importantes da heroína são os seguintes:

- *Morte súbita*. A morte súbita, geralmente relacionada à superdosagem, é um risco sempre presente, porque a pureza da droga geralmente é desconhecida (pode variar de 2% a 90%). A mortalidade anual dentre usuários de heroína nos Estados Unidos está estimada entre 1% e 3%. A morte súbita também pode ocorrer se a heroína for administrada após tolerância à droga, construída com o tempo, ser perdida (como durante um período na prisão). Os mecanismos da morte incluem depressão respiratória profunda, arritmia e parada cardíaca e intenso edema pulmonar.
- *Lesão pulmonar*. As complicações pulmonares incluem edema moderado a intenso, embolia séptica por endocardite infecciosa, abscesso pulmonar, infecções oportunistas e granulomas de corpo estranho por talco ou outros adulterantes. Embora os granulomas ocorram principalmente nos pulmões, às vezes são encontrados nos órgãos do sistema mononuclear fagocitário, especialmente baço, fígado e linfonodos que drenam as extremidades superiores. O exame desses tecidos com luz polarizada geralmente destaca os cristais de talco, ocasionalmente capturados dentro de células gigantes de corpo estranho.
- *Infecções*. Complicações infecciosas são comuns. Os quatro locais mais comumente afetados são a pele e o tecido subcutâneo, valvas cardíacas, fígado e pulmões. Em um grupo de pacientes usuários admitidos em um hospital, mais de 10% tinham endocardite, que com frequência assume a característica forma de envolvimento das valvas cardíacas do lado direito, especialmente a tricúspide. A maior parte dos casos é causada por *S. aureus*, mas fungos e uma infinidade de outros microrganismos também está implicada. A hepatite viral é a infecção mais comum dentre os indivíduos dependentes e é adquirida através do uso compartilhado de agulhas contaminadas. Nos Estados Unidos, essa prática também levou a uma grande incidência de infecção por HIV nos usuários de drogas intravenosas.
- *Pele*. As lesões cutâneas são provavelmente o sinal denunciador mais frequente da dependência de heroína. Alterações agudas incluem abscessos, celulite e ulcerações decorrentes das injeções subcutâneas. Cicatrizes nos locais de injeção, hiperpigmentação sobre veias comumente usadas, e veias trombosadas são as sequelas usuais das inoculações intravenosas repetidas.
- *Rins*. A doença renal é um risco relativamente comum. As duas formas encontradas com mais frequência são amiloidose (geralmente secundária a infecções na pele) e glomerulosclerose segmentar e focal; ambas induzem proteinúria e a síndrome nefrótica.

O abuso de oxicodona, um opioide oral disponível para tratamento da dor, aumentou significativamente nos últimos anos, nos Estados Unidos. De acordo com o National Institute of Drug Abuse, cerca de 5% dos alunos do ensino médio usaram oxicodona no ano de 2010, às vezes com resultados trágicos devido ao potente efeito supressor respiratório da droga. O número total de fatalidades anuais atribuídas ao abuso de opiáceos (e opioides) prescritos nos Estados Unidos aumentou de aproximadamente 3.000, em 1999, para 12 mil mortes, em 2008. A maior parte desse aumento é atribuída ao abuso do oxicodona, o qual ultrapassou a heroína como causa principal de morte relacionada aos derivados do ópio nos Estados Unidos.

Anfetaminas e Drogas Relacionadas

Metanfetamina

Essa droga que causa dependência, conhecida como *speed* ou *meth* (também conhecida como *cristal e ice)*, está bastante relacionada à anfetamina, mas tem efeitos mais fortes no SNC. O uso de metanfetamina subiu rapidamente nos Estados Unidos no início dos anos 2000, com um pico em 2005, mas, desde então, começou a cair. De acordo com pesquisas nacionais, o uso de metanfetamina caiu para aproximadamente 350 mil usuários em 2010, uma queda de mais de 50% desde 2006. A metanfetamina atua pela liberação da dopamina no cérebro, que inibe a neurotransmissão pré-sináptica nas vias sinápticas corticoestriatais, retardando a liberação de glutamato. A metanfetamina produz uma sensação de euforia, que é seguida de um "choque." O uso prolongado leva a comportamentos violentos, confusão e características psicóticas, que incluem paranoia e alucinações.

MDMA

MDMA (3,4 metilenodioximetanfetamina) é popularmente conhecida como *ecstasy*. A MDMA é utilizada principalmente por jovens entre os 14 e 34 anos de idade na América do Norte, Europa e Austrália. Ela em geral é administrada oralmente. Seus efeitos, que incluem euforia e sensações alucinógenas, que duram de 4 a 6 horas, são parcialmente atribuídos ao aumento da liberação de serotonina no SNC. Como o efeito da droga passa e a liberação aumentada está associada à interferência na síntese da serotonina, há uma depleção de serotonina após uso da droga, que só é reabastecida lentamente. O uso da MDMA também reduz o número de terminais axonais serotoninérgicos no estriado e no córtex e aumenta os efeitos periféricos da dopamina e dos agentes adrenérgicos. Os tabletes de MDMA podem ser adulterados com outras drogas, incluindo metanfetamina e cocaína, o que aumenta consideravelmente os efeitos no SNC.

Maconha (Marijuana)

É estimado que entre 2,6% e 5% dos adultos no mundo todo (119 milhões a 224 milhões de pessoas) usaram maconha (ou "erva", "bagulho") em 2010, tornando-a facilmente a droga ilícita mais usada no planeta. Vários estados dos Estados Unidos legalizaram o uso "recreacional" da maconha em 2013, e aparentemente, mais seguirão o exemplo; portanto, seu *status* como droga ilícita está sofrendo uma reavaliação.

A maconha é feita a partir das folhas da planta *Cannabis sativa*, que contém a substância psicoativa Δ^9-tetraidrocanabinol (THC). Aproximadamente 5% a 10% do THC é absorvido quando é fumado em um cigarro enrolado manualmente ("baseado"). Apesar dos inúmeros estudos, a questão central de se a droga possui efeitos adversos físicos e funcionais persistentes permanece não resolvida. Alguns dos efeitos inconvenientes anedóticos podem ser reações alérgicas ou idiossincrásicas, ou ainda possivelmente relacionadas aos contaminantes dos preparos, mais do que os efeitos farmacológicos da maconha. Entre os efeitos benéficos da maconha estão o uso potencial para tratar náusea secundária à quimioterapia para câncer e como um agente capaz de reduzir a dor em algumas condições crônicas difíceis de tratar de outra maneira. As consequências funcionais e orgânicas no SNC do hábito de fumar maconha têm sido alvo de pesquisa minuciosa. O seu uso distorce a percepção sensorial e prejudica a coordenação motora, mas esses efeitos agudos geralmente desaparecem em 4 a 5 horas. Com uso contínuo, essas alterações podem progredir para debilidades cognitivas e psicomotoras, como a incapacidade de julgar tempo, velocidade e distância, uma potencial causa de acidentes de carro. A maconha aumenta a frequência cardíaca e, ocasionalmente, a pressão sanguínea, e pode causar angina em indivíduos com doença arterial coronariana.

O sistema respiratório também é afetado pelo uso crônico da maconha; laringite, faringite, bronquite, tosse e rouquidão e sintomas semelhantes à asma já foram descritos, em associação com uma obstrução leve porém significativa das vias aéreas. Os cigarros de maconha contêm um grande número de carcinógenos que também estão presentes no tabaco. Fumar um cigarro de maconha, comparado com um cigarro de tabaco, está associado a um aumento de três vezes na quantidade de alcatrão inalado e retido nos pulmões, provavelmente em função do maior volume na tragada, inalação mais profunda, e mais tempo segurando a respiração.

Além do uso do THC como uma droga recreativa, um grande número de estudos caracterizou o *sistema canabinoide endógeno*, que consiste em *receptores canabinoides CB1 e CB2*, e lipídios endógenos ligantes conhecidos por *endocanabinoides*. Esse sistema participa na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, e modula o controle do apetite, ingestão alimentar e balanço energético, assim como a fertilidade e o comportamento sexual.

Outras Drogas

A variedade de drogas já experimentadas por indivíduos que procuram "novas experiências" (p. ex., "altos", "baixos", "experiências fora do corpo") é inacreditável. Essas drogas incluem diversos estimulantes, depressivos, analgésicos e alucinógenos (Tabela 9-6). Dentre esses estão PCP (fenilciclidina, um agente anestésico), analgésicos como Vicodin®, e cetamina, um agente anestésico utilizado em cirurgias veterinárias. A maioria das drogas de abuso é usada mais por homens do que por mulheres. A exceção são os tranquilizantes receitados, que são usados duas vezes mais por mulheres do que por homens, de forma abusiva, e que podem provocar dependência crônica.

A inalação crônica de vapores de tinta sem *spray*, solventes para tintas e algumas colas que contêm tolueno ("cheirar cola") pode causar anormalidades cognitivas e danos cerebrais, detectáveis em exames de imagem de ressonância magnética, que variam de demência leve a intensa. Como os inalantes são usados de forma perigosa em diversas combinações, não se sabe muito a respeito dos efeitos prejudiciais em longo prazo da maioria desses agentes. No entanto, seus efeitos agudos são claros: causam comportamento bizarro e frequentemente agressivo que leva à violência ou depressão de humor e pensamentos suicidas.

Novas drogas de abuso surgem todo ano. Um exemplo são os chamados *sais de banho*, substâncias cujo nome foi propositalmente mal atribuído e que apareceram em 2010 — sem nenhuma relação com tomar banho de verdade. Os sais de banho contêm 4-metilmetcatinona e metilendioxipirovalerona, substâncias químicas que possuem efeitos análogos aos da anfetamina quando aspiradas ou ingeridas. Eles estão associados a agitação, psicose, infarto do miocárdio e suicídio. Sem dúvida eles serão declarados ilegais, apenas para serem substituídos pela próxima geração de drogas "projetadas" e ilícitas.

Conceitos-chave

Agressões Causadas por Drogas

- Agressões causadas por drogas podem ocorrer pelo uso de fármacos terapêuticos (reações adversas aos medicamentos) ou por agentes não terapêuticos (drogas de abuso).
- Agentes antineoplásticos, anticoagulantes, preparados para THM e contraceptivos orais, acetaminofeno e aspirina estão entre os medicamentos mais frequentemente envolvidos.
- A THM aumenta o risco de câncer de mama e de endométrio, além do tromboembolismo, e aparentemente não protege contra doenças isquêmicas do coração. Contraceptivos orais possuem um efeito protetor contra cânceres de endométrio e de ovário, mas aumentam o risco de tromboembolismo e adenomas hepáticos.
- A superdosagem de acetaminofeno pode causar necrose centrolobular, levando à insuficiência hepática. Um tratamento precoce com agentes que restaurem os níveis de GSH pode limitar a toxicidade. A aspirina bloqueia a produção de tromboxano A_2, que pode produzir úlceras gástricas e hemorragia.
- As drogas com maiores índices de abuso incluem sedativo- hipnóticos (barbituratos, etanol), estimulantes psicomotores (cocaína, metanfetamina, *ecstasy*), narcóticos opioides (heroína, oxicodona), alucinógenos e canabinoides (maconha).

Agressão por Agentes Físicos

As agressões produzidas por agentes físicos são divididas nas seguintes categorias: trauma mecânico, agressão térmica, agressão elétrica e agressão por radiação ionizante. Cada tipo é considerado separadamente.

Trauma Mecânico

Forças mecânicas podem infligir diversas formas de dano. O tipo de lesão depende do formato do objeto que colide com o corpo, da quantidade de energia transmitida pelo impacto, e dos tecidos ou órgãos que sofrem o impacto. Lesões ósseas e da cabeça que resultam em lesões específicas são discutidas em outros capítulos (Caps. 26 e 28). Todos os tecidos moles reagem de maneira similar às forças mecânicas e os padrões de lesão podem ser divididos em escoriações, contusões, lacerações, feridas incisivas e feridas perfurantes[7]. Isso é apenas uma pequena amostra das diversas formas de trauma encontradas pelos patologistas forenses, que lidam com lesões produzidas por tiros, esfaqueamento, traumas contusos, acidentes de trânsito e outras causas. Além das análises morfológicas, a patologia forense atualmente inclui métodos moleculares para testes de identidade e métodos sofisticados para detectar a presença de substâncias estranhas. Detalhes sobre a prática da patologia forense podem ser encontrados em livros especializados.

Lesão Térmica

Tanto o calor quanto o frio em excesso são causas importantes de lesões. As queimaduras são o exemplo mais comum de lesões térmicas e são discutidas primeiro; serão seguidas por uma breve discussão sobre hipertermia e hipotermia.

Queimaduras Térmicas

Nos Estados Unidos, cerca de 450 mil indivíduos por ano recebem tratamento médico por queimaduras. Oitenta por cento das queimaduras são causadas por fogo ou por líquidos quentes, sendo estes últimos a principal causa em crianças. Estima-se que 3.500 pessoas morram por ano em consequência de lesões causadas por fogo ou inalação de fumaça, a maioria nas residências. Desde a década de 1970, houve uma redução marcante tanto nas taxas de mortalidade, quanto no tempo de hospitalização dos pacientes com queimaduras. Nos últimos anos, houve 45 mil hospitalizações por ano devido a queimaduras; entre as que foram tratadas em centros especializados em queimaduras (55% de todas as hospitalizações), a taxa de sobrevida esteve acima dos 95%, um testemunho notável das melhorias no cuidado de pacientes com queimaduras graves. Essas melhorias foram obtidas por meio de uma melhor compreensão dos efeitos sistêmicos das queimaduras maciças, prevenção de infecções nas feridas, e o uso de tratamentos que promovem a restauração da superfície da pele.

O significado clínico de uma queimadura depende dos seguintes fatores:

- Profundidade da queimadura.
- Porcentagem da superfície corporal envolvida.
- Lesões internas causadas pela inalação de fumaça quente e tóxica.
- Rapidez e eficácia da terapia, especialmente a administração de líquidos e eletrólitos e prevenção ou controle das infecções nas feridas.

As queimaduras eram classificadas em primeiro a quarto grau, de acordo com a profundidade da lesão (queimaduras de primeiro grau sendo as mais superficiais), mas agora são classificadas como superficiais, de espessura parcial e de espessura total.

- *Queimaduras superficiais* (anteriormente conhecidas como *queimaduras de primeiro grau*) atingem somente a epiderme.
- *Queimaduras de espessura parcial* (anteriormente conhecidas por *queimaduras de segundo grau*) envolvem lesões na derme.
- *Queimaduras de espessura total* (anteriormente conhecidas por *queimaduras de terceiro grau*) estendem-se até o tecido subcutâneo. As queimaduras de espessura total também podem comprometer o tecido muscular subjacente (essas eram anteriormente conhecidas como queimaduras de quarto grau).

Choque, sepse e *insuficiência respiratória* são os principais riscos à vida em pacientes com queimaduras. Especialmente nas queimaduras com mais de 20% da superfície corporal (chamadas de "grande queimado"), há um rápido (dentro de horas) desvio de líquidos corporais para os compartimentos intersticiais, tanto no local da queimadura quanto sistemicamente, devido à *síndrome de resposta inflamatória sistêmica*, que pode resultar em choque (Cap. 4). Devido ao extravasamento de líquido por aumento da permeabilidade vascular, há edema generalizado, incluindo edema pulmonar, que pode ser grave. Um efeito fisiopatológico importante das queimaduras é o desenvolvimento de um *estado hipermetabólico* associado à perda de calor excessiva e um aumento na necessidade de suporte nutricional. Estima-se que, quando mais de 40% da superfície corporal é queimada, a taxa metabólica em repouso pode dobrar.

O local da queimadura é ideal para o crescimento de microrganismos; o soro e os detritos fornecem nutrientes e a lesão tecidual compromete o fluxo sanguíneo, impedindo uma resposta inflamatória efetiva. Como consequência, praticamente todas as queimaduras são colonizadas por bactérias. Infecções são definidas pela presença de mais de 10^5 bactérias por grama de tecido, e a infecção local invasiva é definida pela presença de mais de 10^5 bactérias por grama no tecido não queimado adjacente à queimadura. O ofensor mais comum é a oportunista *Pseudomonas aeruginosa*, porém cepas resistentes aos antibióticos de bactérias comuns, adquiridas nos hospitais, como o *S. aureus* resistente à meticilina, e fungos, em particular do gênero *Candida*, também podem estar envolvidas. Além disso, as defesas celular e humoral contra infecções estão comprometidas, e as funções dos linfócitos e fagócitos estão debilitadas. A disseminação bacteriana para a circulação e a liberação de substâncias tóxicas como a endotoxina no local queimado têm consequências nefastas. As consequências mais graves e frequentes são pneumonia ou choque séptico com insuficiência renal e/ou síndrome da angústia respiratória aguda (Cap. 15).

A *falência múltipla de órgãos consequente à sepse por queimaduras* diminuiu bastante durante os últimos 30 anos, em função da introdução de técnicas de excisão precoce e enxerto da área queimada. A remoção da área queimada diminui a infecção e reduz a necessidade de cirurgia de reconstrução. O enxerto é feito com lâminas de pele de espessura parcial; substitutos dérmicos, que servem como um leito para a reprodução celular, podem ser utilizados em queimaduras de espessura total.

Lesões nas vias aéreas e nos pulmões podem se desenvolver dentro de 24 a 48 horas após a queimadura e podem resultar do efeito direto do calor sobre a boca, nariz e vias aéreas superiores, ou da inalação do ar aquecido e de gases nocivos da fumaça. Gases hidrossolúveis, como o cloro, óxidos de enxofre e amônia, podem reagir com a água para formar ácidos ou álcalis, especialmente nas vias aéreas superiores, produzindo inflamação e edema, que podem levar à obstrução parcial ou total das vias aéreas. Gases lipossolúveis, como o óxido nitroso e produtos de plásticos queimados, têm maior probabilidade de atingir as vias aéreas profundas, produzindo pneumonite química.

Nos sobreviventes de queimaduras, o desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas, tanto no local da queimadura quanto nos locais de retirada de pele para o enxerto e o prurido podem ser um problema difícil de tratar em longo prazo. Cicatrizes hipertróficas são complicações comuns em queimaduras, caracterizadas pela deposição excessiva de colágeno no leito da ferida em cicatrização; sua etiologia não é bem compreendida.

Morfologia

Macroscopicamente, as queimaduras de espessura integral são brancas ou carbonizadas, secas e indolores (em função da destruição das terminações nervosas), ao passo que, dependendo da profundidade, as queimaduras de espessura parcial são de cor rosa ou mosqueadas, com bolhas e dolorosas. Histologicamente, o tecido desvitalizado revela necrose coagulativa, e os tecidos vivos adjacentes rapidamente acumulam células inflamatórias e intensa exsudação.

Hipertermia

Exposição prolongada a ambientes com temperatura elevada pode resultar em cãibras pelo calor, exaustão pelo calor e intermação ou insolação (*heat stroke*).

- *Cãibras pelo calor* resultam da perda dos eletrólitos através da sudorese. Cãibras dos músculos voluntários,

geralmente associadas a exercícios vigorosos, são uma característica importante. Mecanismos de dissipação de calor são capazes de manter a temperatura corporal central normal.

- *Exaustão pelo calor* é provavelmente a síndrome hipertérmica mais comum. O surgimento é repentino, com prostração e colapso, e resulta da falência no sistema cardiovascular em compensar a hipovolema causada pela desidratação. Após um período de colapso, que geralmente é breve, o equilíbrio é restabelecido espontaneamente caso a vítima possa ser reidratada.
- *Intermação ou insolação (heat stroke)* está associada a ambientes com altas temperaturas, alta umidade e esforço. Adultos mais velhos, indivíduos sob estresse físico intenso (incluindo jovens atletas e recrutas militares), e indivíduos com doenças cardiovasculares estão sob um risco particularmente alto de sofrer uma intermação. Os mecanismos termorreguladores falham, a sudorese cessa, e a temperatura corporal central aumenta para mais de 40°C, levando a disfunção de múltiplos órgãos, que pode ser rapidamente fatal. A hipertermia vem acompanhada por uma vasodilatação generalizada intensa, produzindo sequestro de sangue na periferia e uma redução do volume de sangue circulante eficaz. Hipercalemia, taquicardia, arritmias e outros efeitos sistêmicos são comuns. É particularmente importante a presença de contrações sustentadas dos músculos esqueléticos, as quais podem exacerbar a hipertermia e provocar necrose do músculo (rabdomiólise). Esse fenômeno parece originar-se da nitrosilação do receptor de rianodina tipo 1 (RYR1), que está localizado no retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. O RYR1 regula a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. A intermação altera a função do RYR1 e permite que o cálcio "vaze" para o citoplasma, onde ele estimula a contração do músculo e a produção de calor. As mutações hereditárias no *RYR1* ocorrem na condição chamada *hipertermia maligna*, caracterizada por um aumento na temperatura corporal central "tipo intermação" e contrações musculares após a exposição a anestésicos comuns. As mutações do *RYR1* também podem aumentar a suscetibilidade de humanos à intermação e produzir intolerância ao calor em camundongos. É interessante que camundongos com mutações do *RYR1* são protegidos da intermação por fármacos que inibem a liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático, sugerindo que é possível produzir terapias específicas para aqueles que desenvolvem, ou estão em risco de desenvolver, intermação ou hipertermia maligna.

Hipotermia

Exposição prolongada a ambientes de baixa temperatura leva à hipotermia, uma condição observada com bastante frequência em moradores de rua. Alta umidade, roupas molhadas e dilatação dos vasos sanguíneos superficiais resultante da ingestão de álcool aceleram a redução da temperatura corporal. Com uma temperatura corporal de aproximadamente 32°C, ocorre perda de consciência, seguida de bradicardia e fibrilação atrial com temperaturas centrais mais baixas.

A hipotermia causa lesões por meio de dois mecanismos:

- *Efeitos diretos* provavelmente são mediados por rupturas físicas dentro das células através de grandes concentrações de sal causadas pela cristalização da água intra e extracelular.
- *Efeitos indiretos* resultantes das alterações circulatórias, que variam dependendo da taxa e da duração da queda de temperatura. O resfriamento lento pode induzir vasoconstrição e aumentar a permeabilidade vascular, levando a edema e hipoxia. Tais alterações são típicas do "pé de trincheira". Essa condição que ocorreu em soldados que ficavam longos períodos de tempo em trincheiras alagadas durante a Primeira Guerra Mundial (1914-1918), frequentemente causava gangrena, necessitando de amputação. Com o resfriamento rápido e persistente, a vasoconstrição e o aumento da viscosidade do sangue no local podem causar lesão isquêmica e alterações degenerativas nos nervos periféricos. Nessa situação, a lesão vascular e o edema tornam-se evidentes somente após a temperatura começar a retornar ao normal. Entretanto, durante o período da isquemia, alterações hipóxicas e infarto dos tecidos afetados podem ocorrer (p. ex., gangrena dos dedos dos pés ou dos pés).

Agressão pela Energia Elétrica

As lesões elétricas, frequentemente fatais, podem ocorrer por contato com correntes de baixa voltagem (i.e., em casa ou no trabalho) ou com correntes de alta voltagem conduzidas por linhas elétricas de alta tensão ou produzidas pelos raios na natureza. Existem dois tipos de lesão: (1) queimaduras e (2) fibrilação ventricular ou

cardíaca e falência dos centros respiratórios, resultantes da interrupção dos impulsos elétricos normais. O tipo de lesão e a gravidade e extensão das queimaduras dependem da força (amperagem), duração e do caminho da corrente elétrica dentro do corpo.

A voltagem dentro de casa ou no trabalho (120 ou 220 V) é alta o suficiente para que, com baixa resistência no local de contato (quando a pele está molhada), corrente suficiente consiga passar através do corpo para causar sérias lesões, incluindo *fibrilação ventricular.* Caso a corrente elétrica se mantenha, ela poderá gerar calor suficiente para produzir queimaduras nos locais de entrada e saída, assim como nos órgãos internos. Uma característica importante da corrente alternada, o tipo disponível na maioria das residências, é que ela induz espasmo muscular tetânico, de modo que quando um condutor ou um disjuntor é segurado, é provável que o indivíduo fique agarrado a ele, prolongando o período da ação da corrente elétrica. Isso resulta em maior probabilidade de desenvolvimento de queimaduras elétricas extensas e, em alguns casos, em espasmos dos músculos da parede torácica, causando morte por asfixia. Correntes produzidas por fontes de alta voltagem causam dano similar; entretanto, em função dos grandes fluxos de corrente gerada, essas são mais prováveis de produzir paralisia dos centros medulares e queimaduras extensas. O raio é uma causa clássica de lesão elétrica de alta voltagem. Campos magnéticos e de radiação de micro-ondas, quando suficientemente intensos, podem também produzir queimaduras, geralmente na pele e tecidos subjacentes, e também podem interferir com marca-passos cardíacos.

Agressão por Radiação Ionizante

A *radiação* é um tipo de energia que se transmite na forma de ondas ou partículas de alta velocidade. A radiação tem uma ampla variedade de energias que abrangem o espectro eletromagnético; ela pode ser dividida em radiação não ionizante e ionizante. A energia da radiação não ionizante, como a luz UV e a infravermelha, micro-ondas e ondas sonoras, consegue mover átomos em uma molécula ou colocá- los para vibrar, mas não é suficiente para deslocar elétrons dos átomos. Em contrapartida, a *radiação ionizante* possui energia suficiente para remover elétrons fortemente unidos nos átomos. A colisão dos elétrons com outras moléculas libera mais elétrons, em uma reação em cascata, chamada de ionização. As principais fontes de radiação ionizante são *raios X* e *raios gama* (ondas eletromagnéticas de altas frequências), *nêutrons de alta energia, partículas alfa* (compostas de dois prótons e dois nêutrons), e *partículas beta*, que são essencialmente elétrons. Em quantidades equivalentes de energia, as partículas alfa induzem grandes danos em uma área restrita, ao passo que os raios X e raios gama dissipam a energia em um trajeto mais longo e penetrante e produzem um dano consideravelmente menor por unidade de tecido. Cerca de 50% da dose total de radiação ionizante recebida pela população dos Estados Unidos é produzida pelo homem, sendo a maioria proveniente de dispositivos médicos e radioisótopos. De fato, a exposição dos pacientes à radiação ionizante durante exames de imagem radiológica quase duplicaram entre o começo dos anos 1980 e 2006, principalmente devido ao uso mais difundido dos exames de tomografia computadorizada (TC).

A radiação ionizante é uma faca de dois gumes. É indispensável na prática da medicina, sendo utilizada no tratamento de câncer, no diagnóstico por imagem, e nos radioisótopos para diagnósticos ou tratamento, mas também produz efeitos adversos a curto e longo prazo, como *fibrose, mutagênese, carcinogênese* e *teratogênese.*

Unidades de Radiação

Diversos termos confusos são utilizados para descrever as doses de radiação, as quais podem ser quantificadas de acordo com a quantidade de radiação emitida pela fonte, a dose de radiação absorvida por uma pessoa e o efeito biológico da radiação. Os termos normalmente utilizados são os seguintes:

- *Curie* (Ci) representa as desintegrações por segundo de um radionuclídeo (radioisótopo). Um Ci é igual a $3{,}7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo. Essa é a expressão da quantidade de radiação emitida por uma fonte.
- *Gray* (Gy) é uma unidade que expressa a energia absorvida pelo tecido-alvo por unidade de massa. Um Gy corresponde à absorção de 10^4 erg/g de tecido. Um centigray (cGy), que é a absorção de 100 erg/g de tecido, é equivalente a 100 Rads (dose absorvida de radiação), abreviados por R. A terminologia cGy atualmente substitui o Rad na prática médica.
- *Sievert* (Sv) é uma unidade de dose equivalente que depende dos efeitos biológicos da radiação, em vez dos efeitos físicos (substituiu uma unidade chamada “Rem”). Para a mesma dose absorvida, os vários tipos de

radiação produzem diferentes quantidades de dano. A "dose equivalente" é o que serve de controle para essa variação e, portanto, fornece uma medida uniforme da dose biológica. A dose equivalente (expressa em *Sieverts*) corresponde à dose absorvida (expressa em Grays) multiplicada pela eficácia biológica relativa da radiação. A eficácia biológica relativa depende do tipo de radiação, do tipo e volume do tecido exposto, da duração da exposição e de outros fatores biológicos (discutidos adiante). A dose efetiva dos raios X em radiografias e tomografias computadorizadas é comumente expressa em miliSieverts (mSv). Para a radiação X, 1 mSv = 1 mGy.

Principais Determinantes dos Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante

Além das propriedades físicas da radiação, os seus efeitos biológicos dependem em grande parte dos seguintes fatores.

- A *taxa de distribuição* modifica de maneira significativa o efeito biológico. Embora o efeito da energia radiante seja cumulativo, doses divididas podem permitir as células reparar alguns dos danos entre as exposições. Dessa forma, doses fracionadas da energia radiante têm efeito cumulativo somente na extensão em que o reparo durante os intervalos de "recuperação" é incompleto. A terapia por radiação de tumores explora a capacidade geral das células normais de se repararem e se recuperarem mais rapidamente do que as células tumorais, e, dessa forma, não sofrerem tanto dano cumulativo pela radiação.
- O *tamanho do campo (área que recebe a irradiação)* possui grande influência nas consequências de irradiação. O corpo pode suportar doses relativamente altas de radiação quando são distribuídas em campos pequenos e cuidadosamente delimitados, ao passo que doses menores, mas distribuídas em áreas maiores, podem ser fatais.
- *Proliferação celular.* Em função de a radiação ionizante danificar o DNA, as células que se dividem rapidamente são mais vulneráveis à lesão que as células quiescentes (Fig. 9-16). Exceto nas doses extremamente altas que prejudicam a transcrição do DNA, a irradiação não mata células que não se dividem, como os neurônios e as células musculares estriadas. No entanto, como foi discutido no Capítulo 7, nas células em divisão, o dano ao DNA é detectado por sensores que produzem sinais que ativam o p53, o "guardião do genoma". O p53, por sua vez, regula a expressão dos genes que, inicialmente, param o ciclo celular, e caso o dano no DNA seja grande demais para ser reparado, genes que causam a morte celular através da apoptose.
  Compreensivelmente, então, os tecidos com uma alta taxa de divisão celular, como as *gônadas, medula óssea, tecido linfoide* e a *mucosa do trato gastrointestinal*, são extremamente vulneráveis à radiação, e a lesão é manifestada logo após a exposição.

RADIAÇÃO IONIZANTE

EFEITO INDIRETO

Ionização

Formação de radicais livres

Potencialização sob alta tensão de oxigênio

EFEITO DIRETO

Dano ao DNA

Reparo ineficaz ou anômalo

Reparo do DNA e reconstituição do tecido

Inibição da divisão celular

Reparo ineficaz ou anômalo

Eventos transformadores adicionais

Morte celular

Feto ou células germinativas: teratogênese

Carcinogênese

FIGURA 9-16 Efeitos da radiação ionizante no DNA e suas consequências. Os efeitos no DNA podem ser diretos ou, predominantemente, indiretos, através da formação de radicais livres.

- *Efeitos no oxigênio e hipoxia.* A produção de espécies reativas de oxigênio a partir de reações com radicais livres gerados pela radiólise da água é o principal mecanismo pelo qual o DNA é danificado pela radiação ionizante. Tecidos pouco vascularizados com baixa oxigenação, como a zona central de tumores que crescem rapidamente, geralmente são menos sensíveis à terapia de radiação do que os tecidos não hipóxicos.
- *Dano vascular.* Dano às células endoteliais, que são moderadamente sensíveis à radiação, causa estreitamento ou obstrução dos vasos sanguíneos, provocando prejuízo na restauração tecidual, fibrose e atrofia isquêmica crônica. Essas alterações podem aparecer meses ou anos após a exposição (Fig. 9-17). Os efeitos tardios nos tecidos com baixa taxa de proliferação celular, como o cérebro, rins, fígado, músculos e tecido subcutâneo, consistem em morte celular, atrofia e fibrose. Esses efeitos estão associados ao dano vascular e à liberação de mediadores pró-inflamatórios nas áreas irradiadas.

FIGURA 9-17 Lesão vascular crônica induzida por radiação com fibrose subintimal ocluindo a luz do vaso. (American Registry of Pathology© 1990.)

A Figura 9-18 exibe as consequências gerais da exposição à radiação. Elas variam de acordo com a dose da irradiação e o tipo de exposição. A Tabela 9-7 lista a dose-limite estimada para os efeitos agudos da radiação em órgãos específicos; a Tabela 9-8 lista as síndromes causadas pela exposição de corpo inteiro a diversas doses de radiação.

Tabela 9-7

Doses-Limite Estimadas para Efeitos Agudos da Radiação em Órgãos Específicos

Efeito na Saúde	Órgão	Dose (Sv)
Esterilidade temporária	Testículos	0,15
Redução da hematopoiese	Medula óssea	0,50
Efeitos reversíveis na pele (p. ex., eritema)	Pele	1-2
Esterilidade permanente	Ovários	2,5-6
Perda temporária de cabelo	Pele	3-5
Esterilidade permanente	Testículo	3,5
Catarata	Cristalino	5

Tabela 9-8

Efeitos da Radiação Ionizante de Corpo Inteiro

	0-1 Sv	1-2 Sv	2-10 Sv	10-20 Sv	>50 Sv
Local principal da lesão	Nenhum	Linfócitos	Medula óssea	Intestino delgado	Cérebro
Sinais e sintomas principais	Nenhum	Granulocitopenia moderada Linfopenia	Leucopenia, hemorragia, perda de cabelo, vômito	Diarreia, febre, desequilíbrio eletrolítico, vômito	Ataxia, coma, convulsões vômito
Tempo de desenvolvimento	–	De 1 dia até 1 semana	De 2 a 6 semanas	De 5 a 14 dias	De 1 a 4 horas
Letalidade	Nenhum	Nenhum	Variável (0% a 80%)	100%	100%

CÉREBRO
- Adulto – resistente
- Embrião – destruição de neurônios e células gliais (semanas a meses)

PELE
- Eritema, edema (precoce)
- Despigmentação (semanas a meses)
- Atrofia, câncer (meses a anos)

PULMÕES
- Edema
- SARA
- Fibrose intersticial (meses a anos)

LINFONODOS
- Perda aguda de tecido
- Atrofia e fibrose (tardia)

TRATO GASTROINTESTINAL
- Lesão da mucosa (precoce)
- Ulceração (precoce)
- Fibrose da parede (tardia)

GÔNADAS
- Testículo (destruição) Espermatogônias Espermátides Espermatozoides
- Ovários (destruição) Células germinativas Células da granulosa

Precoce

- Atrofia e fibrose das gônadas (tardia)

SANGUE E MEDULA ÓSSEA
- Trombocitopenia
- Leucopenia
- Anemia
- Linfopenia

Precoce

FIGURA 9-18 Visão geral das principais consequências morfológicas da agressão por radiação. As alterações iniciais (precoces) ocorrem em horas a semanas; as alterações tardias ocorrem de meses a anos. SARA, Síndrome da angústia respiratória aguda.

Morfologia

As células que sobrevivem aos danos pela energia radiante mostram uma ampla gama de **alterações estruturais nos cromossomos**, que estão relacionadas a quebras no DNA de dupla-hélice, incluindo deleções, translocações e fragmentação. O fuso mitótico frequentemente torna-se desordenado, e poliploidia e aneuploidia são encontradas. Surgem **tumefação nuclear** e condensação da cromatina com formação de grumos; a ruptura da membrana nuclear também pode ser vista. Apoptose pode ocorrer. Diversas **anormalidades morfológicas**

nucleares podem ser observadas. Células gigantes com núcleo pleomórfico ou com mais de um núcleo podem surgir e persistir durante anos após a exposição. Com doses extremamente altas de energia radiante, características de morte celular aparecem rapidamente, como a picnose nuclear e a cariólise.

Além de afetar o DNA e o núcleo, a energia radiante provoca diversas **alterações citoplasmáticas**, incluindo tumefação citoplasmática, deformações nas mitocôndrias, e degeneração do retículo endoplasmático. A membrana plasmática se rompe e defeitos focais podem ser observados. A constelação histológica do pleomorfismo celular, formação da células gigantes, alterações conformacionais do núcleo e figuras mitóticas anormais criam mais do que uma semelhança passageira entre as células lesadas pela radiação e as células do câncer, um problema que atormenta o patologista quando avalia tecidos irradiados para pesquisar a possível persistência de células tumorais.

Alterações vasculares e fibrose intersticial também são proeminentes nos tecidos irradiados (Fig. 9-19). No período logo após a irradiação, os vasos exibem somente dilatação. Com o passar do tempo, ou com doses mais altas, uma variedade de alterações degenerativas aparece, incluindo tumefação e vacuolização das células endoteliais, ou mesmo necrose e dissolução das paredes de pequenos vasos, como capilares e vênulas. Os vasos afetados podem se romper ou trombosar. Ainda mais tarde, proliferação das células endoteliais, hialinização do colágeno e espessamento da túnica íntima são observados nos vasos irradiados, resultando em um intenso estreitamento ou até obliteração da luz vascular. Nesse período, o aumento na deposição do colágeno intersticial no campo irradiado, geralmente, torna-se evidente, levando a formação de cicatrizes e contrações.

FIGURA 9-19 Alterações vasculares e fibrose em glândulas salivares produzidas por radioterapia na região do pescoço. **A,** Glândula salivar normal. **B,** Fibrose causada pela radiação. **C,** Fibrose e alterações vasculares caracterizadas por espessamento fibrointimal e esclerose arteriolar. V, luz do vaso; I, Íntima espessada. (Cortesia da Dra. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

Irradiação de Corpo Inteiro

A exposição de grandes áreas do corpo mesmo a pequenas doses de radiação pode ter efeitos devastadores. Doses abaixo de 1 Sv produzem poucos ou nenhum sintoma. Entretanto, níveis mais altos de exposição podem causar efeitos na saúde conhecidos por *síndromes de irradiação aguda*, que em doses progressivamente altas envolve os sistemas hematopoiético, gastrointestinal e nervoso central. As síndromes associadas com exposições de corpo inteiro à radiação ionizante são apresentadas na Tabela 9-8.

Efeitos Agudos nos Sistemas Hematopoiético e Linfoide

Os sistemas hematopoiético e linfoide são extremamente suscetíveis à radiação e merecem uma menção especial. Com altos níveis de doses e grandes campos de exposição, aparece *linfopenia grave* dentro de horas após a exposição, juntamente com retração dos linfonodos e baço. A radiação mata diretamente os linfócitos, tanto na

circulação quanto nos tecidos (linfonodos, baço, timo, intestinos). Com doses subletais de radiação, a regeneração a partir de precursores viáveis é imediata, levando à restauração da contagem normal de linfócitos no sangue dentro de semanas ou meses. Os precursores hematopoiéticos na medula óssea também são bastante sensíveis à energia radiante, o que produz uma *aplasia medular* dose-dependente. Os efeitos agudos da irradiação da médula óssea na contagem das células circulantes refletem a cinética de renovação dos elementos formados — os granulócitos, plaquetas e hemácias, que têm meias-vidas de menos de 1 dia, 10 dias e 120 dias, respectivamente. Após um breve aumento na contagem de neutrófilos circulantes, a *neutropenia* surge em alguns dias. A contagem de neutrófilos alcançam o nadir, frequentemente próxima de zero, durante a 2ª semana. Caso o paciente sobreviva, a recuperação na contagem de granulócitos para a normal requer 2 a 3 meses. A *trombocitopenia* aparece no fim da 1ª semana, com o nadir da contagem das plaquetas ocorrendo após a dos granulócitos; a recuperação é igualmente retardada. A *anemia* aparece após 2 a 3 semanas e pode persistir durante meses. É compreensível que doses mais altas de radiação produzam mais citopenias graves e períodos mais prolongados de recuperação. Doses muito altas destroem as células-tronco da medula e induzem uma aplasia medular permanente (*anemia aplásica*) caracterizada pela falha na recuperação da contagem sanguínea, ao passo que, com doses mais baixas, a aplasia medular é apenas temporária.

Fibrose

Uma consequência comum da terapia por radiação para o tratamento de câncer é o desenvolvimento de fibrose nos tecidos incluídos no campo irradiado (Fig. 9-19). A fibrose pode ocorrer semanas ou meses após a irradiação como consequência da substituição das células do parênquima mortas por tecido conjuntivo, levando à formação de cicatrizes e adesões. O dano vascular, a morte das células- tronco teciduais, e a liberação de citocinas e quimiocinas promotoras da inflamação e da ativação fibroblástica são os principais contribuintes para o desenvolvimento da fibrose induzida por radiação (Figs. 9-20 e 9-21). Locais comuns de fibrose após o tratamento com radiação são os pulmões, as glândulas salivares, após terapia de radiação para câncer de cabeça e pescoço, e as regiões pélvica e colorretal, após o tratamento do câncer de próstata, reto ou colo uterino.

FIGURA 9-20 Dermatite crônica por radiação com atrofia da epiderme, fibrose da derme e telangiectasia dos vasos sanguíneos subcutâneos. (American Registry of Pathology© 1990.)

FIGURA 9-21 Extensa fibrose mediastinal pós-radioterapia para um carcinoma do pulmão. Observe o pericárdio acentuadamente espesso. (Retirada da coleção de ensino do Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, Texas).

Dano ao DNA e Carcinogênese

A radiação ionizante pode causar múltiplos tipos de lesão no DNA, incluindo danos em bases isoladas, quebras nas hélices de cadeia simples ou dupla, e ligações cruzadas de complexo DNA-proteína. Nas células que sobrevivem, defeitos simples são reparados através de diversos sistemas enzimáticos presentes na maioria das células dos mamíferos. Os danos mais sérios ao DNA consistem das *quebras da cadeia dupla (DSBs, do inglês, double-stranded breaks)*. Dois tipos de mecanismos podem reparar DSB em células de mamíferos: a *recombinação homóloga* e a *recombinação por união de pontas não homólogas (NHEJ, do inglês, nonhomologous end joining)*, sendo a NHEJ o caminho mais comum de reparo. O reparo de DNA através da NHEJ frequentemente produz mutações, incluindo deleções e duplicações curtas, ou aberrações cromossomiais notáveis, como translocações e inversões. Caso a replicação das células contendo DSB não seja interrompida pelos pontos de controle do ciclo celular (Cap. 1), as células com dano cromossômico persistem e podem iniciar a carcinogênese muito anos depois. Recentemente, reconheceu-se que essas células anormais também podem ter um "efeito espectador" (*bystander effect*), isto é, elas alteram o comportamento das células não irradiadas adjacentes através da produção de fatores de crescimento e citocinas. Os "efeitos espectadores" enquadram-se nos efeitos "colaterais" da radiação.

Riscos de Câncer por Exposição à Radiação

Qualquer célula capaz de divisão que sofre e mantém uma mutação tem o potencial de tornar-se cancerosa. Logo, um aumento na incidência de neoplasias ocorre em qualquer órgão após a exposição à radiação ionizante. O nível de radiação necessário para aumentar o risco do desenvolvimento de câncer é difícil de ser determinado, mas há pouca dúvida de que exposições agudas ou prolongadas, que resultem em doses acima de 100 mSv, causem sérias consequências, inclusive o câncer. A prova desse risco é encontrada no aumento da incidência de leucemias e tumores sólidos em diversos órgãos (p. ex., tireoide, mama e pulmões) em sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki; pelo grande número de cânceres de tireoide em sobreviventes do acidente de Chernobyl; na elevada incidência de câncer da tireoide e na frequência de leucemia e defeitos ao nascimento nos habitantes das Ilhas Marshall, expostos a partículas radioativas[8]; e pelo desenvolvimento de "cânceres secundários", como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, e tumores sólidos, em indivíduos que receberam terapia de radiação para cânceres como o linfoma de Hodgkin. Os riscos em longo prazo de câncer causados por exposição à radiação entre 5 e 100 mSv são mais difíceis de serem estabelecidos, porque medidas precisas dos riscos necessitam de grandes grupos populacionais, variando entre 50 mil e 5 milhões de pessoas.

Apesar disso, para raios X e raios gama há boas evidências de um aumento estatisticamente significativo no risco de câncer com doses agudas acima de 50 mSv e evidências "razoáveis" para doses agudas acima de 5 mSv; como pontos de referência, uma única radiografia de tórax em PA, uma radiografia de tórax em perfil e uma TC do tórax liberam doses efetivas sobre os pulmões de 0,01, 0,15 e 10 mSv, respectivamente. Acredita-se que o risco de cânceres secundários após a irradiação seja maior em crianças. Essa crença se baseia, em parte, em um estudo epidemiológico de larga escala recente que mostra que crianças que realizaram ao menos dois exames de TC apresentam um aumento pequeno mas mensurável no risco de ter leucemia e tumores malignos cerebrais, e, estudos mais antigos mostraram que a radioterapia aplicada no tórax provavelmente produz câncer de mama, quando administrada em meninas adolescentes.

O aumento do risco de desenvolvimento de câncer também pode ser associado a exposições ocupacionais. O gás *radônio* é um produto ubíquo derivado do decaimento espontâneo do urânio. Seus efeitos carcinogênicos são em grande parte atribuíveis a dois produtos de decaimento, *polônio 214* e *polônio 218* ("filhos do radônio"), que emitem partículas alfa. O polônio 214 e o 218 produzidos a partir do radônio inalado tendem a depositar-se no pulmão, e a exposição crônica em mineiros de urânio pode ocasionar carcinomas no pulmão. Os riscos também estão presentes nas residências nas quais os níveis de radônio são altos, comparáveis aos encontrados nas minas. Entretanto, há pouca evidência que sugira que o radônio contribua para o aumento do risco de câncer de pulmão nos núcleos familiares. Por razões históricas, também mencionamos aqui o desenvolvimento de osteossarcomas após a exposição ao rádio em pintores de mostradores de relógio com tinta à base de rádio, químicos, radiologistas e pacientes expostos ao rádio para o tratamento de diversas doenças, no início do século XX.

Conceitos-chave

Lesões Causadas por Radiação

- A radiação ionizante pode lesar as células direta ou indiretamente, gerando radicais livres a partir da água ou do oxigênio molecular.
- A radiação ionizante danifica o DNA; portanto, as células que se dividem frequentemente, como as células germinativas, as da medula óssea e do trato gastrointestinal são mais sensíveis à agressão pela radiação.
- Danos ao DNA que não são adequadamente reparados podem resultar em mutações que predispõem as células afetadas à transformação neoplásica.
- A radiação ionizante causa danos vasculares e esclerose, resultando em necrose isquêmica das células parenquimatosas e sua substituição por tecido fibroso.

Doenças Nutricionais

A desnutrição, também chamada *desnutrição proteico-energética ou DPE (ou proteico-calórica)*, é uma consequência da ingestão inadequada de proteínas e calorias ou de deficiências na absorção ou digestão de proteínas, resultando na perda de tecido adiposo e muscular, perda de peso, letargia e fraqueza generalizada. Milhões de indivíduos nas nações em desenvolvimento são desnutridos e famintos ou vivem no cruel limite da inanição. No mundo industrial e, mais recentemente, também nos países em desenvolvimento, a *obesidade* tornou-se um dos maiores problemas da saúde pública, devido à sua associação ao desenvolvimento de doenças como o diabetes, a aterosclerose e o câncer.

As seções seguintes apenas tocam na superfície dos transtornos nutricionais. Uma atenção especial é dada à DPE, à anorexia nervosa e à bulimia, às deficiências vitamínicas e de oligoelementos, à obesidade, e uma breve síntese apresenta a relação entre a alimentação e a aterosclerose e o câncer. Outros nutrientes e problemas nutricionais são discutidos no contexto das doenças específicas.

Insuficiência Dietética

Uma alimentação adequada deve fornecer: (1) energia suficiente, na forma de carboidratos, gorduras e proteínas, para as necessidades metabólicas diárias do corpo; (2) aminoácidos e ácidos graxos para serem utilizados como

blocos de construção para a síntese de proteínas e lipídios; e (3) vitaminas e minerais, que funcionam como coenzimas ou hormônios nas vias metabólicas vitais ou, como no caso do cálcio e do fosfato, como componentes estruturais importantes. Na *desnutrição primária*, um ou todos esses componentes estão faltando na alimentação. Em contrapartida, na *desnutrição secundária*, a desnutrição resulta da má absorção, falha na utilização ou armazenamento, perda excessiva ou aumento da necessidade de nutrientes.

Há diversas condições que podem resultar em desnutrição primária ou secundária:

- *Pobreza.* Moradores de rua, indivíduos idosos e crianças pobres geralmente sofrem de DPE, assim como de deficiência de micronutrientes. Em países pobres, a pobreza, más colheitas, morte dos rebanhos e seca, geralmente em tempos de guerra e reviravoltas políticas, criam o cenário para a desnutrição de crianças e adultos.
- *Infecções.* A DPE aumenta a suscetibilidade a diversas doenças infecciosas comuns. Reciprocamente, as infecções têm um efeito negativo na nutrição, e estabelecem um círculo vicioso.
- *Doenças crônicas e agudas.* A taxa metabólica basal torna-se acelerada em diversas doenças, resultando no aumento das necessidades diárias de todos os nutrientes. A incapacidade de reconhecer essas necessidades nutricionais pode retardar a recuperação. A DPE está presente com frequência em pacientes com doenças consumptivas, como o *câncer avançado* e a *AIDS* (ver adiante).
- *Alcoolismo crônico.* Indivíduos alcoólatras podem às vezes sofrer de DPE, mas frequentemente possuem deficiências de vitaminas, especialmente tiamina, piridoxina, folato e vitamina A, como resultado da deficiência dietética, absorção gastrointestinal defeituosa, utilização e armazenamento anormais dos nutrientes, aumento das necessidades metabólicas e elevação da taxa de perda. A incapacidade de reconhecer a possibilidade da deficiência de tiamina em indivíduos com alcoolismo crônico pode resultar em dano cerebral irreversível (p. ex., *encefalopatia de Wernicke* e a *psicose de Korsakoff*, discutidas no Cap. 28).
- *Ignorância e insuficiência de suplementação dietética.* Até mesmo indivíduos com boa situação financeira falham em reconhecer que crianças, adolescentes e gestantes têm maiores necessidades nutricionais. A ignorância sobre o conteúdo nutricional de diversos alimentos também é um fator contribuinte. Alguns exemplos são: deficiência de ferro em bebês alimentados exclusivamente com leites artificiais; arroz polido utilizado como fonte principal de uma alimentação pode gerar falta de quantidades adequadas de tiamina; falta de iodo nos alimentos e na água em regiões distantes dos oceanos, a menos que suplementos sejam fornecidos.
- *Restrição dietética autoimposta. Anorexia nervosa*, *bulimia* e transtornos alimentares menos visíveis afetam muitos indivíduos preocupados com a sua imagem corporal e que são obcecados com o seu peso (anorexia e bulimia são discutidas mais adiante).
- *Outras causas.* Outras causas da desnutrição incluem doenças gastrointestinais e síndromes de má absorção, doenças genéticas, terapias com medicamentos específicos (que bloqueiam a absorção ou utilização de nutrientes específicos), e nutrição parenteral total inadequada.

Desnutrição Proteico-energética

DPE grave é uma doença séria e frequentemente letal que afeta preferencialmente crianças. É comum em países de baixa renda, onde afeta até 30% das crianças e é um fator importante nas altas taxas de mortalidade entre crianças com menos de 5 anos de idade. Estima-se que a desnutrição seja a responsável por aproximadamente 50% das mortes anuais na infância nos países em desenvolvolvimento. Em países desenvolvidos, a DPE frequentemente ocorre em pacientes mais velhos e debilitados, em casas de repouso e hospitais, mas também ocorre com uma frequência perturbadora em crianças que vivem na pobreza, mesmo nos Estados Unidos.

A desnutrição é determinada de acordo com o *índice de massa corporal* (IMC, peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados). Um IMC abaixo de 16 kg/m^2 é considerado desnutrição (média normal de 18,5 a 25 kg/m^2). De maneira mais prática, uma criança cujo peso está reduzido em menos de 80% do normal (fornecido por tabelas padrão) é considerado desnutrida. Entretanto, a perda de peso também pode ser mascarada por edema generalizado, conforme discutido mais adiante. Outros parâmetros úteis são a avaliação da gordura armazenada (espessura das pregas cutâneas), massa muscular (redução do perímetro braquial) e proteínas séricas (os níveis de albumina e transferrina fornecem uma medida da adequação de proteínas no compartimento visceral).

Marasmo e Kwashiorkor

Em crianças desnutridas, a DPE apresenta-se como uma gama de síndromes clínicas, todas caracterizadas pela ingestão dietética inadequada de proteínas e calorias para acompanhar as necessidades corporais. As duas extremidades do espectro das síndromes de DPE são conhecidas como *marasmo* e *kwashiorkor*. Do ponto de vista funcional, há dois compartimentos de proteínas regulados diferentemente no corpo: o compartimento somático, representado por proteínas dos músculos esqueléticos, e o compartimento visceral, representado pelas proteínas armazenadas nas vísceras, principalmente no fígado. Conforme veremos, o compartimento somático é afetado de maneira mais grave no marasmo, e o compartimento visceral, depletado intensamente no *kwashiorkor*.

Considera-se que uma criança tem *marasmo* quando o peso é reduzido em 60% do normal para o sexo, altura e idade. Uma criança com marasmo sofre retardo no crescimento e perda muscular, sendo a última resultante do catabolismo e depleção do compartimento proteico somático. Isso aparenta ser uma reação de adaptação que fornece ao corpo aminoácidos como fonte de energia. O compartimento visceral, que é presumivelmente mais precioso e crítico para a sobrevivência, é apenas marginalmente depletado, e assim os níveis séricos de albumina são normais ou discretamente reduzidos. Além das proteínas musculares, a gordura subcutânea também é mobilizada e utilizada como combustível. A produção de leptina (ver adiante) é baixa, o que estimula o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal a produzir altos níveis de cortisol, que contribuem para a lipólise. Com tais perdas musculares e de gordura subcutânea, as *extremidades ficam adelgaçadas*; em comparação, a cabeça aparenta ser grande demais para o corpo (Fig. 9-22*A*). Anemia e manifestações de múltiplas deficiências vitamínicas estão presentes, e há evidência de *deficiência imunológica*, especialmente da imunidade mediada por células T. Por isso, infecções concomitantes geralmente estão presentes, o que impõe demandas nutricionais adicionais. Infelizmente, imagens de crianças mortas ou quase mortas com marasmo tornaram-se banais na televisão e em reportagens de jornal sobre a fome e desastres em diversas áreas do mundo.

FIGURA 9-22 Desnutrição na infância. **A**, Marasmo. Observe a perda de massa muscular e tecido adiposo subcutâneo; a cabeça aparenta ser muito grande para o corpo emagrecido. **B,** *Kwashiorkor*. O lactente apresenta edema generalizado, observado como ascite e inchação da face, mãos e pernas. (**A**, Retirado da Clinic Barak, Reisebericht Kenya.)

Kwashiorkor ocorre quando a falta de proteínas é relativamente mais grave do que a redução de calorias totais (Fig. 9-22*B*). Essa é a forma mais comum de DPE vista em crianças africanas que desmamaram muito cedo e foram alimentadas, quase que exclusivamente, com uma dieta de carboidratos (*kwashiorkor*, do dialeto Ga, de Gana, descreve a doença de um bebê que ocorre devido à chegada de outro bebê). A prevalência do *kwashiorkor* também é alta em países empobrecidos no Sudeste da Ásia. Formas menos graves podem ocorrer no mundo todo em indivíduos com estados diarreicos crônicos, nos quais a proteína não é absorvida, ou em indivíduos com perda proteica crônica devido a condições como enteropatias perdedoras de proteína, síndrome nefrótica, ou após queimaduras extensas. Casos de *kwashiorkor* resultantes de alimentações "da moda" ou substituição do leite por bebidas à base de arroz foram relatados nos Estados Unidos.

No *kwashiorkor*, a escassez de proteína é marcante e está associada à depleção intensa do compartimento proteico visceral, e a hipoalbuminemia resultante desperta *edema generalizado* ou gravitacional (Fig. 9-22*B*). A perda de peso nesses pacientes é mascarada pela retenção de líquidos. Ainda em contraste com o marasmo, a massa muscular e o tecido subcutâneo são relativamente poupados. Crianças com *kwashiorkor* possuem *lesões cutâneas* características, com zonas alternadas de hiperpigmentação, áreas de descamação, e hipopigmentação, dando uma aparência de "pintura descamada". *Alterações no cabelo* incluem perda total da cor ou alternância entre fios claros e escuros. Outras características que diferenciam o *kwashiorkor* do marasmo incluem um *fígado grande e esteatótico* (devido à redução na síntese da proteína carreadora das lipoproteínas) e o desenvolvimento da apatia, indiferença e perda de apetite. As deficiências vitamínicas provavelmente estão presentes, assim como *defeitos na imunidade* e *infecções secundárias*. Conforme comentado, marasmo e *kwashiorkor* são os dois extremos de um espectro, e existe uma considerável superposição entre as duas entidades.

DPE no mundo desenvolvido

Nos Estados Unidos, a DPE secundária desenvolve-se com frequência em pacientes cronicamente doentes, idosos e acamados. Um questionário com 18 itens conhecido como *Miniavaliação Nutricional* (MNA) geralmente é usado para medir o estado nutricional de idosos. Estima-se que mais de 50% dos idosos que residem em casas de repouso nos Estados Unidos sejam desnutridos. A perda de peso de mais de 5% associada à DPE aumenta o risco de mortalidade dos pacientes em casas de repouso em quase cinco vezes. Os sinais mais óbvios da DPE secundária incluem: (1) depleção do tecido subcutâneo nos braços, parede torácica, ombros ou regiões metacarpianas; (2) atrofia dso quadríceps e deltoides; e (3) edema nos tornozelos ou na região sacra. Pacientes desnutridos acamados ou hospitalizados têm um aumento no risco de infecção, sepse, dificuldade de cicatrização e morte em período pós-operatório.

Morfologia

As principais alterações anatômicas na DPE são: (1) insuficiência de crescimento, (2) edema periférico no *kwashiorkor*, e (3) perda de gordura corporal e atrofia muscular, mais marcantes no marasmo.

O **fígado** no *kwashiorkor*, mas não no marasmo, está aumentado e gorduroso (esteatose); cirrose associada é rara. No *kwashiorkor* (raramente no marasmo) o **intestino delgado** apresenta uma redução no índice mitótico nas criptas das glândulas, associada a perda de vilos e microvilos. Em tais casos, ocorre perda concomitante de enzimas do intestino delgado, manifestada com mais frequência como deficiência de dissacaridase. Logo, bebês com *kwashiorkor* inicialmente podem não reagir bem a alimentações à base de leite integral. Com o tratamento, as alterações na mucosa são reversíveis.

A **medula óssea** tanto no *kwashiorkor* quanto no marasmo torna-se hipoplásica, principalmente como resultado da redução no número de precursores eritroblásticos. O sangue periférico geralmente revela anemia leve a moderada, que com frequência tem origem multifatorial; deficiências nutricionais de ferro, folato e proteínas, assim como os efeitos supressivos de infecções (anemia de doença crônica), podem contribuir. Dependendo do fator predominante, as hemácias podem ser microcíticas, normocíticas ou macrocíticas.

O **cérebro** de bebês nascidos de mães desnutridas e que sofrem de DPE durante os primeiros 1 a 2 anos de vida,segundo alguns, apresentam atrofia cerebral, número reduzido de neurônios, e prejuízo da mielinização na substância branca.

Diversas outras alterações podem estar presentes, incluindo: (1) atrofia tímica e linfoide (mais marcante no *kwashiorkor* do que no marasmo); (2) alterações anatômicas decorrentes de infecções intercorrentes, especialmente pelo diversos tipos de vermes e outros parasitas endêmicos; e (3) deficiências de outros nutrientes essenciais, como iodo e vitaminas.

Caquexia

A DPE é uma complicação comum em pacientes com AIDS ou cânceres em estágio avançado, e nesses cenários isso é conhecido como *caquexia*. A caquexia ocorre em cerca de 50% dos pacientes com câncer, sendo mais comum em indivíduos com câncer gastrointestinal, do pâncreas e do pulmão, e é responsável por cerca de 30% das mortes por câncer. É uma condição altamente debilitante, caracterizada por perda extrema de peso, fadiga, atrofia muscular, anemia, anorexia e edema. A mortalidade geralmente é consequência da atrofia do diafragma e de outros músculos respiratórios.

As causas exatas da caquexia ainda são desconhecidas, mas está claro que mediadores secretados pelos tumores e durante as reações inflamatórias crônicas contribuem para o seu desenvolvimento:

- *O fator de indução de proteólise*, que é um polipeptídio glicosilado excretado na urina de pacientes que perdem peso devido a câncer de pâncreas, mama, cólon e outros.
- *O fator mobilizador de lipídios*, que aumenta a oxidação dos ácidos graxos e as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF (originalmente conhecido como *caquexina*) e IL-6.

O fator de indução de proteólise e as citocinas pró-inflamatórias causam decomposição dos músculos esqueléticos através da ativação induzida por NF-kB da via ubiquitina-proteossomo, a qual promove a degradação das proteínas estruturais do músculo esquelético, como a miosina de cadeia pesada, através do

aumento da expressão das ubiquitina ligases músculo-específicas. Outros estudos implicam anormalidades adquiridas no complexo distrofina-glicoproteína miofibrilar (Fig. 9-23), o mesmo complexo de membrana que é defeituoso em diversas formas de distrofia muscular (Cap. 27).

FIGURA 9-23 Mecanismos da caquexia do câncer. O fator de indução de proteólise (PIF) produzido por tumores e o TNF e outras citocinas produzidas por células do sistema imune do hospedeiro ativam o NF-κB e iniciam a transcrição das ubiquitina ligases músculo-específicas. Essas ligases, por sua vez, ubiquitinam componentes estruturais das miofibrilas, como as cadeias pesadas da miosina, promovendo sua degradação pelos proteassomos.

Anorexia Nervosa e Bulimia

Anorexia nervosa é uma inanição autoinduzida, resultando em marcante perda de peso; *bulimia* é uma condição na qual o paciente ingere grande quantidade de alimentos e depois induz o vômito. A anorexia nervosa possui a mais alta taxa de mortalidade de qualquer transtorno psiquiátrico. A bulimia é mais comum do que a anorexia nervosa, e geralmente tem um prognóstico melhor; estima-se uma ocorrência em 1% a 2% das mulheres e em 0,1% dos homens, com um surgimento médio aos 20 anos de idade. Esses transtornos alimentares ocorrem principalmente em mulheres jovens e saudáveis que desenvolvem uma obsessão com a imagem corporal e a magreza. A base neurobiológica dessas doenças é desconhecida, mas já foi sugerido que o metabolismo alterado

da serotonina pode ser um componente importante.

Os achados clínicos da anorexia nervosa geralmente são parecidos com os da DPE grave. Além disso, são importantes os efeitos no sistema endócrino. A *amenorreia*, resultante da secreção diminuída do hormônio liberador da gonadotrofina e da consequente redução da secreção do hormônio luteinizante e do hormônio foliculoestimulante, é tão comum que a sua presença é considerada uma característica do diagnóstico. Outros achados comuns, relacionados à *redução da secreção de hormônio tireoidiano,* incluem intolerância ao frio, bradicardia, constipação intestinal e alterações na pele e no cabelo. Além disso, desidratação e anormalidades eletrolíticas estão presentes com frequência. A pele torna-se seca e descamativa. Há uma *redução na densidade óssea*, provavelmente em função dos baixos níveis de estrogênio, que imita a osteoporose acelerada pós-menopausa. Anemia, linfopenia e hipoalbuminemia podem estar presentes. Uma complicação importante da anorexia nervosa (e também da bulimia) é o aumento da suscetibilidade à *arritmia cardíaca* e *morte súbita*, resultando da hipocalemia.

Na bulimia, a *ingestão de grande quantidade de alimentos* é a regra. Grande quantidade de alimentos, principalmente de carboidratos, são ingeridas, somente para serem seguidas por vômito induzido. Embora irregularidades menstruais sejam comuns, a amenorreia ocorre em menos de 50% das pacientes bulímicas, pois o peso e os níveis de gonadotrofina são mantidos perto do normal. As complicações clínicas principais estão relacionadas ao vômito induzido frequente e ao uso crônico de laxantes e diuréticos. Essas incluem: (1) *desequilíbrio eletrolítico* (hipocalemia), que predispõe a paciente a arritmias cardíacas; (2) *aspiração pulmonar* do conteúdo gástrico e (3) *ruptura esofágica e gástrica*. No entanto, não há sinais e sintomas específicos; dessa forma, o diagnóstico da bulimia depende de uma avaliação psicológica abrangente do paciente.

Deficiências Vitamínicas

Treze vitaminas são necessárias para a saúde; vitaminas A, D, E e K são *lipossolúveis*, e todas as outras são *hidrossolúveis*. A diferença entre as vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis é importante. As vitaminas lipossolúveis são armazenadas prontamente pelo corpo, mas podem ser mal absorvidas em transtornos de má absorção de gorduras causados por distúrbios das funções digestivas (Cap. 17). Determinadas vitaminas podem ser sintetizadas endogenamente — vitamina D de esteroides precursores, vitamina K e biotina pela microflora intestinal, e niacina do triptofano, um aminoácido essencial. Não obstante essa síntese endógena, um suplemento dietético de todas essas vitaminas é essencial para a saúde.

A deficiência de vitaminas pode ser primária (dietética na origem) ou secundária em relação dos distúrbios na absorção intestinal, transporte no sangue, armazenamento tecidual ou conversão metabólica. Nas seções seguintes, as vitaminas A, D e C são apresentadas em detalhes em função de sua ampla variedade de atividades e alterações morfológicas nos estados de deficiência. Isso é seguido por uma apresentação em forma de quadro das principais consequências das deficiências do restante das vitaminas (E, K e complexo B) e alguns minerais essenciais. Entretanto, deve-se enfatizar que a deficiência de uma única vitamina é rara e que deficiências vitamínicas únicas ou múltiplas estão associadas à DPE.

Vitamina A

As principais funções da vitamina A são a manutenção da visão normal, a regulação do crescimento e da diferenciação celular e a regulação do metabolismo lipídico. A vitamina A refere-se a um grupo de compostos que incluem o *retinol* (álcool de vitamina A), o *retinal* (aldeído de vitamina A), e o *ácido retinoico* (ácido de vitamina A), que possuem atividades biológicas semelhantes.

Retinol é o nome químico dado à vitamina A. É a forma de transporte e, como o éster de retinol, também uma forma de armazenamento. O termo genérico *retinoides* engloba a vitamina A em suas diversas formas e substâncias químicas naturais e sintéticas que são estruturalmente relacionadas à vitamina A, mas que podem não ter, necessariamente, uma atividade biológica semelhante à da vitamina A. Alimentos derivados de animais, como fígado, peixe, ovos, leite e manteiga são fontes dietéticas importantes da vitamina A pré-formada. Vegetais amarelos e folhosos verdes, como cenouras, abóbora e espinafre, fornecem grandes quantidades de carotenoides, pró-vitaminas que precisam ser metabolizadas no corpo para a forma ativa da vitamina A. Carotenoides contribuem com cerca de 30% da vitamina A nas alimentações humanas; o β-caroteno é o mais importante, o

qual é efetivamente convertido em vitamina A. A Ingestão Dietética Recomendada (RDA, do inglês, *Recommended Alimentaçãory Allowance*) de vitamina A é expressa em equivalentes de retinol, para considerar tanto as vitaminas A pré-formadas quanto o β-caroteno.

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel e a sua absorção requer bile, enzimas pancreáticas e algum nível de atividade antioxidante no alimento. O retinol (geralmente ingerido como éster de retinol) e o β-caroteno são absorvidos no intestino, onde o β-caroteno é também convertido em retinol (Fig. 9-24). O retinol é então transportado pelos quilomícrons[9] ao fígado para esterificação e armazenamento. A captação pelas células hepáticas é realizada através do receptor de apolipoproteína E. Mais de 90% das reservas de vitamina A no corpo são armazenadas no fígado, predominantemente nas células estreladas perissinusoidais (células de Ito). Em pessoas saudáveis que consomem uma alimentação adequada, essas reservas são suficientes para atender as demandas do corpo por pelo menos 6 meses. Ésteres de retinol armazenados no fígado podem ser mobilizados; antes da liberação, o retinol se liga a uma proteína ligadora de retinol (RBP, do inglês, *retinol-binding protein*) específica, sintetizada no fígado. A captação do retinol/RBP nos tecidos periféricos depende de receptores específicos para RBP na superfície das células. Após a captação, o retinol se liga a uma RBP celular e a RBP é liberada de volta ao sangue. O retinol pode ser armazenado nos tecidos periféricos como éster de retinol ou ser oxidado para formar o ácido retinoico, que possui importantes efeitos na diferenciação e crescimento dos epitélios.

FIGURA 9-24 Metabolismo da vitamina A.

Função

As principais funções da vitamina A nos seres humanos são as seguintes:

- *Manutenção da visão normal*. O processo visual envolve quatro formas de pigmentos contendo vitamina A: rodopsina nos bastonetes, o pigmento mais sensível à luz e, portanto, importante para a visão em ambientes escuros e três iodopsinas nos cones, cada uma reagindo a cores específicas nos ambientes claros (vermelho, verde e azul,). A síntese da rodopsina a partir do retinol envolve: (1) oxidação para todo-*trans*-retinal; (2) isomerização para 11-*cis*-retinal; e (3) associação covalente com a proteína do bastonete 7-transmembrana opsina para formar a rodopsina. Um fóton de luz causa a isomerização do 11-*cis*-retinal em todo-*trans*-retinal, que se desassocia da rodopsina. Isso induz uma alteração conformacional na opsina, acionando uma série de

eventos em cascata que geram um impulso nervoso, que é transmitido através dos neurônios da retina para o cérebro. Durante a adaptação ao escuro, alguns dos todo-*trans*-retinais são reconvertidos a 11-*cis*-retinais, mas a maioria é reduzida a retinol e perdida na retina, exigindo uma necessidade de fornecimento contínuo.

- *Crescimento e diferenciação celular.* A vitamina A e os retinoides possuem uma função importante na diferenciação organizada do epitélio mucossecretor; quando existe um estado de deficiência, o epitélio sofre *metaplasia escamosa*, tornando-se um epitélio queratinizado. A ativação dos receptores de ácido retinoico (RAR) por seus ligantes causa a liberação de correpressores e a formação obrigatória de heterodímeros com outro receptor de retinoide, conhecido por *receptor X retinoico* (RXR). Tanto o RAR quanto o RXR possuem três isoformas, α, β e γ. Os heterodímeros RAR/RXR ligam-se aos elementos de resposta do ácido retinoico localizados nas regiões regulatórias de genes que codificam receptores para fatores de crescimento, genes supressores de tumor e proteínas secretadas. Através desses efeitos, os retinoides regulam o crescimento e a diferenciação celular, o controle do ciclo celular, e de outras respostas biológicas. O *ácido todo-trans-retinoico*, um potente ácido derivado da vitamina A, tem a mais alta afinidade pelo RAR, comparado com outros retinoides.
- *Efeitos metabólicos dos retinoides.* O receptor X retinoico (RXR), que se acredita ser ativado pelo ácido 9-*cis*-retinoico, pode formar heterodímeros com outros receptores nucleares, tais como (conforme já vimos) receptores nucleares envolvidos no metabolismo de medicamentos, receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs), e receptores de vitamina D. Os PPARs são os reguladores-chave do metabolismo dos ácidos graxos, incluindo a oxidação dos ácidos graxos nos tecidos adiposos e músculos, adipogênese e metabolismo das lipoproteínas. A associação entre RXR e PPAR γ fornece uma explicação para os efeitos metabólicos dos retinoides na adipogênese.
- *Resistência do hospedeiro às infecções.* O suplemento de vitamina A pode reduzir a morbidade e a mortalidade de algumas formas de diarreia, e em crianças com idade pré- escolar com sarampo, a suplementação pode melhorar o resultado clínico. O efeito benéfico da vitamina A em doenças diarreicas está relacionado com a manutenção e restauração da integridade do epitélio intestinal. Os efeitos da vitamina A nas infecções também deriva, em parte, da sua capacidade de estimular o sistema imunológico, embora os mecanismos não sejam inteiramente claros. As infecções podem reduzir a biodisponibilidade da vitamina A pela inibição da síntese da proteína ligadora de retinol no fígado durante a reação de fase aguda associada a diversas infecções. A queda da proteína ligadora de retinol hepática causa uma redução no nível de retinol circulante, o que reduz a disponibilidade tecidual de vitamina A.

Além disso, os retinoides, β-caroteno e alguns carotenoides relacionados funcionam como agentes fotoprotetores e antioxidantes.

Os retinoides são utilizados clinicamente no tratamento de transtornos da pele como acne grave e certas formas de psoríase, e também no tratamento de leucemia promielocítica aguda. Como já foi discutido no Capítulo 7, o ácido todo-*trans*-retinoico induz a diferenciação e subsequente apoptose das células da leucemia promielocítica aguda através de sua capacidade de ligar-se à proteína de fusão PML- RARα, a qual caracteriza essa forma de câncer. Um isômero diferente, ácido 13-*cis*-retinoico, vem sendo utilizado com algum sucesso no tratamento de neuroblastomas na infância.

Deficiência de Vitamina A

A deficiência de vitamina A ocorre mundialmente ou como consequência de uma desnutrição geral ou como uma deficiência secundária em indivíduos com condições que causem má absorção de gorduras. Em crianças, os armazenamentos de vitamina A são depletados por infecções, e a absorção da vitamina é pequena em recém-nascidos. Pacientes adultos com síndromes de má absorção, como a doença celíaca, doença de Crohn e colite, podem desenvolver uma deficiência de vitamina A juntamente com a depleção de outras vitaminas lipossolúveis. A cirurgia bariátrica e, em idosos, o uso contínuo de óleos minerais como laxante também podem levar à deficiência. Os efeitos patológicos da deficiência da vitamina A estão resumidos na Figura 9-25.

FIGURA 9-25 Deficiência de vitamina A, suas consequências principais no olho e no surgimento de metaplasia queratinizante de superfícies epiteliais especializadas, e seus possíveis papéis na metaplasia epitelial. Não estão representadas a cegueira noturna e a deficiência imunológica.

Conforme discutido, a vitamina A é um componente da rodopsina e de outros pigmentos visuais. Logo, não é surpreendente que uma das primeiras manifestações da deficiência da vitamina A seja o comprometimento da visão, especialmente sob luz reduzida *(cegueira noturna)*. Outros efeitos da deficiência estão relacionados à função da vitamina A em manter a diferenciação das células epiteliais. A deficiência persistente dá origem à *metaplasia epitelial (escamosa,)* e a *queratinização*. A alteração mais devastadora ocorre nos olhos e é chamada *xeroftalmia* (olho seco). Primeiro, há um ressecamento da conjuntiva (xerose conjuntival) à medida que os epitélios lacrimal e mucossecretor normais são substituídos por epitélio queratinizado. Isso é seguido pela formação de grumos de queratina em pequenas placas opacas *(manchas de Bitot)*, que progridem para erosão da superfície de uma córnea rugosa, evoluindo com ecimento e destruição da córnea *(queratomalacia)* e cegueira.

Além do epitélio ocular, o epitélio que reveste o trato respiratório superior e o trato urinário também sofre *metaplasia escamosa*. Perda do epitélio mucociliar das vias aéreas predispõe a infecções pulmonares secundárias, e a descamação de fragmentos de queratina no trato urinário predispõe a cálculos renais e da bexiga. Hiperplasia e *hiperqueratinização da epiderme* com obstrução dos ductos das glândulas anexas podem produzir dermatose folicular ou papular. Outra consequência muito séria é a deficiência imunológica, que é responsável por altas taxas de mortalidade por infecções comuns, como o sarampo, pneumonia e diarreia infecciosa. Em algumas partes do mundo onde a deficiência de vitamina A é prevalente, suplementos dietéticos reduzem a mortalidade em 20% a 30%.

Toxicidade da Vitamina A

Os excessos da vitamina A tanto em curto como em longo prazo podem produzir manifestações tóxicas, uma questão preocupante devido às megadoses oferecidas por certos produtos para suplementação. As consequências da hipervitaminose A aguda foi descrita pela primeira vez por Gerrit de Veer, em 1597, um carpinteiro de navios encalhado no Ártico, que descreveu em seu diário os sérios sintomas que ele e outros membros da tripulação desenvolveram após ingerirem fígado de urso polar. Com a advertência dessa história em mente, o comedor aventureiro deve estar ciente de que a toxicidade aguda da vitamina A também foi observada em indivíduos que ingeriram fígados de baleia, tubarão e até mesmo atum.

Os sintomas da toxicidade aguda da vitamina A incluem cefaleia, tontura, vômito, torpor e visão embaçada, sintomas que podem ser confundidos com os de um tumor cerebral (*pseudotumor cerebral*). A toxicidade crônica está associada a perda de peso, anorexia, náusea, vômito e dor nos ossos e articulações. O ácido retinoico estimula a produção e atividade de osteoclastos, resultando no aumento da reabsorção óssea e alto risco de fraturas. Embora os retinoides sintéticos utilizados nos tratamentos da acne não estejam associados a esses tipos de

problemas, seu uso durante a gestação deve ser evitado, em função dos efeitos teratogênicos dos retinoides.

Vitamina D

A função principal da vitamina D, que é lipossolúvel, é a manutenção dos níveis plasmáticos adequados de cálcio e fósforo, para manter as funções metabólicas, a mineralização óssea e a transmissão neuromuscular. A vitamina D é necessária para a prevenção de doenças ósseas conhecidas, como o *raquitismo* (em crianças cujas epífises não estão ainda fechadas), *osteomalacia* (em adultos), e *tetania hipocalcêmica*. Esta última condição é um estado convulsivo causado por uma concentração de cálcio ionizado extracelular insuficiente, a qual é necessária para a excitação neural normal e para o relaxamento muscular. O raquitismo foi praticamente endêmico nas grandes cidades europeias e nas áreas pobres de Nova Iorque e Boston no final do século XIX. Embora o óleo de fígado de bacalhau já fosse reconhecido por suas propriedades antirraquíticas no início daquele século, demorou quase 100 anos para que fosse aceito pelos profissionais médicos como um agente preventivo eficaz (não ajudou o fato de o óleo de fígado de bacalhau consumido nas vilas de pescadores no norte europeu, Escandinávia e Islândia ser um líquido escuro e com cheiro desagradável). Além de seus efeitos na homeostase do cálcio e do fósforo, a vitamina D tem efeitos em vários outros tecidos além do tecido ósseo.

Metabolismo da Vitamina D

A principal fonte de vitamina D nos seres humanos é a sua síntese endógena a partir de um precursor, o 7-desidrocolesterol, em uma reação fotoquímica que necessita da radiação UV, de origem solar ou artificial, na faixa de 290 a 315 nm (radiação UVB). Essa reação resulta na síntese do *colecalciferol*, conhecido como *vitamina* D_3. Neste livro, o termo *vitamina D* é utilizado para se referir a esse composto. Sob condições normais de exposição solar, cerca de 90% da vitamina D necessária é endogenamente sintetizada na pele. Entretanto, indivíduos com pele escura geralmente têm níveis mais baixos de produção de vitamina D devido à pigmentação melânica. Fontes dietéticas, como peixe de água salgada, plantas e grãos, fornecem a vitamina D necessária restante e dependem de uma adequada absorção intestinal das gorduras. Nas plantas, a vitamina D está presente em sua forma precursora (ergosterol), que é convertida em vitamina D no corpo.

Os principais passos do metabolismo da vitamina D estão resumidos a seguir:

1. Síntese fotoquímica da vitamina D a partir do 7-desidrocolesterol na pele e absorção da vitamina D no intestino a partir de alimentos e suplementos.
2. Ligação da vitamina D, de ambas as fontes, à α_1-globulina *(proteína ligadora da vitamina D ou DBP)* que é transportada para o fígado.
3. Conversão da vitamina D em 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D) no fígado, através da ação das 25-hidroxilases, incluindo o CYP27A1 e outros CYPs.
4. A conversão de 25-OH-D em *1,25-di-hidroxivitamina D* [$1\alpha 25(OH)_2D_3$], a forma mais ativa de vitamina D, através da atividade da 1α-hidroxilase nos rins.

A produção de 1,25-di-hidroxivitamina D nos rins é regulada por três mecanismos principais (Fig. 9-26).

FIGURA 9-26 Metabolismo da vitamina D. A vitamina D é produzida pelo 7-desidrocolesterol na pele ou é ingerida na alimentação. Ela é convertida no fígado em 25(OH)vit D e nos rins em $1,25(OH)_2$ vit D (1,25-di-hidroxivitamina D), a forma ativa da vitamina. O 1,25(OH)2D estimula a expressão de RANKL, um importante regulador da maturação e função dos osteoclastos, nos osteoblastos, e aumenta a absorção intestinal do cálcio e fósforo. DBP, Proteína ligadora da vitamina D (α_1-globulina); FGF23, fator de crescimento do fibroblasto 23.

- *A hipocalcemia estimula a secreção do hormônio da paratireoide (PTH)*, o qual, por sua vez, aumenta a conversão do 25-OH-D em 1,25-di-hidroxivitamina D pela ativação da 1α-hidroxilase.
- *A hipofosfatemia ativa diretamente a 1α-hidroxilase*, aumentando a produção de 1,25-di-hidroxivitamina D.
- *Através de um mecanismo de feedback*, os níveis elevados de 1,25-di-hidroxivitamina D diminuem a sua própria síntese através da inibição da atividade da 1α- hidroxilase.

Funções

Como os retinoides e os hormônios esteroides, a 1,25-di-hidroxivitamina D age ligando-se a um receptor nuclear de alta afinidade (receptor de vitamina D), o qual se associa ao já mencionado RXR. Esse complexo heterodimérico liga-se aos elementos de reação da vitamina D, localizados nas sequências reguladoras dos genes-alvo da vitamina D. Os receptores de 1,25-di-hidroxivitamina D estão presentes na maioria das células do corpo. No intestino delgado, nos ossos e nos rins, os sinais transduzidos a partir desses receptores regulam os níveis plasmáticos do cálcio e do fósforo. Além da sua função na homeostase esquelética, a vitamina D possui efeitos imunomodulatórios e antiproliferativos. A 1,25-di-hidroxivitamina D parece também atuar através de mecanismos que não necessitam da transcrição dos genes-alvo. Esses mecanismos alternativos envolvem a ligação da 1,25-di-hidroxivitamina D a um receptor de vitamina D associado à membrana (RVDm), causando ativação da proteína cinase C e abrindo os canais de cálcio.

Efeitos da Vitamina D na Homeostase do Cálcio e Fósforo

As principais funções da 1,25-di-hidroxivitamina D na homeostase do cálcio e do fósforo são as seguintes:

- *Estimulação da absorção intestinal de cálcio.* A 1,25-di-hidroxivitamina D estimula a absorção intestinal de cálcio no duodeno através da interação da 1,25-di-hidroxivitamina D com o receptor nuclear de vitamina D e formação de um completo com o RXR. O complexo se liga aos elementos de reação da vitamina D e ativa a transcrição do TRPV6 (um membro da família do receptor de potencial transiente vaniloide), que codifica um canal de transporte de cálcio crítico.
- *Estimulação da reabsorção de cálcio nos rins.* A 1,25-di-hidroxivitamina D aumenta o influxo de cálcio nos túbulos distais dos rins, através do aumento da expressão do TRPV5, outro membro da família do receptor de potencial transiente vaniloide. A expressão do TRPV5 também é regulada pelo PTH em resposta à hipocalcemia.
- *Interação com o PTH na regulação de cálcio do sangue.* A vitamina D mantém o cálcio e o fósforo em níveis supersaturados no plasma. As glândulas paratireoides desempenham um papel crucial na regulação das concentrações de cálcio extracelular. Essas glândulas têm um receptor de cálcio que detecta mínimas alterações nas concentrações de cálcio no sangue. Além dos seus efeitos já descritos na absorção de cálcio no intestino e nos rins, tanto a 1,25-di-hidroxivitamina D quanto o PTH estimulam a expressão do RANKL (do inglês, *receptor activator of NF-κB ligand* — ligante do receptor ativador de NF- κB) nos osteoblastos. O RANKL se liga ao seu receptor (RANK) localizado nos pré-osteoclastos, induzindo a diferenciação dessas células em osteoclastos maduros (Cap. 26). Através da secreção do ácido clorídrico e da ativação de proteases como a catepsina K, os osteoclastos dissolvem o osso e liberam cálcio e fósforo na circulação.
- *Mineralização óssea.* A vitamina D contribui para a mineralização da matriz osteoide e da cartilagem epifisária nos ossos planos e longos. Ela estimula os osteoblastos a sintetizar a proteína ligadora de cálcio osteocalcina, envolvida na deposição do cálcio durante o desenvolvimento ósseo. Os ossos planos se desenvolvem através da ossificação intramembranosa, na qual as células mesenquimatosas diferenciam-se diretamente em osteoblastos, os quais sintetizam a matriz osteoide colagenosa sobre a qual o cálcio é depositado. Os ossos longos se desenvolvem através da ossificação endocondral, através da qual a cartilagem em crescimento nas placas epifisárias é provisoriamente mineralizada e então progressivamente reabsorvida e substituída pela matriz osteoide, que é mineralizada para criar o osso (Fig. 9-27*A*).

FIGURA 9-27 Raquitismo. **A,** Junção costocondral normal de uma criança ilustrando a formação de paliçadas de cartilagem e a transição ordenada da cartilagem para o osso recém-formado. **B,** Detalhe de uma junção costocondral no raquitismo, na qual as paliçadas da cartilagem são perdidas. As trabéculas escuras são de ossos bem formados; as trabéculas mais claras consistem em osteoide não calcificado. **C,** Raquitismo: observe o arqueamento das pernas devido à formação de ossos pouco mineralizados. (**B**, Cortesia do Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

Quando ocorre *hipocalcemia* devido à deficiência da vitamina D (Fig. 9-28), a produção de PTH é aumentada, causando: (1) ativação da 1α-hidroxilase renal, aumentando a quantidade de vitamina D ativa e a absorção de cálcio; (2) aumento na reabsorção de cálcio do osso através dos osteoclastos; (3) redução da excreção renal de cálcio e (4) aumento na excreção renal de fosfato. A última é explicada pela síntese aumentada do fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) no osso, que é um de um grupo de agentes conhecidos por *fosfatoninas*, que bloqueiam a absorção de fosfato no intestino e a reabsorção de fosfato nos rins. Embora um nível sérico normal de cálcio possa ser restaurado, a hipofosfatemia persiste, prejudicando a mineralização óssea. O aumento na produção do FGF-23 é responsável pela osteomalacia induzida por tumor e algumas formas de raquitismo hipofosfatêmico.

FIGURA 9-28 Deficiência de vitamina D. Havendo substrato insuficiente para a 1α-hidroxilase renal (1), há produção insuficiente de 1,25$(OH)_2$ vit D (2) e absorção deficiente de cálcio e fósforo no intestino (3), com consequente queda dos níveis séricos de ambos (4). A hipocalcemia ativa as glândulas paratireoides (5), causando mobilização do cálcio e fósforo do osso (6a). Simultaneamente, o hormônio paratireoidiano (PTH) induz a perda de fosfato na urina (6b) e retenção de cálcio. Como resultado, os níveis séricos de cálcio são normais ou quase normais, mas os níveis de fosfato são baixos; dessa forma, a mineralização é prejudicada (7).

Estados de Deficiência

O intervalo de referência normal para a 25-(OH)-D circulante é de 20 a 100 ng/mL; concentrações abaixo de 20 ng/mL constituem a deficiência de vitamina D.

O raquitismo durante a fase de crescimento das crianças e a osteomalacia em adultos são doenças esqueléticas presentes em todo o mundo. Elas geralmente resultam de alimentações deficientes em cálcio e vitamina D, mas uma causa igualmente importante da deficiência de vitamina D é a exposição limitada à luz do sol. Os mais afetados são os habitantes das latitudes setentrionais, mas também pode ser um problema nos países tropicais, em mulheres extremamente cobertas, e em crianças cujas mães têm gestações frequentes seguidas de lactação. Em todas essas situações, a deficiência de vitamina D pode ser prevenida por meio de uma alimentação rica em óleos de peixes. Outras causas menos comuns de raquitismo e osteomalacia incluem transtornos renais causando uma redução na síntese de 1,25-di-hidroxivitamina D, depleção de fosfato, transtornos de má absorção e algumas raras doenças hereditárias. Embora o raquitismo e a osteomalacia raramente ocorram fora dos grupos de alto risco, formas mais leves de deficiência da vitamina D (também chamada de *insuficiência de vitamina D*), levando a um aumento do risco de perda óssea e fraturas do quadril, são bastante comuns em idosos nos Estados Unidos e na Europa. Algumas variantes geneticamente determinadas dos receptores de vitamina D estão associadas a uma perda acelerada dos minerais ósseos com o envelhecimento e a certas formas familiares de osteoporose (Cap. 26).

Morfologia

A deficiência de vitamina D, tanto no raquitismo quanto na osteomalacia, resulta em um **excesso de matriz não mineralizada**. A seguinte sequência ocorre no raquitismo:

- Crescimento exagerado da cartilagem epifisária devido à calcificação provisória inadequada e falha na maturação e desintegração das células da cartilagem.
- Persistência de massas de cartilagem distorcidas e irregulares, que se projetam na cavidade medular.
- Deposição da matriz osteoide nos remanescentes cartilaginosos inadequadamente mineralizados.
- Ruptura na substituição ordenada da cartilagem pela matriz osteoide, com alargamento e expansão lateral da junção osteocondral (Fig. 9-27*B*).
- Supercrescimento anormal dos capilares e fibroblastos na zona desorganizada resultante de microfraturas e pressões nos ossos inadequadamente mineralizados, que são fracos e malformados.
- Deformação do esqueleto devido à perda da rigidez estrutural dos ossos em desenvolvimento.

As alterações macroscópicas esqueléticas no raquitismo dependem da intensidade e da duração do processo e, especialmente, da pressão à qual os ossos estão individualmente submetidos. Durante a fase em que a criança ainda não anda, a cabeça e o tórax sustentam as maiores pressões. O osso occipital, ecido pode tornar-se plano, e os ossos parietais podem se curvar para dentro pela pressão; com o alívio da pressão, o retorno elástico traz o osso de volta à sua posição original **(craniotabes)**. Um excesso de osteoide produz **proeminência arredondada da fronte** e uma **cabeça com formato quadrado**. A deformação do tórax, resultante do crescimento exagerado da cartilagem e do tecido osteoide das junções costocondrais, produz o chamado **"rosário raquítico"**. As regiões metafisárias enfraquecidas das costelas estão sujeitas à tração pelos músculos respiratórios e, com o tempo, se curvam para dentro, criando uma protrusão anterior do esterno **(deformidade em peito de pombo)**. Quando uma criança que já anda desenvolve o raquitismo, as deformidades provavelmente afetarão a coluna, a bacia, e as tíbias, provocando **lordose lombar** e **arqueamento das pernas** (Fig. 9-27*C*).

Em adultos com **osteomalacia**, a falta de vitamina D desorganiza a remodelação normal do osso que ocorre durante a vida. A matriz osteoide recém-formada, produzida pelos osteoblastos, é mineralizada de maneira inadequada, produzindo assim um excesso de osteoide persistente que é característico da osteomalacia. Embora o contorno dos ossos não seja afetado, o osso torna-se fraco e vulnerável a fraturas evidentes ou microfraturas, que afetam mais habitualmente os corpos vertebrais e o colo do fêmur. O osteoide não mineralizado aparece como áreas espessas da matriz (de cor rosa na coloração por hematoxilina e eosina) distribuídas entre as zonas mais basofílicas, que representam as trabéculas normalmente mineralizadas.

Efeitos não Esqueléticos da Vitamina D

Conforme mencionado, o receptor da vitamina D está presente em diversas células e tecidos que não participam da homeostase do cálcio e do fósforo. Além disso, macrófagos, queratinócitos e órgãos como a mama, próstata e o cólon podem produzir 1,25-di-hidroxivitamina D. Dentro dos macrófagos, a síntese de 1,25-di-hidroxivitamina D ocorre pela atividade do CYP27B localizado na mitocôndria. Parece que a ativação de receptores *Toll-like* nos macrófagos, induzida por patógenos, causa um aumento da expressão do receptor da vitamina D e do CYP27B, resultando na síntese local de 1,25-di-hidroxivitamina D e na ativação da expressão do gene dependente de vitamina D em macrófagos e outras células imunes vizinhas. O efeito final da expressão alterada desse gene na resposta imune ainda precisa ser determinado. Uma pesquisa clínica recente, em pacientes com tuberculose, mostrou que suplementos de vitamina D aumentaram as contagens de linfócitos, alteraram os níveis circulantes de várias citocinas e quimiocinas, e aumentaram a remoção do *Mycobacterium tuberculosis* pelo escarro, sugerindo que a vitamina D exerce efeitos complexos que podem, de modo geral, ser benéficos nessas situações. Outros efeitos reguladores da vitamina D no sistema imunológico inato e adaptativo já foram observados, mas os dados são, muitas vezes, contraditórios. Também foi relatado que níveis baixos de 1,25-di-hidroxivitamina D (<20 ng/mL) estão associados a um aumento de 30% a 50% na incidência dos cânceres de cólon, próstata e mama, mas se a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de câncer ainda não foi seguramente estabelecido.

Toxicidade da Vitamina D

A exposição prolongada à luz solar não produz excesso de vitamina D, mas megadoses de vitamina D

administradas oralmente podem levar a hipervitaminose. Em crianças, a hipervitaminose D se apresenta na forma de calcificação metastática de tecidos e órgãos, como os rins; em adultos, ela causa dor óssea e hipercalcemia. O potencial tóxico dessa vitamina é tão grande que, em doses suficientemente grandes, ela é um potente rodenticida.

Vitamina C (Ácido Ascórbico)

A deficiência da vitamina C, que é hidrossolúvel, leva ao desenvolvimento do *escorbuto*, caracterizado principalmente por doença óssea em crianças em fase de crescimento e por hemorragias e defeitos na cicatrização tanto em crianças quanto em adultos. Os marinheiros da Marinha Real Britânica foram apelidados de "bebedores de frutas cítricas" (*limeys*), porque, no final do século XIX, a Marinha começou a fornecer suco de lima e de limão (rica fonte de vitamina C) aos marinheiros, para prevenir o escorbuto durante sua longa permanência no mar. Foi apenas em 1932 que o ácido ascórbico foi identificado e sintetizado. O ácido ascórbico não é sintetizado pelo organismo humano; logo, somos inteiramente dependentes de uma alimentação contendo esse nutriente. A vitamina C está presente no leite e em alguns produtos animais (fígado, peixe) e é abundante em diversas frutas e legumes. Todas as dietas, incluindo as mais restritas, fornecem quantidades adequadas de vitamina C.

Função

O ácido ascórbico atua em diversas vias biossintéticas, favorecendo as reações de hidroxilação e amidação. A função mais bem estabelecida da vitamina C é a *ativação das prolil e lisil hidroxilases* para a *hidroxilação do pró-colágeno, a partir de precursores inativos*. O pró-colágeno inadequadamente hidroxilado não pode adquirir sua configuração helicoidal estável, sendo, então, secretado precariamente pelo fibroblasto. Essas moléculas ao serem secretadas não formam ligações cruzadas adequadamente, não possuem força tênsil e são mais solúveis e vulneráveis à degradação enzimática. O colágeno, que normalmente possui o mais alto conteúdo de hidroxiprolina dentre os polipeptídios, é o mais afetado, principalmente nos vasos sanguíneos, o que explica a predisposição às hemorragias no escorbuto. Além disso, a deficiência de vitamina C diminui a taxa de síntese do pró-colágeno, independentemente dos efeitos na hidroxilação da prolina.

A vitamina C também possui *propriedades antioxidantes*. A vitamina C consegue inativar os radicais livres diretamente e pode agir, indiretamente, através da renovação da forma antioxidante da vitamina E.

Estados de Deficiência

As consequências da deficiência de vitamina C (escorbuto) são ilustradas na Figura 9-29. Em função da abundância de ácido ascórbico em diversos alimentos, o escorbuto deixou de ser um problema mundial. Às vezes ele é encontrado, mesmo em pessoas de bom nível socioeconômico, como uma deficiência secundária, principalmente em idosos, indivíduos que vivem sozinhos e alcoólatras crônicos, grupos que geralmente têm hábitos alimentares erráticos e inadequados. Ocasionalmente, o escorbuto ocorre em pacientes submetidos a diálise peritoneal ou hemodiálise, e em indivíduos que aderem a modismos dietéticos. A condição às vezes aparece em bebês que são mantidos à base de fórmulas de leite em pó, sem suplementos de vitamina C.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA C

FORMAÇÃO DEFICIENTE DO COLÁGENO

Fraco suporte vascular resulta em tendência ao sangramento

Gengivas

Pele

Periósteo e articulações

Outros efeitos

Osteoblastos

Matriz óssea

Osteócitos

Síntese inadequada de osteoide

Cicatrização de feridas deficiente

FIGURA 9-29 Principais consequências da deficiência da vitamina C causada pela formação deficiente do colágeno.

Excesso de Vitamina C

A noção popular de que megadoses de vitamina C protegem contra resfriados, ou ao menos aliviam os sintomas, não foi confirmada por estudos clínicos controlados. Um alívio ligeiro que pode ser sentido se deve, provavelmente, à leve ação anti-histamínica do ácido ascórbico. Do mesmo modo, não há evidência de que grandes doses de vitamina C protejam contra o desenvolvimento de câncer. A disponibilidade fisiológica do excesso de vitamina C é limitada devido à sua própria instabilidade, pouca absorção intestinal e rápida excreção urinária. Felizmente, a toxicidade relacionada a altas doses de vitamina C é rara, e consiste em possível sobrecarga de ferro (devido ao aumento da sua absorção), anemia hemolítica nos indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD, Cap. 14) e cálculos de oxalato de cálcio nos rins.

Outras vitaminas e alguns minerais essenciais estão listados e brevemente discutidos nas Tabelas 9-9 e 9-10 e são discutidos em outros capítulos.

Tabela 9-9

Vitaminas: Principais Funções e Síndromes de Deficiência

Vitamina	Funções	Síndromes de Deficiência
Lipossolúveis		
Vitamina A	Um componente do pigmento visual	Cegueira noturna, xeroftalmia, cegueira
	Manutenção de epitélio especializado	Metaplasia escamosa
	Manutenção da resistência à infecção	Vulnerabilidade à infecção, particularmente sarampo
Vitamina D	Facilita a absorção intestinal do cálcio e fósforo e a mineralização do osso	Raquitismo em crianças Osteomalacia em adultos
Vitamina E	Principal antioxidante; remove radicais livres	Degeneração espinocerebelar
Vitamina K	Cofator na carboxilação hepática de pró-coagulantes — fatores II (protrombina), VII, IX e X; e as proteínas C e S	Diátese hemorrágica (Cap. 14)
Hidrossolúveis		
Vitamina B_1 (tiamina)	Como o pirofosfato, é coenzima em reações de descarboxilação	Beribéri seco e molhado, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff (Cap. 28)
Vitamina B_2 (riboflavina)	Convertida nas coenzimas flavina mononucleotídeo e flavina adenina dinucleotídeo, são cofatores para muitas enzimas no metabolismo intermediário	Arriboflavinose, queilose, estomatite, glossite, dermatite, vascularização da córnea
Niacina	Incorporada na nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e fosfato de NAD, envolvida em diversas reações redox	Pelagra — os "três Ds": demência, dermatite, diarreia
Vitamina B_6 (piridoxina)	Derivativos servem como coenzimas em muitas reações intermediárias	Queilose, glossite, dermatite, neuropatia periférica (Cap. 28)
		Manutenção da mielinização dos tratos espinais
Vitamina B_{12}	Necessária para o metabolismo normal do folato e a síntese de DNA	Anemia perniciosa megaloblástica e degeneração dos tratos espinais posterolaterais (Cap. 14)
Vitamina C	Serve para muitas reações de oxidação-redução (redox) e hidroxilação do colágeno	Escorbuto
Folato	Essencial para a transferência e uso de grupos de um carbono na síntese de DNA	Anemia megaloblástica, defeitos no tubo neural (Cap. 14)
Ácido pantotênico	Incorporado na coenzima A	Nenhuma síndrome não experimental reconhecida
Biotina	Cofator em reações de carboxilação	Nenhuma síndrome clínica definida claramente

Tabela 9-10

Oligoelementos (Elementos-traço) Selecionados e suas Síndromes de Deficiência

Elemento	Função	Origem da Deficiência	Aspectos Clínicos
Zinco	Componente de enzimas, principalmente oxidases	Suplementação inadequada em dietas artificiais	Exantema ao redor dos olhos, boca, nariz e ânus, chamado acrodermatite enteropática
		Interferência na absorção por outros constituintes da dieta	Anorexia e diarreia
		Erro inato do metabolismo	Retardo do crescimento em crianças
			Prejuízo da função mental
			Prejuízo da cicatrização de feridas e da resposta imunológica
			Visão noturna prejudicada
			Infertilidade
Ferro	Componente essencial da hemoglobina, bem como diversas metaloenzimas que contêm ferro	Alimentação inadequada Perda sanguínea crônica	Anemia microcítica hipocrômica (Cap. 14)
Iodo	Componente do hormônio da tireoide	Fornecimento inadequado em alimentos e água	Bócio e hipotireoidismo (Cap. 24)
Cobre	Componente da citocromo c oxidase, dopamina β-hidroxilase, tirosinase, lisil oxidase e enzimas desconhecidas envolvidas na ligação cruzada do colágeno	Suplementação inadequada em dietas artificiais Interferência com a absorção	Fraqueza muscular Defeitos neurológicos Ligação cruzada do colágeno anormal
Flúor	Mecanismo desconhecido	Fornecimento inadequado no solo e água Suplementação inadequada	Cáries dentárias (Cap. 16)
Selênio	Componente da glutationa peroxidase	Quantidades inadequadas no solo e água	Miopatia
	Antioxidante com a vitamina E		Cardiomiopatia (doença de Keshan)

Conceitos-chave

Doenças Nutricionais

- A DPE primária é uma causa comum de morte em crianças de países pobres. As duas principais síndromes de DPE primárias principais são o marasmo e o *kwashiorkor*. A DPE secundária ocorre em pacientes com doenças crônicas ou com câncer avançado (devido à caquexia).
- O *kwashiorkor* é caracterizado pela hipoalbuminemia, edema generalizado, esteatose hepática, alterações na pele e deficiências na imunidade. Ele é causado por alimentações com baixo teor de proteína, mas com níveis normais de calorias.
- O marasmo é caracterizado pelo emagrecimento intenso resultante da perda de massa muscular e tecido adiposo, com uma relativa preservação da albumina sérica. Ele é causado por alimentações com muito poucas calorias — com falta tanto de proteínas quanto de nutrientes não proteicos.
- A anorexia nervosa é a inanição autoinduzida; é caracterizada por amenorreia e múltiplas manifestações de baixos níveis de hormônio tireiodiano. A bulimia é uma condição na qual a ingestão de alimentos é seguida pela indução de vômito pelo indivíduo.
- As vitaminas A e D são lipossolúveis com uma ampla gama de atividades. A vitamina A é necessária para a visão, diferenciação epitelial e função imunológica. A vitamina D é um regulador-chave na homeostase do cálcio e do fósforo.
- A vitamina C e os membros da família da vitamina B são hidrossolúveis. A vitamina C é necessária para a síntese de colágeno, a formação de ligações cruzadas entre as suas fibras e sua força tênsil. As vitaminas B possuem diversos papéis no metabolismo celular.

Obesidade

Excesso de adiposidade (obesidade) e peso corporal excessivo estão associados ao aumento na incidência de várias das mais importantes doenças humanas, incluindo o diabetes tipo 2, dislipidemias, doenças cardiovasculares, hipertensão e câncer. A obesidade é definida como um acúmulo de tecido adiposo de magnitude suficiente para prejudicar a saúde. Assim como a perda de peso, o excesso de peso é melhor avaliado pelo *índice de massa corporal* ou IMC. Por razões práticas, o *peso corporal*, que geralmente se correlaciona bem com o IMC, frequentemente é utilizado como substituto da medida do IMC. A variação normal do IMC é de 18,5 a 25 kg/m^2, embora essa faixa possa variar em diferentes países. Indivíduos com IMC acima de 30 kg/m^2 são classificados como obesos; os que têm o IMC entre 25 kg/m^2 e 30 kg/m^2 são considerados com sobrepeso. Salvo indicação em contrário, o termo *obesidade* será aplicado neste texto tanto para os indivíduos verdadeiramente obesos quanto para os com sobrepeso.

Não apenas o peso corporal total, mas também a distribuição da gordura armazenada, são importantes na análise da obesidade. A *obesidade central, ou visceral*, na qual a gordura está acumulada no tronco e na cavidade abdominal (no mesentério e ao redor das vísceras), está associada a um risco muito maior de diversas doenças do que o acúmulo excessivo de gordura difusamente no tecido subcutâneo.

A obesidade é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e um problema de saúde emergente nas nações em desenvolvimento, como a Índia. A Organização Mundial de Saúde estima que até 2015, no mundo inteiro, 700 milhões de adultos serão obesos. Em determinados países, a obesidade coexiste com a desnutrição em diversas famílias. Nos Estados Unidos, a obesidade atingiu proporções epidêmicas. A prevalência da obesidade aumentou de 13% para 32% entre 1960 e 2004, e até 2010, 35,7% dos adultos nos Estados Unidos eram obesos, assim como 16,9% das crianças. De fato, em 2009, foi estimado que os custos com cuidados de saúde para a obesidade e doenças relacionadas aumentou para 147 milhões de dólares por ano, nos Estados Unidos, um preço que parece aumentar conforme alarga a cintura coletiva da nação. O aumento da obesidade nos Estados Unidos foi associado ao aumento do conteúdo calórico da alimentação, causado, principalmente, pelo aumento do consumo de açúcares refinados, bebidas adocicadas e óleos vegetais.

De forma simplificada, a obesidade é uma doença de desequilíbrio calórico, que resulta quando o excesso de calorias ingeridas excede o consumo dessas calorias pelo corpo. Entretanto, a patogenia da obesidade é complexa e não completamente compreendida. Pesquisas em andamento identificaram complexos mecanismos humorais e neurais que controlam o apetite e a saciedade. Esses mecanismos neuro-humorais reagem a sinais genéticos, nutricionais, ambientais e psicológicos, e desencadeiam uma reação metabólica através da estimulação de centros localizados no hipotálamo. Não há dúvida de que influências genéticas têm um papel importante no controle do peso, mas a obesidade é uma doença que decorre da interação de múltiplos fatores. Afinal de contas, independentemente da constituição genética, a obesidade não ocorreria sem a ingestão de alimentos.

Simplificadamente, os mecanismos neuro-humorais que regulam o equilíbrio energético podem ser subdivididos em três componentes (Figs. 9-30 e 9-31):

FIGURA 9-30 Regulação do equilíbrio energético. O tecido adiposo gera sinais aferentes que influenciam a atividade do hipotálamo, que é o regulador central do apetite e da saciedade. Esses sinais diminuem a ingestão de alimentos através da inibição de circuitos anabólicos, e aumentam o gasto energético através da ativação de circuitos catabólicos. PYY, Peptídeo YY. Veja o texto para detalhes.

FIGURA 9-31 Circuitos neuro-humorais no hipotálamo que regulam o equilíbrio energético. São exibidos os neurônios anorexígenos POMC/CART e os neurônios orexigígenos NPY/AgRP no núcleo arqueado do hipotálamo, assim como suas vias. Veja o texto para detalhes.

- O *sistema aferente ou periférico* gera sinais de diversos locais. Seus componentes principais são *leptina* e *adiponectina* produzidas pelos adipócitos, *grelina* produzida no estômago, *peptídio YY* (*PYY*) produzido no íleo e no cólon, e *insulina* secretada pelo pâncreas.
- O *núcleo arqueado no hipotálamo* processa e integra os sinais neuro-humorais periféricos e gera sinais eferentes. Ele contém dois subconjuntos de neurônios de primeira ordem: (1) neurônios *POMC* (pró-opiomelanocortina) e *CART* (transcritos regulados por cocaína e anfetamina), e (2) neurônios contendo *NPY* (neuropeptídio Y) e *AgRP* (peptídio relacionado ao agouti[10]). Esses neurônios de primeira ordem comunicam-se com neurônios de segunda ordem no hipotálamo.
- O *sistema eferente* é organizado em duas vias, uma anabólica e outra catabólica, as quais controlam a ingestão de alimentos e o gasto energético, respectivamente. O sistema hipotalâmico também se comunica com centros do prosencéfalo (formado pelo telencéfalo e diencéfalo) e mesencéfalo que controlam o sistema nervoso autonômo.
- Os neurônios POMC/CART aumentam o gasto energético e a perda de peso através da produção do hormônio estimulador de melanócitos-α (MSH, do inglês, *α-melanocyte-stimulating hormone*), que é anorexígeno, e da ativação dos receptores da melanocortina 3 e 4 (MC3/4R) em neurônios de segunda ordem. Esses neurônios de segunda ordem são, por sua vez, responsáveis por produzirem fatores como o hormônio liberador de tireotrofina (TRH, do inglês, *thyroid releasing hormone*) e o hormônio liberador de corticotrofina (CRH, do inglês, *corticocotropin releasing hormone*), os quais aumentam a taxa metabólica basal e o metabolismo anabólico, favorecendo a perda de peso. Em contrapartida, os neurônios NPY/AgRP promovem a ingestão de alimentos (efeito orexígeno) e o ganho de peso, através da ativação dos receptores Y1/5 nos neurônios secundários. Os neurônios secundários, então, liberam fatores como o hormônio concentrador de melanina (MCH, do inglês, *melanin-concentrating hormone*) e a orexina, os quais estimulam o apetite.

Três importantes componentes do sistema aferente que regulam o apetite e a saciedade são a leptina, a adiponectina e os hormônios intestinais.

Leptina

O nome *leptina* vem do termo grego *leptos*, que significa "fino." A leptina, um hormônio de 16 kD sintetizado pelos adipócitos, é um produto do gene *ob*. O receptor de leptina (OB-R) pertence à superfamília do receptor de citocina tipo I que inclui o gp130, fator estimulador de colônias de granulócitos, e receptores de IL-2 e IL-6. Ratos geneticamente deficientes em leptina (*ratos ob/ob*) ou receptores de leptina (*ratos db/db*) não conseguem detectar a adequação dos estoques de gordura, comem demais e ganham peso, comportando-se como se fossem desnutridos. Dessa forma, a obesidade desses animais é uma consequência da falta de sinais indicativos de suficiência energética, normalmente fornecidos pela leptina.

Embora os mecanismos que regulam a saída de leptina do tecido adiposo não tenham sido definidos em detalhes, foi estabelecido que a secreção de leptina é estimulada quando os estoques de gordura são abundantes. Acredita-se que o metabolismo da glicose estimulado pela insulina seja um fator importante na regulação dos níveis de leptina. Os níveis de leptina também são regulados por diversos outros mecanismos pós-transcricionais que afetam a sua síntese, secreção e renovação. No hipotálamo, a leptina estimula os neurônios POMC/CART que produzem neuropeptídios anorexígenos (principalmente o hormônio estimulador de melanócitos) e inibe os neurônios NPY/AgRP que produzem neuropeptídios que induzem a ingestão de alimentos (orexígenos) (Figs. 9-30 e 9-31). Em indivíduos com peso estável, as atividades das vias opostas POMC/CART e NPY/AgRP são adequadamente equilibradas. Entretanto, quando há estoque inadequado de gordura corporal, a secreção de leptina é reduzida e a ingestão de alimentos, aumentada.

Indivíduos exibindo mutações com perda de função no sistema da leptina desenvolvem obesidade intensa de início precoce, mas essa é uma condição rara. As mutações do receptor de melanocortina 4 (MC4R) e as vias por ele desencadeadas são mais frequentes, sendo responsáveis por cerca de 5% da obesidade maciça. Nesses indivíduos, a sensação de saciedade (sinal anorexígeno) não é produzida, e assim eles se comportam como se fossem desnutridos. A haploinsuficiência do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*), um componente importante da via de sinalização do MC4R no hipotálamo, está associada à obesidade em pacientes com a síndrome WAGR (uma condição muito rara que inclui tumor de Wilms, aniridia, anormalidades geniturinárias, e retardo mental, além da obesidade; Cap. 10). Embora as anormalidades na leptina e no MC4R detectadas até agora sejam raras, elas apontam a importância desses sistemas no controle do equilíbrio energético e do peso corporal. Talvez outros defeitos genéticos ou adquiridos nessas vias tenham efeitos patogênicos em formas mais comuns de obesidade. Por exemplo, foi proposto que a resistência à leptina é prevalente em humanos; e também foi notado que crianças obesas possuem níveis mais baixos de BDNF na circulação.

A leptina regula não somente a ingestão de alimentos, mas também o gasto energético, através de um conjunto de vias distintas. Nesse sentido, a abundância de leptina estimula a atividade física, a produção de calor e o gasto energético. Os mediadores neuro-humorais do gasto energético induzido pela leptina não estão bem definidos. A *termogênese*, um importante efeito catabólico mediado pela leptina, é controlada, em parte, pelos sinais hipotalâmicos que aumentam a liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas no tecido adiposo. Além desses efeitos, a leptina pode funcionar como uma citocina pró-inflamatória e participar na regulação da hematopoiese e da linfopoiese. O receptor OB-R é estruturalmente similar ao receptor da IL-6 e ativa as vias JAK/STAT.

Adiponectina

Injeções de adiponectina em ratos estimulam a oxidação de ácidos graxos no músculo, causando uma redução na massa gordurosa. Esse hormônio é produzido principalmente pelos adipócitos. Seus níveis sanguíneos são bastante altos, cerca de mil vezes maiores do que outros hormônios polipeptídicos, e são mais baixos em obesos do que em indivíduos magros. A adiponectina, que já foi chamada de "molécula que queima gordura" e de "anjo da guarda contra a obesidade," direciona ácidos graxos aos músculos para oxidação. Ela reduz a entrada de ácidos graxos no fígado e o conteúdo total de triglicerídeos hepáticos, e também reduz a produção de glicose no fígado, causando um aumento na sensibilidade à insulina e protegendo contra a síndrome metabólica (ver adiante). A adiponectina circula como um complexo de três, seis ou mais agregados de forma monomérica, e liga-se a dois receptores, AdipoR1 e AdipoR2. Esses receptores são encontrados em diversos tecidos, inclusive no cérebro, mas o AdipoR1 e o AdipoR2 são mais expressos no músculo esquelético e no fígado, respectivamente. A ligação da adiponectina aos seus receptores aciona sinais que ativam a proteína cinase dependente de AMPc (proteína cinase A), a qual, por sua vez, fosforila e inativa a acetil coenzima A carboxilase, uma enzima-chave

necessária para a síntese dos ácidos graxos.

Hormônios Intestinais

Os peptídios intestinais agem como iniciadores e finalizadores das refeições, de curta duração. Eles incluem a grelina, PYY, polipeptídio pancreático, insulina e amilina, entre outros. A *grelina* é produzida no estômago e no núcleo arqueado do hipotálamo. É o único hormônio intestinal conhecido que aumenta a ingestão de alimentos (efeito orexígeno). A injeção de grelina em roedores desperta uma ingestão alimentar voraz, mesmo após administrações repetidas. As injeções em longo prazo causam ganho no peso, por aumentar a ingestão calórica e reduzir a utilização de energia. A grelina age através da ligação no receptor secretagogo do hormônio de crescimento, que é abundante no hipotálamo e na hipófise. Embora o mecanismo exato da ação da grelina não tenha sido identificado, ele provavelmente estimula os neurônios NPY/AgRP a aumentarem a ingestão alimentar. Os níveis da grelina aumentam antes das refeições e diminuem entre 1 e 2 horas após a alimentação. Em indivíduos obesos, a supressão pós-prandial da grelina está atenuada e contribui para o excesso na alimentação.

PYY é secretado das células endócrinas no íleo e no cólon. Os níveis plasmáticos de PYY são baixos durante o jejum e aumentam logo após a ingestão alimentar. A administração intravenosa do PYY reduz a ingestão energética, e seus níveis geralmente aumentam após cirurgia de *bypass* gástrico. Em contrapartida, os níveis de PYY geralmente são reduzidos em indivíduos com *síndrome de Prader-Willi* (causada pela perda de genes monoalélicos – *imprinted genes* — no cromossomo 15q11-13q), um distúrbio marcado por hiperfagia e obesidade. Essas observações levaram a estudos, que estão em andamento, para produzir PYY para o tratamento da obesidade. A *amilina*, um peptídio secretado com a insulina pelas células β pancreáticas, que reduz a ingestão alimentar e o ganho de peso, também está sendo avaliada para o tratamento da obesidade e do diabetes. Tanto o PYY quanto a amilina agem centralmente estimulando os neurônios POMC/CART no hipotálamo, causando a redução na ingestão alimentar.

Ações dos Adipócitos

Além da leptina e da adiponectina, o tecido adiposo produz citocinas como TNF, IL-6, IL-1 e IL-18, quimiocinas e hormônios esteroides. O aumento na produção de citocinas e quimiocinas pelo tecido adiposo em pacientes obesos cria um estado pró-inflamatório crônico marcado por altos níveis circulantes de proteína C-reativa. Esse relacionamento deve ser mais do que uma via de mão única, já que evidências recentes sugerem que as células imunes, particularmente os macrófagos teciduais, desempenham papéis importantes na regulação da função do adipócito. Com esse arsenal de mediadores, o tecido adiposo participa no controle do equilíbrio energético e do metabolismo energético, funcionando como um elo entre o metabolismo lipídico, a nutrição e as respostas inflamatórias. Então, o adipócito, que era relegado a exercer um papel obscuro e passivo como a "Cinderela das células do metabolismo" é, agora, a "Bela do baile" na vanguarda da pesquisa metabólica.

Regulação do Número de Adipócitos

O número total de adipócitos é estabelecido durante a infância e a adolescência (outra razão para se preocupar em relação à obesidade na infância) e é maior em indivíduos obesos do que em magros. Em adultos, é estimado que aproximadamente 10% dos adipócitos sejam renovados anualmente, independentemente do índice de massa corporal do indivíduo, mas o número de adipócitos se mantém constante. Dessa forma, o número de adipócitos é rigorosamente controlado, e a perda de massa de gordura em adultos ocorre pela diminuição do volume de adipócitos existentes. A bem conhecida dificuldade em conseguir perder peso com dietas não é bem compreendida, mas parece estar relacionada com mecanismos homeostáticos que mantêm a gordura corporal constante ao longo do tempo. Portanto, a menos que a baixa ingestão calórica e/ou o aumento do gasto enérgico sejam mantidos, o peso do corpo inexoravelmente volta aos níveis anteriores à dieta. Dessa forma, então, o número de adipócitos cria um ponto fixo para o peso corporal.

Outros Fatores Emergentes Associados à Obesidade: O Papel do Microbioma Intestinal

Uma surpreendente e potencialmente importante explicação para o desenvolvimento da obesidade volta as atenções para as alterações do microbioma intestinal. A alimentação possui efeitos marcantes na constituição bacteriana do cólon, e a flora bacteriana, por sua vez, pode ter grandes efeitos sobre a capacidade do hospedeiro de quebrar certos constituintes dietéticos (p. ex., fibras),a absorção de nutrientes, como também sobre a

integridade epitelial e a inflamação. Em resposta a essas alterações, a expressão de fatores intestinais, como o PYY, que fazem *feedback* nos centros do apetite centrais, também é alterada. Dados mostrando que a flora intestinal pode influenciar na obesidade são fortes em certos modelos experimentais com ratos, mas a aplicação desses modelos na obesidade humana, apesar de tentadora, ainda precisa ser confirmada.

Consequências Gerais da Obesidade

A obesidade, especialmente a *obesidade central*, aumenta o risco de diversas condições, incluindo o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares (Fig. 9-32). A obesidade é a principal causadora de um grupo de alterações conhecidas como *síndrome metabólica*, caracterizadas por adiposidade visceral ou intra-abdominal, resistência à insulina, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, hipertensão, hipertrigliceridemia e colesterol HDL baixo (Cap. 11).

FIGURA 9-32 Obesidade, síndrome metabólica e câncer. Obesidade e excesso de peso são percursores da síndrome metabólica, a qual está associada com a resistência à insulina, diabetes tipo 2 e alterações hormonais. Aumentos na insulina e no IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1) estimulam a proliferação celular e inibem a apoptose, e contribuem para o desenvolvimento de tumores. IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; IGFBP, proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina; SHBG, globulina ligadora dos hormônios sexuais. (Modificada de Renehan AG, et al: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. Trends Endocrinol Metab 17:328, 2006.)

- A obesidade está associada à *resistência à insulina* e à *hiperinsulinemia*, características importantes do diabetes tipo 2 (Cap. 24), e a perda de peso está associada à melhora dessas anormalidades. O excesso de insulina, por sua vez, pode desencadear retenção de sódio, expansão do volume sanguíneo, produção excessiva de noradrenalina, e proliferação das células musculares lisas que são características da hipertensão. Independentemente da natureza dos mecanismos patogênicos, o risco de desenvolvimento da *hipertensão* entre indivíduos previamente normotensos aumenta proporcionalmente com o peso.
- Indivíduos obesos geralmente têm hipertrigliceridemia e baixo HDL, ambos os quais aumentam o risco de *doença arterial coronariana*. Deve-se enfatizar que a associação entre a obesidade e doença cardíaca não é direta, e tal ligação está mais relacionada ao diabetes e à hipertensão arterial do que ao peso.
- A obesidade está associada à *doença hepática gordurosa não alcoólica* (Cap. 18). Essa condição ocorre mais

frequentemente em pacientes diabéticos e pode progredir para fibrose e cirrose.

- A *colelitiase (cálculos na vesícula biliar)* é seis vezes mais comum em obesos do que em indivíduos magros. O aumento no colesterol total, o aumento no *turnover* do colesterol e o aumento na excreção biliar do colesterol predispõem à formação de cálculos biliares ricos em colesterol (Cap. 18).
- A obesidade está associada à hipoventilação e à hipersonolência. A *síndrome de hipoventilação* é um conjunto de anormalidades respiratórias em indivíduos muito obesos. Ela já foi chamada de *síndrome de Pickwick*, devido ao rapaz gordo que frequentemente adormecia no romance "Pickwick Papers" de Charles Dickens. A *hipersonolência*, tanto à noite quanto durante o dia, é frequentemente associada a pausas apneicas durante o sono (apneia do sono), policitemia, e eventual insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*).
- A adiposidade marcante predispõe ao desenvolvimento da doença articular degenerativa (*osteoartrite*). Essa forma de artrite, que aparece tipicamente em indivíduos idosos, é atribuída em grande parte aos efeitos cumulativos do excesso de peso que sobrecarrega as articulações.

Obesidade e Câncer

Em 2007, o National Cancer Institute estimou que 4% dos cânceres em homens e 7% dos cânceres em mulheres eram atribuíveis à obesidade, números esses que podem aumentar conforme a obesidade também aumenta. As associações mais evidentes com o aumento do risco foram para os cânceres de esôfago, pâncreas, cólon e reto, mama, endométrio, rins, tireoide e vesícula biliar. Os mecanismos pelos quais a obesidade promove o desenvolvimento do câncer são desconhecidos, mas várias possibilidades não excludentes têm sido propostas:

- *Níveis elevados de insulina*. A resistência à insulina resulta na hiperinsulinemia (Fig. 9-32), que tem vários efeitos que podem, direta ou indiretamente, contribuir para o câncer. Por exemplo, a hiperinsulinemia inibe a produção das proteínas ligadoras de IGF, IGFBP-1 e IGFBP-2, causando, dessa forma, um aumento nos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1, do inglês, *insulin-like growth factor-1*) livre. O IGF-1 é mitogênico, e seu receptor, o IGFR-1, é altamente expresso em muitos cânceres humanos. Ele se liga com alta afinidade ao receptor IGF-1R, e com baixa afinidade ao receptor de insulina, os quais também são expressos em muitos cânceres. Sob a estimulação do IGF-1, o IGFR-1 ativa as vias RAS e PI3K/AKT, as quais promovem o crescimento de células tanto normais quanto neoplásicas (Cap. 7).
- A obesidade tem efeitos sobre os *hormônios esteroides* que regulam o crescimento e a diferenciação celular na mama, útero e outros tecidos. Especificamente, a obesidade aumenta a síntese de estrogênio a partir de precursores androgênicos através de um efeito de aromatase no tecido adiposo, aumenta a síntese de androgênios nos ovários e suprarrenais, e aumenta a disponibilidade de estrogênio em indivíduos obesos inibindo a produção da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG, do inglês, *sex-hormone-binding globulin*) no fígado (Fig. 9-32).
- Conforme discutido anteriormente, a *adiponectina*, secretada principalmente pelo tecido adiposo, é um hormônio abundante, inversamente relacionado à obesidade e atua como um agente sensibilizador à insulina. Dessa forma, os níveis reduzidos de adiponectina em indivíduos obesos contribuem para a hiperinsulinemia.
- O *estado pró-inflamatório* associado à obesidade pode, por si próprio, ser carcinogênico, através de mecanismos discutidos no Capítulo 7.

Conceitos-chave

Obesidade

- A obesidade é um distúrbio da regulação de energia. Ela aumenta o risco de várias condições importantes, tais como a resistência à insulina, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, e hipertrigliceridemia, as quais estão associadas com o desenvolvimento da doença arterial coronariana, bem como com certos tipos de câncer, doença hepática gordurosa não alcoólica, e cálculos na vesícula biliar.
- A regulação do equilíbrio energético é complexa. Ela possui três componentes principais: (1) sinais aferentes, gerados principalmente pela insulina, leptina, grelina e peptídio YY; (2) o sistema hipotalâmico central, que integra os sinais aferentes e aciona os sinais eferentes; e (3) os sinais eferentes, que controlam o equilíbrio energético.

■ A leptina desempenha um papel-chave no equilíbrio energético. Sua liberação pelo tecido adiposo é regulada pela abundância dos estoques de gordura. A ligação da leptina a seus receptores no hipotálamo aumenta o consumo de energia pela estimulação dos neurônios POMC/CART e inibição dos neurônios NPY/AgRP.

Dieta[11], Câncer e Aterosclerose

Dieta e Câncer

Como podemos lembrar do Capítulo 7, a incidência de cânceres específicos varia em até 100 vezes em diferentes áreas geográficas. É bem conhecido que diferenças na incidência de vários cânceres não são fixas e podem ser modificadas por fatores ambientais, inclusive por alterações na alimentação. Por exemplo, a incidência de câncer de cólon em homens e mulheres no Japão entre 55 e 60 anos de idade era insignificante há cerca de 50 anos, mas atualmente é maior do que em homens da mesma idade no Reino Unido. Estudos também demonstraram um aumento progressivo nos cânceres de cólon nas populações japonesas à medida que se mudavam do Japão para o Havaí e de lá para os Estados Unidos continental. Todavia, a despeito de pesquisas experimentais e epidemiológicas, relativamente poucos mecanismos que associam as dietas a tipos específicos de câncer têm sido estabelecidos.

No que diz respeito à carcinogênese, três aspectos da dieta são de principal interesse: (1) a presença de carcinógenos exógenos; (2) a síntese endógena dos carcinógenos provenientes partir de componentes dietéticos; e (3) a falta de fatores protetores.

- A respeito das *substâncias exógenas*, a *aflatoxina* está envolvida no desenvolvimento de carcinomas hepatocelulares em partes da Ásia e da África, geralmente em cooperação com o vírus da hepatite B. A exposição à aflatoxina causa uma mutação específica no códon 249 do gene *TP53*; quando encontrada em carcinomas hepatocelulares, essa mutação serve como a assinatura molecular para a exposição à aflatoxina. O debate ainda continua sobre a carcinogenicidade dos aditivos alimentares, adoçantes artificiais e pesticidas contaminantes.
- O interesse sobre a síntese *endógena* de carcinógenos ou potencializadores da carcinogenicidade a partir de componentes da alimentação está relacionada, principalmente, aos carcinomas gástricos. *Nitrosaminas* e *nitrosamidas* estão implicadas na gênese desses tumores, pois mostraram claramente induzir o câncer gástrico em animais. Esses compostos podem ser formados no nosso corpo a partir de nitritos e aminas ou amidas derivados da digestão das proteínas. As fontes de nitrito incluem nitrito de sódio adicionado aos alimentos como conservante e nitratos, presentes em legumes comuns, que são reduzidos no intestino pela flora bacteriana. Há, então, o potencial para a produção endógena de agentes carcinogênicos a partir de componentes dietéticos, que podem bem ter um efeito no estômago.
- O *grande consumo de gordura animal combinado com a baixa ingestão de fibras tem sido implicado na gênese do câncer de cólon*. Estimou-se que duplicar o nível médio do consumo total de fibras para cerca de 40 g/dia por pessoa, na maioria das populações, reduz o risco de câncer de cólon em 50%. A explicação mais plausível para essa associação é que a grande ingestão de gorduras aumenta o nível de ácidos biliares no intestino, os quais, por sua vez, modificam a flora intestinal, favorecendo o crescimento de bactérias microaerófilas. Os metabólitos dos ácidos biliares produzidos por essas bactérias podem funcionar como carcinógenos. *O efeito protetor de uma alimentação rica em fibras* pode estar relacionado a: (1) aumento no volume das fezes e redução do tempo de trânsito intestinal, o que reduz a exposição da mucosa aos agentes putativos, e (2) a capacidade de certas fibras de se ligarem a carcinógenos e, assim, protegerem a mucosa. Entretanto, a tentativa de comprovar essas teorias em estudos clínicos e experimentais não gerou resultados consistentes.
- Embora dados epidemiológicos tenham demonstrado uma forte correlação positiva entre a ingestão de gordura total na dieta e câncer de mama, ainda não está claro se o aumento no consumo de gorduras tem relação causal com o desenvolvimento do câncer de mama.
- Presumiu-se que vitaminas C e E, β-carotenos e selênio tenham efeitos anticarcinogênicos devido às suas propriedades antioxidantes. No entanto, até o momento não há provas convincentes de que esses antioxidantes atuem como agentes quimiopreventivos. Conforme discutido neste capítulo, os retinoides são agentes eficazes no tratamento da leucemia promielocítica aguda, e associações entre baixos níveis de vitamina D e câncer de cólon, próstata e mama já foram relatadas.

Desse modo, apesar de muitas tendências tentadoras e declarações de "gurus da alimentação," até o momento

não há prova definitiva de que uma dieta em particular possa causar ou prevenir o câncer. Por outro lado, dadas as relações entre a obesidade e o desenvolvimento de câncer, a prevenção da obesidade através do consumo de uma alimentação saudável é uma medida de senso comum que leva a um longo caminho para a preservação de uma vida saudável. Persiste a preocupação de que carcinógenos se escondam em coisas prazerosas como um bife suculento, um cremoso sorvete ou em nozes contaminadas com aflatoxina.

Dieta e Aterosclerose

A contribuição da alimentação para a aterogênese é uma questão importante e controversa. A questão central é "uma modificação dietética pode — especificamente, a redução no consumo do colesterol e gorduras animais saturadas (p. ex., ovos, manteiga, carne bovina) — reduzir os níveis séricos de colesterol e prevenir ou retardar o desenvolvimento da aterosclerose (mais importante, da doença cardíaca coronariana)?" O adulto médio nos Estados Unidos consome uma grande quantidade de gordura e colesterol diariamente, com uma proporção de ácidos graxos saturados para ácidos graxos poli-insaturados de cerca de 3:1. Reduzir essa proporção para 1:1 causa uma redução de 10% a 15% nos níveis séricos de colesterol dentro de poucas semanas. Dada a forte associação da hipercolesterolemia com o risco de aterosclerose (Cap. 11), é plausível que uma dieta de baixa gordura possa diminuir tal risco. Um corolário dessa ideia é que a suplementação da dieta com gorduras "boas", como ácidos graxos de óleo de peixe que pertencem à família do ômega-3, possa proteger contra a aterosclerose. No entanto, estudos recentes demonstraram que suplementos de ácidos graxos ômega-3 não diminuem o risco de doenças cardiovasculares. Ainda assim, há muito interesse sobre o papel que a restrição calórica e dietas especiais podem ter no controle do peso corporal e na prevenção de doenças cardiovasculares.

Foi demonstrado, de maneira convincente, que a restrição calórica reduz a incidência de algumas doenças e aumenta o tempo de vida em animais experimentais. A base dessa notável observação não está totalmente clara, mas parece depender da ativação das sirtuínas e da redução dos níveis de insulina e IGF-1 (Cap. 2). Em animais com calorias restritas, há também menor declínio das funções imunológicas relacionadas com a idade, menor dano oxidativo e maior resistência à carcinogênese.

Não surpreende que haja um grande número de dietas comerciais que, segundo seus criadores, diminuem o risco de doenças cardíacas. Entre essas estão as dietas com baixo teor de carboidratos (p. ex., Atkins Diet®, a Zone®, Sugar Busters®, Protein Power®) e outras como The Miami Diet®/Hollywood-48-Hour Miracle Diet® e a South Beach Diet®. O efeito dessas dietas sobre a doença cardíaca, se é que existe algum, é altamente controverso.

A maioria das dietas dita o que você não deve comer (e é claro que serão seus alimentos preferidos!). Uma estratégia melhor é simplesmente ter uma dieta prazerosa e saudável, rica em peixes, legumes e verduras, grãos integrais, frutas, óleos de oliva e de amendoim (substituindo as gorduras saturadas e *trans*), carboidratos complexos (no lugar de carboidratos simples existentes em doces e refrigerantes) e com baixo teor de sal (para controlar a hipertensão).

Até mesmo o alho foi apregoado como protetor contra doenças cardíacas (e também contra demônios, lobisomens, vampiros, e, infelizmente, beijos), embora as pesquisas ainda tenham que provar inequivocamente esse efeito. Dos mencionados, o efeito em beijos é o único comprovado!

Leituras sugeridas

Alterações Climáticas e Saúde Mundial

Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, epublished December 13, 2012. *[Uma edição inteira deste jornal devotada ao resumo detalhados dos dados mais recentes de doenças mundiais a partir do projeto GBD.]*

Jones, K. E., et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008; 451:990. *[Uma discussão sobre o risco de surgimento de novas doenças infecciosas.]*

McMichael, A. J., Woodruff, R. E., Hales, S. Climate change and human health: present and future risks. *Lancet*. 2006; 367:859. *[Uma avaliação um pouco mais antiga, mas ainda relevante, sobre o impacto provável das alterações climáticas na saúde humana.]*

Substâncias Químicas no Meio Ambiente

Casals-Casas, C., Desvergne, B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Phys*. 2011; 73:135. *[Uma discussão atualizada sobre o escopo e possíveis consequências da exposição humana a essa classe de substâncias químicas.]*

Centers for Disease Control and Prevention: Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2005. *[Uma pesquisa sobre as substâncias químicas no meio ambiente, com comentários sobre as tendências de riscos de exposição e à saúde.]*

Poluição do Ar

McCreanor, J., et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med*. 2007; 357:2348. *[Um artigo discutindo o perigo de particulados na saída do diesel em pacientes com asma.]*

Mills, N. L., et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1075. *[Um artigo discutindo a interação de particulados de exaustão e doenças cardíacas ateroscleróticas.]*

Pope, C. A., Ezzati, M., Dockery, D. W. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 2009; 360:376. *[Um artigo correlacionando os aumentos na expectativa de vida nas principais cidades do Estados Unidos conforme a ocorre a diminuição da poluição do ar particulado fino.]*

Metais Tóxicos

Bellinger, D.C. *Lead. Pediatrics*. 2004; 113:1016. *[Uma visão geral abrangente sobre a toxicidade do chumbo.]*

Clarkson, T. W., Magos, L., Myers, G. J. The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003; 349:1731. *[Uma visão geral antiga, mas ainda relevante, sobre o assunto.]*

Tabaco e Álcool

Boffetta, P., Hecht, S., Gray, N., et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 9:667. *[Um estudo dos riscos de câncer associados ao tabaco inalável em todo o mundo.]*

Seitz, H. K., Stickel, F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7:599. *[Um estudo sobre os efeitos multifatoriais do álcool que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer.]*

Radiação

Brenner, D. J., Hall, E. J. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007; 357:2277. *[Um artigo destacando o aumento da exposição de pacientes à radiação relacionada ao diagnóstico por imagem.]*

Matthew, J. D., et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013; 346:f2360. *[Um artigo recente mostrando que crianças que realizaram exames de TC possuem um aumento de 24% no risco de câncer, além de acumular evidências de que os exames de TC aumentam o risco de cânceres secundários em crianças e adolescentes.]*

Stone, H. B., et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 2003; 4:529. *[Uma discussão sobre os efeitos prejudicias da radiação nos tecidos e células.]*

Estrógenos e Progestógenos

Manson, J. E., Hsia, J., Johnson, K. C., et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349:523. *[Um estudo de referência a partir da iniciativa da Women's Health.]*

Ravdin, P. M., Cronin, K. A., Howlader, N., et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007; 356:1670. *[Um artigo documentando a diminuição do câncer de mama ocorrido após sua ligação ao THM.]*

Distúrbios Hormonais e Nutricionais

Hollick, M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266. *[Um estudo abrangente sobre a deficiência da vitamina D.]*

Tang, X.-H., Gudas, L. J. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6:345. *[Um estudo sobre o papel dos retinoides no câncer, com foco em tumores sólidos.]*

Obesidade e Síndrome Metabólica

Froguel, P., Blakemore, A. I.F. The power of the extreme in elucidating obesity. *N Engl J Med*. 2008; 359:891. *[Uma discussão sobre as implicações dos genes raros da obesidade para a compreensão da obesidade esporádica típica.]*

Gregor, M. F., Hotamisligil, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:445. *[Uma discussão concisa sobre as visões atuais do estado pró-inflamatório associado à obesidade.]*

Jornayvaz, F. R., Samuel, V. T., Shulman, G. I. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu Rev Nutr*. 2010; 30:273. *[Uma discussão da síndrome metabólica a partir da perspectiva do papel da resistência da insulina no músculo esquelético.]*

Roberts, D. L., Dive, C., Renehan, A. G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*. 2010; 61:301. *[Uma discussão sobre as possíveis interações entre a obesidade e o câncer.]*

Suzuki, K., Simpson, K. A., Minnion, J. S., et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*. 2010; 57:359. *[Uma revisão sobre a interação entre o intestino e o hipótalamo na regulação do consumo de comida.]*

Tilg, H., Kaser, A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011; 121:2126. *[Um estudo discutindo as*

evidências a favor de e contra um papel para o microbioma intestinal na síndrome metabólica.]

---

[1]*Nota da Revisão Científica:* Existem ainda outras vias de eliminação de tóxicos menos expressivas, mas não menos importantes, tais como leite materno, placenta, suor, lágrima etc.

[2]*Nota da Revisão Científica:* Outras vias de transporte possíveis são difusão local, a via linfática, a via liquórica etc.

[5]*Nota da Revisão Científica:* No Brasil, o enrijecimento da legislação do trânsito em 2012 com a chamada Lei Seca reprimiu intensamente o uso de álcool associado à direção de veículos.

[6]*Nota da Revisão Científica:* Pode ocorrer também a redução da suscetibilidade nas intoxicações agudas, caso a metabolização inative mais rapidamente a droga.

[7]*Nota da Revisão Científica:* A exemplificação não foi sistemática nem completa como o texto já indica. Mais importante que o objeto é a *ação* pela qual o agente atua sobre o corpo da vítima. Os diversos agentes, através da sua ação, provocam as lesões. As lesões por agentes mecânicos podem ser classificadas em: punctórias, incisas e contusas, e uma ampla associação destas três. As ações contusas, que podem ser fechadas ou abertas, podem provocar numerosas lesões diferentes, tais como: equimoses, escoriações, feridas contusas etc. É o fascinante mundo da Medicina Legal e da Patologia Forense.

[8]*Nota da Revisão Científica:* Após a explosão de teste de uma bomba de hidrogênio no atol de Bikini, no Pacífico.

[9]*Nota da Revisão Científica:* Ou quilomicra, que seria mais correto.

[10]*Nota da Revisão Científica:* Agouti refere-se à coloração da pele ou pelos dos mamíferos.

[11]*Nota da Revisão Científica:* O termo "dieta" no presente texto refere-se ao conjunto dos elementos nutricionais ou cota de alimentos sólidos ou líquidos, habitualmente ingeridos pelas pessoas. Não confundir com regimes alimentares especiais prescritos com finalidade médica.

CAPÍTULO 10

Doenças da Lactância e da Infância

Anirban Maitra

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

As crianças não são meramente adultos pequenos, e as suas doenças não são simplesmente variantes das doenças do adulto. Muitas condições infantis são únicas, ou pelo menos apresentam formas distintas neste estágio de vida, e, portanto, são discutidas separadamente neste capítulo. As doenças que se originam no período perinatal são importantes porque envolvem morbidade e mortalidade significativas. Como seria de se esperar, as

chances de sobrevivência dos recém-nascidos aumentam a cada semana que passa. Esse progresso representa, pelo menos em parte, um triunfo da melhoria no atendimento médico. Uma assistência pré-natal melhor, métodos de monitoramento das condições do feto mais eficazes e o recurso criterioso do parto cesariano antes do termo, quando há evidências de sofrimento fetal, têm contribuído para trazer recém-nascidos para este mundo, os quais, no passado, teriam sido natimortos. Isso resultou em um aumento do número de *lactentes de alto risco* na população. Todavia, a taxa de mortalidade infantil nos Estados Unidos mostrou um declínio desde um nível de 20 mortes por 1.000 nascidos vivos em 1970 até cerca de 6,1 mortes em 2010, o ano mais recente para o qual os dados completos estão disponíveis. Embora a taxa de mortalidade de todos os lactentes tenha continuado a declinar, os afro-americanos continuam a ter uma taxa de mortalidade infantil duas vezes maior (12,4 mortes por 1.000 nascidos vivos) do que os brancos americanos (5,3 mortes). Por todo o mundo, as taxas de mortalidade infantil variam muito, desde tão baixa quanto 1,8 morte por 1.000 nascidos vivos em Luxemburgo, até taxas tão altas como 180 mortes no subcontinente africano. Assustadoramente, os Estados Unidos ocupam a 31ª posição nas taxas de mortalidade infantil entre as nações desenvolvidas do hemisfério ocidental.

Cada estágio no desenvolvimento do lactente e da criança é suscetível a um grupo de desordens um pouco diferente. Os dados disponíveis permitem uma divisão em quatro períodos distintos: (1) o período neonatal (as primeiras 4 semanas de vida); (2) a lactância (o primeiro ano de vida); (3) de 1 a 4 anos de idade; e (4) de 5 a 14 anos de idade.

As principais causas de morte na lactância e infância estão listadas na Tabela 10-1. Anomalias congênitas, desordens relacionadas com a gestação curta (prematuridade) e baixo peso ao nascimento e a síndrome da morte súbita do lactente (SMSL) representam as principais causas de morte antes dos 12 meses de vida. Uma vez que a criança sobrevive no primeiro ano de vida, as perspectivas do lactente melhoram sensivelmente. Nas duas faixas etárias seguintes — 1 a 4 anos e 5 a 9 anos —, as lesões não intencionais resultantes de acidentes tornam-se a principal causa de morte. Dentre as doenças naturais, em ordem de importância, as anomalias congênitas e as neoplasias malignas têm maior significado. Poderia parecer então que, de certo modo, a vida é um caminho com obstáculos. Felizmente, para a grande maioria, os obstáculos são confortavelmente superados.

Tabela 10-1

Causa de Morte Relacionada à Idade

Causas*	Taxa†
Abaixo de 1 Ano	**660,6**
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas	
Distúrbios relacionados à gestação curta e baixo peso ao nascimento	
Síndrome da morte súbita do lactente (SMSL)	
Recém-nascido afetado por complicações maternas da gravidez	
Acidentes (lesões não intencionais)	
Recém-nascido afetado por complicações da placenta, cordão umbilical e membranas	
Sepse bacteriana do recém-nascido	
Angústia respiratória do recém-nascido	
Doenças do sistema circulatório	
Hemorragia neonatal	
1-4 Anos	**28,3**
Acidentes (lesões não intencionais)	
Malformações congênitas, deformações e anormalidades cromossômicas	
Agressão (homicídio)	
Neoplasias malignas	
Doenças cardíacas‡	
5-9 Anos	**12,5**
Acidentes (lesões não intencionais)	
Neoplasias malignas	
Malformações congênitas, deformações e anormalidades cromossômicas	
Agressão (homicídio)	
Gripe e pneumonia	
10-14 Anos	**15,7**
Acidentes (lesões não intencionais)	
Neoplasias malignas	
Autolesão intencional (suicídio)	
Agressão (homicídio)	
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas	

*As causas estão listadas em ordem decrescente de frequência. Todas as causas e taxas são baseadas em dados de 2008 (finais) e 2009 (preliminares).

†As taxas estão expressas por 100 mil pessoas por todas as causas dentro de cada faixa etária.

‡Excluída cardiopatia congênita.

Fonte de dados: Centers for Disease Control and Prevention/NCHS, National Vital Statistics System: mortality, 2009 and 2008 (www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_tables.htm).

A discussão a seguir examina os distúrbios específicos encontrados durante os vários estágios de desenvolvimento do lactente e da criança.

Anomalias Congênitas

As anomalias congênitas são defeitos anatômicos que estão presentes ao nascimento, porém alguns, tais como os defeitos cardíacos e as anomalias renais, podem não ser clinicamente manifestos até anos mais tarde. O termo *congênito* significa "nascido com", porém isto não implica ou exclui uma base genética para o defeito ao nascimento. Estima-se que cerca de 120 mil (1 em 33) bebês nasçam com um defeito a cada ano nos Estados Unidos. Elas são a causa mais comum de mortalidade no primeiro ano de vida e contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade em todos os primeiros anos de vida. Na realidade, as anomalias encontradas em lactentes nascidos vivos representam as falhas do desenvolvimento menos graves durante a embriogênese, que são compatíveis com o nascimento vivo. Talvez 20% dos óvulos fertilizados são tão anômalos que estão condenados desde o início. Outras malformações podem ser compatíveis com o desenvolvimento fetal inicial, somente para levar ao aborto espontâneo. Malformações menos graves permitem uma sobrevida intrauterina mais prolongada, com alguns distúrbios resultando em natimortos, e aquelas ainda menos significativas permitem o nascimento, apesar das desvantagens impostas.

Definições

O processo da morfogênese (desenvolvimento de órgãos e tecidos) pode ser comprometido por uma variedade de erros diferentes.

- As *malformações* representam erros primários na morfogênese, na qual existe um *processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal* (Fig. 10-1). As malformações podem ser o resultado de um único defeito genético ou cromossômico, porém suas origens são mais comumente multifatoriais. As malformações podem apresentar-se em vários padrões. Algumas, tais como os defeitos cardíacos congênitos e a anencefalia (ausência de cérebro), envolvem sistemas corporais isolados, enquanto em outros casos, malformações múltiplas envolvendo vários órgãos podem coexistir.

FIGURA 10-1 Exemplos de malformações. *Polidactilia* (um ou mais dedos extras) e *sindactilia* (fusão dos dedos), ambas ilustradas em **A**, têm pouca consequência funcional, quando ocorrem isoladamente. Da mesma forma, a *fenda labial* (**B**), associada ou não à *fenda palatina*, é compatível com a vida quando ocorre como uma anomalia isolada; no entanto, no presente caso, este neonato tinha uma *síndrome de malformação* subjacente (trissomia do 13) e faleceu devido a defeitos cardíacos graves. **C**, O natimorto ilustrado representa uma malformação grave e essencialmente letal, em que as estruturas mediais da face estão fundidas ou malformadas; em quase todos os casos, este grau de dismorfogênese externa está associado com anomalias internas graves, tais como mau desenvolvimento do cérebro e defeitos cardíacos. (**A** e **C**, Cortesia do Dr. Reade Quinton; **B**, Cortesia do Dr. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

- As *disrupções* resultam da destruição secundária de um órgão ou de uma região do corpo, cujo desenvolvimento prévio era normal; logo, em contraste com as malformações, as disrupções surgem a partir de um *distúrbio extrínseco na morfogênese*. As *bandas amnióticas*, denotando ruptura do âmnio, com a resultante formação de "bandas" que envolvem, comprimem ou prendem-se a partes do feto em desenvolvimento, são um exemplo clássico de disrupção (Fig. 10-2). Uma variedade de agentes ambientais pode causar disrupções (ver adiante). Compreensivelmente, as disrupções não são hereditárias e, portanto, não estão associadas com o risco de recorrência nas gestações subsequentes.

FIGURA 10-2 Disrupção da morfogênese devido à banda amniótica. Observe a placenta à direta do diagrama e a banda do âmnio se estendendo da porção superior do saco amniótico para circundar a perna do feto. (Cortesia do Dr. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston, Boston, Mass.)

- As *deformações*, como as disrupções, também representam um *distúrbio extrínseco do desenvolvimento*, em vez de uma morfogênese com erro intrínseco. As deformações são problemas comuns, afetando aproximadamente 2% dos recém-nascidos em graus variados. O fundamental na patogenia das deformações é a compressão localizada ou generalizada do feto em crescimento devido a *forças biomecânicas anormais*, levando, finalmente, a uma variedade de anormalidades estruturais. Geralmente o fator subjacente responsável pelas deformidades é a *restrição uterina*. Entre a 35ª e a 38ª semana de gestação, o rápido crescimento do tamanho do feto ultrapassa o crescimento do útero e a relativa quantidade de líquido amniótico (que normalmente age como um amortecedor) também diminui. Assim, mesmo o feto normal está sujeito a alguma forma de coerção uterina. Vários fatores aumentam a probabilidade da excessiva compressão do feto, resultando em deformações. Os *fatores maternos* incluem a primeira gestação, útero pequeno, útero malformado (bicorno) e leiomiomas. Os *fatores placentários ou fetais* incluem oligoidrâmnio, fetos múltiplos e apresentação fetal anormal. Um exemplo de uma deformação é o pé torto, frequentemente um componente da sequência de Potter, descrita adiante.
- Uma *sequência* é uma cascata de anomalias desencadeadas por uma aberração inicial. Aproximadamente na metade dos casos, as anomalias ocorrem isoladamente; nos restantes, múltiplas anomalias congênitas são identificadas. Em algumas situações, a constelação de malformações pode ser explicada por uma aberração única, localizada na organogênese (malformação, ruptura ou deformação), com efeitos secundários em outros órgãos. Um bom exemplo é a *sequência de oligoidrâmnios* (ou de *Potter*) (Fig. 10-3). O oligoidrâmnio (líquido amniótico diminuído) pode ser causado por uma variedade de anormalidades maternas, placentárias ou fetais, não relacionadas. As causas do oligoidrâmnio incluem o extravasamento crônico de líquido amniótico devido à ruptura do âmnio, insuficiência uteroplacentária secundária à hipertensão materna ou à toxemia grave e agenesia renal no feto (porque a urina fetal é um componente importante do líquido amniótico). A compressão fetal associada ao oligoidrâmnio significativo, por seu lado, resulta em um fenótipo clássico no neonato, incluindo fácies achatada e anormalidades posicionais das mãos e dos pés (Fig. 10-4). Os quadris podem estar deslocados. O crescimento da parede torácica e dos pulmões também é comprometido, e, por isso, os pulmões são frequentemente hipoplásicos, ocasionalmente a um grau em que são causa da morte fetal. Com frequência, há nódulos no âmnio (*âmnio nodoso*).

Agenesia renal

Extravasamento amniótico

Outros

Âmnio nodoso

OLIGOIDRÂMNIO

COMPRESSÃO FETAL

Hipoplasia pulmonar

Fácies alterada

Defeitos posicionais dos pés e das mãos

Apresentação pélvica

FIGURA 10-3 Diagrama esquemático da patogenia da sequência de oligoidrâmnio.

FIGURA 10-4 Lactente com sequência de oligoidrâmnio. Observe o aspecto facial achatado e o pé direito deformado (talipe equinovaro).

- Uma *síndrome de malformação* é uma constelação de anomalias congênitas, que se acredita que sejam patologicamente relacionadas, e, em contraste com a sequência, não pode ser explicada na base de um defeito único, localizado, desencadeante. As síndromes são mais frequentemente causadas por um agente etiológico único, como uma infecção viral ou uma anormalidade cromossômica específica, que afeta simultaneamente vários tecidos.

Em adição às definições gerais anteriormente mencionadas, alguns outros termos órgãos-específicos devem ser definidos.

Agenesia refere-se à ausência completa de um órgão e seu primórdio associado. Um termo intimamente relacionado, aplasia, também se refere à ausência de um órgão, que ocorre devido a uma insuficiência no crescimento do primórdio existente. A *atresia* descreve a ausência de uma abertura, usualmente em um órgão visceral oco, como a traqueia e o intestino. *Hipoplasia* refere-se ao desenvolvimento incompleto ou ao tamanho decrescido de um órgão com número reduzido de células, enquanto *hiperplasia* refere-se ao oposto, isto é, ao aumento de um órgão devido ao número aumentado de células. Uma anormalidade em um órgão ou tecido resultante do aumento ou diminuição do tamanho (em vez do número) de células denomina-se *hipertrofia* ou *hipotrofia*, respectivamente. Finalmente, *displasia*, em um contexto de malformação (*versus neoplasia*) descreve uma organização anormal das células.

Causas de Anomalias

Outrora, acreditava-se que a presença de uma anomalia externa visível era uma punição divina para a maldade, uma crença que, ocasionalmente, ameaçava a vida da mãe. Embora estejamos aprendendo bastante sobre as origens moleculares de algumas anomalias congênitas, *a causa exata permanece desconhecida em pelo menos metade a três quartos dos casos*. **As causas comuns conhecidas das anomalias congênitas podem ser agrupadas em três categorias principais: genéticas, ambientais e multifatoriais** (Tabela 10-2).

Tabela 10-2

Causas de Anomalias Congênitas em Humanos

Causas	Frequência (%)
Genéticas	
Aberrações cromossômicas	10-15
Herança mendeliana	2-10
Ambientais	
Infecções maternas/placentárias	2-3
Rubéola	
Toxoplasmose	
Sífilis	
Citomegalovírus	
Vírus da imunodeficiência humana	
Estados de doença materna	6-8
Diabetes	
Fenilcetonúria	
Endocrinopatias	
Fármacos e substâncias químicas	1
Álcool	
Antagonistas do ácido fólico	
Andrógenos	
Fenitoína	
Talidomida	
Warfarin	
Ácido 13-*cis*-retinoico	
Outros	
Irradiações	1
Multifatoriais	20-25
Desconhecidas	40-60

Adaptada de Stevenson RE, et al (eds): Human Malformations and related Anomalies. New York, Oxford University Press, 1993, p 115.

As *causas genéticas* de malformações incluem todos os mecanismos de doença genética discutidos previamente (Cap. 5). Praticamente todas as síndromes cromossômicas estão associadas com as anomalias congênitas. Os exemplos incluem a síndrome de Down e outras trissomias, a síndrome de Turner e a síndrome de Klinefelter. A maioria das desordens cromossômicas surge durante a gametogênese e, portanto, não é familiar. As mutações monogênicas, caracterizadas por herança mendeliana, podem ser a base das principais malformações. Por exemplo, a holoprosencefalia é o defeito do desenvolvimento mais comum do prosencéfalo e do meio da face em humanos; a via de sinalização de Hedgehog tem um papel crítico na morfogênese dessas estruturas, e as mutações com perda de função dos componentes individuais nesta via são relatadas em famílias com histórico de holoprosencefalia recorrente.

As *influências ambientais*, como as infecções virais, fármacos e irradiação, às quais a mãe foi exposta durante a gestação, podem causar anomalias fetais. Dentre as infecções virais listadas na Tabela 10-2, a rubéola foi um flagelo no século XIX e início do século XX. Felizmente, a rubéola materna e a consequente *embriopatia por rubéola* foram praticamente eliminadas nos países desenvolvidos devido à vacinação materna. Suspeita-se que uma

variedade de fármacos e substâncias químicas podem ser teratógenos, porém, provavelmente, menos do que 1% das malformações congênitas é causado por esses agentes. A lista inclui a talidomida, álcool, anticonvulsivantes, warfarin (anticoagulante oral) e o ácido 13-*cis*-retinoico, usado no tratamento de acne severa. Por exemplo, a *talidomida*, usada como tranquilizante na Europa, causa uma incidência extremamente alta (50% a 80%) de malformações dos membros. O *álcool*, mesmo quando consumido em quantidades modestas durante a gestação, é um importante teratogênico ambiental. Os lactentes afetados manifestam retardo dos crescimentos pré-natal e pós-natal, anomalias faciais (microcefalia, fissuras palpebrais curtas, hipoplasia do maxilar) e distúrbios psicomotores. Esses aspectos combinados são denominados *síndrome alcoólica fetal* (também discutida no Cap. 9). Embora a nicotina derivada do cigarro não tenha sido convincentemente comprovada como um teratógeno, há uma alta incidência de abortos espontâneos, parto prematuro e anormalidades placentárias em gestantes fumantes; os bebês nascidos dessas mães muitas vezes apresentam baixo peso ao nascimento e podem ser suscetíveis à síndrome da morte súbita do lactente (SMSL). *Com base nesses achados, é melhor evitar completamente a exposição à nicotina durante a gestação*. Entre as condições maternas listadas na Tabela 10-2, o *diabetes melito* é uma doença comum, e apesar dos avanços no monitoramento obstétrico antes do nascimento e no controle da glicose, a incidência de malformações em lactentes nascidos de mães diabéticas está entre 6% e 10% na maioria dos casos. A hiperinsulinemia fetal causada pela hiperglicemia materna resulta em macrossomia fetal (organomegalia e aumento da gordura corporal e da massa muscular); anomalias cardíacas, defeitos do tubo neural e outras malformações do sistema nervoso central (SNC) são algumas das principais anomalias observadas na *embriopatia diabética*.

A *herança multifatorial*, que implica a interação de influências ambientais com dois ou mais genes de efeito pequeno, é a causa genética mais comum de malformações congênitas. Incluídas nessa categoria estão algumas malformações congênitas relativamente comuns, como fenda labial, fenda palatina e defeitos do tubo neural. A importância das contribuições ambientais à herança multifatorial é ressaltada pela redução drástica na incidência de defeitos no tubo neural através da utilização de ácido fólico na alimentação antes da concepção.

Patogenia

A patogenia das malformações congênitas é complexa e ainda mal compreendida, mas dois princípios gerais da patologia do desenvolvimento são relevantes, independentemente do agente etiológico.

1. *O momento do insulto teratogênico pré-natal exerce um impacto importante na ocorrência e no tipo de malformação produzida* (Fig. 10-5). O desenvolvimento intrauterino dos humanos pode ser dividido em duas fases: (1) o período embrionário, que representa as primeiras 9 semanas de gestação, e (2) o período fetal, que termina ao nascimento.

FIGURA 10-5 Períodos críticos do desenvolvimento dos vários sistemas de órgãos e as resultantes malformações. (Modificada e redesenhada de Moore KL: The Developing Human, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 156.)

- No *período embrionário inicial* (primeiras 3 semanas após a fertilização), um agente nocivo danifica as células o suficiente para causar a morte e o aborto, ou danifica apenas algumas células, presumivelmente permitindo que o embrião se recupere sem desenvolver defeitos. *Entre a 3ª e 9ª semanas, o embrião é extremamente suscetível à teratogênese*, e o pico de sensibilidade durante esse período ocorre entre a 4ª e 5ª semanas. Durante esse período, os órgãos estão sendo formados a partir das camadas de células germinativas.
- O *período fetal* que sucede a organogênese é marcado pelo crescimento adicional e pela maturação dos órgãos, com uma redução acentuada da suscetibilidade aos agentes teratogênicos. Em vez disso, o feto está suscetível ao retardo no crescimento ou à lesão de órgãos que já estão formados. Portanto, é possível que um determinado agente produza malformações distintas de acordo com o momento da gestação em que ocorre a exposição.

2. A relação entre os teratógenos ambientais e os defeitos genéticos intrínsecos é exemplificada pelo fato de que *esses aspectos de dismorfogênese causados pelos agressores ambientais podem ser frequentemente recapitulados pelos defeitos genéticos nas vias-alvo desses teratógenos*. Isto é ilustrado pelos seguintes exemplos representativos.

- A *ciclopamina* um teratógeno vegetal, e ovelhas grávidas que se alimentam desta planta dão à luz carneiros que apresentam anormalidades craniofaciais graves, incluindo a holoprosencefalia e a "ciclopia" (olho único fusionado, justificando a origem do termo ciclopamina). Esse composto é um inibidor da via de sinalização de Hedgehog no embrião e, como dito anteriormente, as mutações dos genes Hedgehog estão presentes em subgrupos de pacientes com holoprosencefalia.
- O *ácido valproico* é um antiepilético, reconhecido teratógeno durante a gestação. Ele interrompe a expressão de uma família de fatores de transcrição altamente conservados e críticos no desenvolvimento conhecidos como proteínas *homeobox* (HOX). Nos vertebrados, as proteínas HOX têm sido implicadas na formação dos membros, vértebras e estruturas craniofaciais. Não é de surpreender que as mutações na família dos genes *HOX* são responsáveis pelas malformações congênitas que simulam os aspectos observados na *embriopatia do ácido valproico*.
- O *ácido todo-trans-retinoico*, derivado da vitamina A (retinol), é essencial para o desenvolvimento normal e a diferenciação, e a sua ausência durante a embriogênese resulta em um conjunto de malformações que afeta múltiplos sistemas e órgãos, incluindo os olhos, sistema geniturinário, sistema cardiovascular, diafragma e pulmões (veja o Cap. 9 para os efeitos da deficiência de vitamina A no período pós-natal). Por outro lado, *a exposição excessiva ao ácido retinoico também é teratogênica*. Os lactentes de mães tratadas com ácido retinoico

para acne severa apresentam um fenótipo previsível *(embriopatia do ácido retinoico)*, incluindo defeitos no SNC, cardíacos e craniofaciais, tais como a *fenda labial* e a *fenda palatina*. Este último defeito pode derivar da desregulação mediada pelo ácido retinoico da via de sinalização dos componentes do fator transformante do crescimento-β (TGF-β), os quais estão envolvidos na formação do palato. Camundongos nocaute do gene *Tgfb3* desenvolvem uniformemente fenda palatina, ilustrando mais uma vez a relação funcional entre a exposição às substâncias teratogênicas e as vias de sinalização atuando como causa para as anomalias congênitas.

Prematuridade e Restrição do Crescimento Fetal

A prematuridade, definida pela idade gestacional menor que 37 semanas, é a segunda causa mais comum de mortalidade neonatal, atrás somente de outras anomalias congênitas (Tabela 10-1). O American College of Obstetrics and Ginecology estima que 12% de todos os nascimentos nos Estados Unidos são de partos pré-termo e, apesar de muitas pesquisas nessa área, esta taxa tem aumentado ao longo das últimas 2 décadas. Os principais fatores de risco para a prematuridade incluem:

- *Ruptura prematura das membranas placentárias pré-termo* (RPMPP): A RPMPP complica cerca de 3% de todas as gestações, sendo responsável por um terço de todos os partos prematuros. A ruptura das membranas (RM) antes do início do parto pode ser espontânea ou induzida. A RPMPP refere-se à RM que ocorre *antes* de 37 semanas de gestação (daí o termo "pré-termo"). Ao contrário, a RPMP refere-se à RM espontânea que ocorre *após* a 37ª semana de gestação. Essa distinção é importante porque após 37 semanas o risco associado ao feto é consideravelmente menor. Vários fatores de risco clínicos foram identificados para a RPMPP, incluindo um histórico prévio de parto prematuro, trabalho de parto prematuro e/ou sangramento vaginal durante a gestação atual, tabagismo materno, estado socioeconômico baixo e desnutrição materna. As evoluções fetal e materna após a RPMPP dependem da idade gestacional do feto (a RPMPP que ocorre no segundo trimestre tem um prognóstico sombrio), e da profilaxia eficaz das infecções na cavidade amniótica exposta.
- *Infecção intrauterina*: Esta é uma causa importante de parto prematuro, com ou sem membranas intactas. A infecção intrauterina está presente em aproximadamente 25% de todos os partos prematuros, e quão menor é a idade gestacional ao nascimento, maior a frequência de infecção intra-amniótica. A correlação histológica da infecção intrauterina consiste na inflamação das membranas placentárias *(corioamnionite)* e na inflamação do cordão umbilical *(funisite)*. Os microrganismos mais comumente implicados nas infecções intrauterinas que levam ao nascimento prematuro são: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* (o organismo dominante encontrado na "vaginose bacteriana", uma infecção polimicrobiana), *Trichomonas*, gonorreia e *Chlamydia*. Nos países em desenvolvimento, a malária e o HIV são contribuintes significativos para o trabalho de parto prematuro e a prematuridade. Estudos recentes começaram a elucidar os mecanismos moleculares do parto prematuro induzido pela inflamação. Receptores endógenos *Toll-like* (TLRs), que se ligam aos componentes bacterianos como ligantes naturais (Cap. 6), têm emergido como peças-chave nesse processo. Acredita-se que os sinais produzidos pela ligação TLR desregulem a expressão das prostaglandinas, o que, por sua vez, induz as contrações da musculatura uterina lisa.
- *Anormalidades estruturais uterinas, cervicais e placentárias*: A distorção do útero [p. ex., fibroides (leiomiomas) uterinos], suporte estrutural da cérvice comprometido ("incompetência cervical"), placenta prévia e descolamento prematuro de placenta (*abruptio placentae*) (Cap. 22) estão associados a um risco aumentado de prematuridade.
- *Gestação múltipla* (gravidez gemelar).

Os perigos da prematuridade são maiores para o recém- nascido e podem dar origem a um ou mais dos seguintes:

- Síndrome da angústia respiratória neonatal, também conhecida como doença da membrana hialina.
- Enterocolite necrosante.
- Sepse.
- Hemorragia intraventricular e da matriz germinativa.

Restrição do Crescimento Fetal

Embora os neonatos prematuros tenham baixo peso ao nascimento, normalmente este é adequado para a sua

idade gestacional. Ao contrário, até um terço dos lactentes que pesam menos do que 2.500 g nasce a termo, e eles são, portanto, pouco desenvolvidos em vez de imaturos. Esses lactentes pequenos para a idade gestacional (PIG) sofrem de *restrição do crescimento fetal*. A restrição do crescimento fetal (RCF) pode resultar de anormalidades fetais, maternas ou placentárias, embora, em muitos casos, a causa específica seja desconhecida.

Anormalidades Fetais

As influências fetais são aquelas que reduzem intrinsecamente o potencial de crescimento do feto, apesar de um suprimento adequado de nutrientes maternos. Importantes entre tais condições fetais são as *desordens cromossômicas*, as *anomalias congênitas* e as *infecções congênitas*. As anormalidades cromossômicas podem ser detectadas em até 17% dos fetos pesquisados com RCF e em até 66% dos fetos com malformações detectadas pela ultrassonografia. No primeiro grupo, as anormalidades incluem triploidia (7%), trissomia do 18 (6%), trissomia do 21 (1%), trissomia do 13 (1%) e uma variedade de deleções e translocações (2%). As *infecções fetais* deveriam ser consideradas em todos os lactentes com RCF. Aquelas mais comumente responsáveis pela RCF são o grupo TORCH de infecções (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpesvírus e outras infecções virais e bacterianas, como a sífilis). Os lactentes que são PIG devidos aos fatores fetais normalmente apresentam restrição simétrica do crescimento (também conhecida como *RCF proporcional*), significando que todos os sistemas orgânicos são igualmente afetados.

Anormalidades Placentárias

Durante o terceiro trimestre de gestação, o crescimento fetal vigoroso impõe demandas particularmente pesadas ao suprimento sanguíneo uteroplacentário. Logo, a adequação do crescimento placentário no segundo trimestre é extremamente importante, e a *insuficiência uteroplacentária é uma causa importante de restrição do crescimento*. Essa insuficiência pode resultar de *anomalias vasculares umbilicais/placentárias* (como artéria umbilical única, inserção anormal do cordão, hemangioma placentário), *deslocamento prematuro da placenta, placenta prévia, trombose e infarto placentários, infecção placentária ou gestações múltiplas* (Cap. 22). Em alguns casos, a placenta pode ser pequena sem qualquer causa subjacente detectável. As causas placentárias para a RCF tendem a produzir um retardo *assimétrico* (ou desproporcional) do crescimento do feto com preservação relativa do cérebro. Fisiologicamente, este tipo geral de RCF é visto como uma desaceleração do crescimento na segunda metade da gestação por causa de uma disponibilidade limitada de nutrientes ou oxigênio.

Anormalidades Maternas

Inegavelmente, os fatores mais comumente associados aos lactentes PIG são os maternos, que resultam em diminuição do fluxo sanguíneo placentário. As doenças vasculares, como a *pré-eclâmpsia (toxemia da gestação)* e a *hipertensão crônica*, geralmente são a causa subjacente. Outra classe de doenças maternas cada vez mais reconhecidas no cenário do RCF são as *trombofilias*, como a síndrome do anticorpo antifosfolipídio adquirida (Cap. 6). Doenças hereditárias de hipercoagulabilidade também estão associadas com perdas gestacionais precoces recorrentes. A lista de outros distúrbios maternos associados aos lactentes PIG é longa, mas alguns fatores que podem ser prevenidos, que merecem ser citados, são o *abuso de narcóticos*, *ingestão de álcool* e *tabagismo acentuado*. Os fármacos que causam o RCF incluem os teratógenos clássicos, como os agentes quimioterápicos, e alguns agentes terapêuticos comumente administrados, como a fenitoína (Dilantin®). A *desnutrição materna* (em particular, a hipoglicemia prolongada) também pode afetar o crescimento fetal, mas a relação entre os lactentes PIG e o estado nutricional da mãe é complexa.

O lactente PIG enfrenta um curso difícil, não somente na luta pela sobrevivência no período perinatal mas também na infância e na vida adulta.

Dependendo da causa subjacente da RCF, e em menor extensão, o grau de prematuridade, há um risco significante de morbidade na forma de uma incapacidade principal, disfunção cerebral, deficiências no aprendizado ou comprometimentos auditivo e visual.

Síndrome da Angústia Respiratória Neonatal

Existem muitas causas de angústia respiratória no recém-nascido. A causa mais comum é a síndrome da

angústia respiratória (SAR), também conhecida como *doença da membrana hialina*, devido à deposição de uma membrana de material proteináceo hialino nos espaços aéreos periféricos dos neonatos que sucumbem a essa condição. Outras causas incluem sedação excessiva da mãe, traumatismo craniano fetal durante o parto, aspiração de sangue ou líquido amniótico, e hipoxia intrauterina secundária ao cordão umbilical rodeado em volta do pescoço. Estima-se que 24 mil casos de SAR sejam relatados anualmente nos Estados Unidos. Felizmente, as melhorias no tratamento dessa condição diminuíram consideravelmente as mortes por insuficiência respiratória, de 5 mil por ano na última década para menos de 900 casos por ano atualmente.

Nos neonatos não tratados (que não recebem surfactante), a SAR geralmente apresenta-se de modo estereotipado, com achados clínicos característicos. O recém-nascido quase sempre é prematuro, porém com peso adequado para a idade gestacional, e há associações fortes, mas não invariáveis, com *sexo masculino*, *diabetes materno* e *parto cesáreo*. A ressuscitação pode ser necessária ao nascimento, mas, normalmente, dentro de alguns minutos a respiração rítmica e a coloração normal são restabelecidas. Logo depois, frequentemente dentro de 30 minutos, a respiração torna-se mais difícil, e dentro de poucas horas a cianose torna-se evidente. Estertores crepitantes tornam-se audíveis em ambos os campos pulmonares. Uma radiografia de tórax nesse momento geralmente revela densidades reticulogranulares diminutas e uniformes, produzindo o chamado *aspecto de vidro fosco*. Na condição plenamente desenvolvida, o esforço respiratório persiste, a cianose aumenta, e mesmo a administração de 80% de oxigênio através de uma variedade de métodos ventilatórios falha na melhoria da situação. Se a terapia evitar a morte nos primeiros 3 a 4 dias, o recém-nascido tem excelente chances de recuperação.

Patogenia

A imaturidade dos pulmões é o elemento mais importante que leva ao desenvolvimento da SAR. Essa condição pode ser encontrada em neonatos a termo, porém é muito mais frequente naqueles "que chegam antes do seu tempo neste mundo respiratório". A incidência de SAR é inversamente proporcional à idade gestacional. Ela ocorre em cerca de 60% dos recém-nascidos com menos de 28 semanas de gestação, 30% daqueles nascidos entre 28 a 34 semanas de gestação, e menos de 5% daqueles nascidos após 34 semanas de gestação.

O defeito fundamental na SAR é uma deficiência de surfactante pulmonar. Como descrito no Capítulo 15, o surfactante consiste predominantemente em dipalmitoil fosfatidilcolina (lecitina), quantidades menores de fosfatildilglicerol e dois grupos de proteínas associadas ao surfactante. O primeiro grupo é composto das glicoproteínas hidrofílicas SP-A e SP-D, as quais têm um papel na defesa pulmonar do hospedeiro (imunidade inata). O segundo grupo consiste nas proteínas surfactantes hidrofóbicas SP-B e SP-C, as quais, juntamente com os lipídios surfactantes, estão envolvidas na redução da tensão superficial na barreira ar-líquido dos alvéolos pulmonares. Com a redução da tensão superficial nos alvéolos, menos pressão é necessária para mantê-los patentes e, consequentemente, arejados. A importância das proteínas surfactantes no funcionamento normal dos pulmões pode ser calculada pela ocorrência de defeitos respiratórios graves em neonatos com deficiência congênita dos surfactantes devido às mutações nos genes *SFTPB* ou *SFTBC*.

A produção de surfactante pelas células alveolares tipo II é acelerada no feto após a 35ª semana de gestação. Ao nascimento, a primeira respiração da vida requer altas pressões inspiratórias para expandir os pulmões. Com níveis normais de surfactantes, os pulmões conservam até 40% do volume de ar residual, após a primeira inspiração; assim, as inspirações subsequentes requerem pressões inspiratórias bem menores. Com uma deficiência de surfactante, os pulmões colapsam a cada sucessiva respiração; portanto, os neonatos têm de se esforçar em cada respiração sucessiva tanto quanto o foi na primeira respiração. O problema dos pulmões atelectásicos *rígidos* é agravado pela parede torácica *flexível*, que é puxada para dentro quando o diafragma desce. Então, a atelectasia progressiva e uma resiliência pulmonar reduzida precipitam uma sequência de eventos, delineados na Figura 10-6, resultando na exsudação rica em proteína e fibrina para dentro dos espaços alveolares, com a formação de membranas hialinas. As membranas hialinas-fibrinas são barreiras às trocas de gases, levando à retenção de dióxido de carbono e hipoxemia. Por sua vez, a hipoxemia prejudica ainda mais a síntese de surfactante, e um círculo vicioso se instala.

PREMATURIDADE

Redução da síntese, armazenamento e liberação de surfactante

Diminuição do surfactante alveolar

Aumento da tensão da superfície alveolar

Atelectasia

Perfusão desigual

Hipoventilação

Hipoxemia + retenção de CO_2

Acidose

Vasoconstrição pulmonar

Hipoperfusão pulmonar

Aumento do gradiente de difusão

Dano endotelial

Dano epitelial

Vazamento de plasma para os alvéolos

Fibrina + células necróticas **(membrana hialina)**

FIGURA 10-6 Esboço esquemático da fisiopatologia da síndrome da angústia respiratória (veja o texto).

A síntese de surfactante é modulada por uma variedade de hormônios e fatores de crescimento, como cortisol, insulina, prolactina, tiroxina e TGF-β. *O papel dos glicocorticoides é especialmente importante.* As condições associadas ao estresse intrauterino e à RCF, que aumentam a liberação de corticosteroides, diminuem o risco de desenvolvimento da SAR. A síntese de surfactantes pode ser suprimida pelos altos níveis sanguíneos compensatórios de insulina em recém-nascidos de mães diabéticas, a qual neutraliza os efeitos dos esteroides. Isso pode explicar, em parte, porque os recém-nascidos de mães diabéticas têm um risco maior de desenvolver SAR. O trabalho de parto é conhecido por aumentar a síntese de surfactantes; daí, o parto cesáreo feito antes do início do trabalho de parto pode aumentar o risco de SAR.

Morfologia

Os pulmões são característicos durante o exame macroscópico. Embora de tamanho normal, eles são sólidos, desprovidos de ar e roxo-avermelhados, com uma cor semelhante à do fígado, e costumam afundar na água. Microscopicamente, os alvéolos são mal desenvolvidos, e aqueles que estão presentes são colapsados (Fig. 10-7). Quando o neonato morre no início do curso da doença, restos celulares necróticos podem ser observados nos bronquíolos terminais e ductos alveolares. O material necrótico se incorpora às **membranas hialinas eosinófilas** que revestem os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos. As membranas são compostas, em grande parte, por fibrinogênio e fibrina misturados com restos celulares provenientes principalmente de pneumócitos tipo II necróticos. A sequência de eventos que leva à formação das membranas hialinas é representada na Figura 10-6. Há uma marcante pobreza de reação inflamatória neutrofílica associada com essas membranas. As lesões da doença da membrana hialina nunca são observadas em natimortos.

FIGURA 10-7 Doença da membrana hialina. Há atelectasia alternante e dilatação dos alvéolos. Observe as membranas hialinas eosinofílicas espessas que revestem os alvéolos dilatados.

Em recém-nascidos que sobrevivem mais do que 48 horas, ocorrem alterações reparatórias nos pulmões. O epitélio alveolar prolifera sob a superfície da membrana, que pode destacar-se para o espaço aéreo, onde sofre digestão parcial ou fagocitose pelos macrófagos.

Aspectos Clínicos

A apresentação clínica clássica antes da época do tratamento com surfactante exógeno foi descrita anteriormente. Atualmente, a verdadeira evolução clínica e o prognóstico para a SAR neonatal variam de acordo com a maturidade e o peso ao nascimento do neonato e com a pronta instituição da terapia. *Uma parte importante do controle da SAR baseia-se na prevenção, tanto pelo adiamento do parto até que o pulmão fetal atinja a maturidade, quanto pela indução da maturação dos pulmões nos fetos em risco*. Esses objetivos dependem criticamente da capacidade de se avaliar a maturidade pulmonar fetal de modo acurado. Como as secreções pulmonares são liberadas no líquido amniótico, a análise dos fosfolipídios do líquido amniótico provê uma boa estimativa do nível de surfactante no revestimento alveolar. A administração profilática de surfactante exógeno ao nascimento em neonatos extremamente prematuros (idade gestacional abaixo de 28 semanas) tem se mostrado muito benéfica, de modo que, atualmente, é incomum que os neonatos morram de SAR aguda.

Nos casos não complicados, a recuperação começa a ocorrer dentro de 3 a 4 dias. Nos neonatos afetados, é necessário oxigênio. No entanto, a alta concentração de oxigênio administrada pelo respirador por períodos prolongados está associada com duas complicações bem conhecidas: *fibroplasia retrolental* (também chamada de *retinopatia da prematuridade*) nos olhos e *displasia broncopulmonar*. Felizmente, ambas as complicações são hoje infrequentes, como resultado das técnicas de ventilação mais suaves, terapia antenatal com glicocorticoides, e tratamentos profiláticos com surfactantes.

- A retinopatia da prematuridade tem uma patogenia de duas fases. Durante a fase *hiperóxica* da terapia da SAR (fase I), a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) pró-angiogênico é acentuadamente diminuída, causando apoptose das células endoteliais; os níveis de VEGF ressurgem após o retorno à ventilação com ar ambiente relativamente hipóxico (fase II), induzindo a proliferação de vaso retinal (*neovascularização*) característica das lesões na retina.
- *A principal anormalidade na displasia broncopulmonar é* uma diminuição marcante da septação alveolar (manifestada por estruturas alveolares simplificadas, grandes) e uma configuração capilar dismórfica. Assim, a visão atual é que a displasia broncopulmonar é causada por um comprometimento potencialmente reversível no desenvolvimento da septação alveolar no chamado estágio "sacular". Múltiplos fatores — hiperoxemia, hiperventilação, prematuridade, citocinas inflamatórias, mau desenvolvimento vascular — contribuem para a displasia broncopulmonar e, provavelmente, agem aditiva ou sinergicamente na promoção da lesão. Os níveis de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias (TNF, interleucina-1β [IL-β], IL-6 e IL-8) estão aumentados nos alvéolos de recém-nascidos que desenvolvem a displasia broncopulmonar, sugerindo um papel para estas citocinas na parada do desenvolvimento pulmonar.

Os recém-nascidos que se recuperam da SAR também apresentam um risco maior para o desenvolvimento de uma variedade de outras complicações associadas ao parto prematuro, sendo as mais importantes o *ducto arterioso patente*, a *hemorragia intraventricular* e a *enterocolite necrosante*. Assim, embora os avanços tecnológicos ajudem a salvar as vidas de muitos recém-nascidos com SAR, eles também trazem à superfície a extrema fragilidade do neonato imaturo.

Enterocolite Necrosante

A enterocolite necrosante é mais comum em recém-nascidos prematuros, sendo a incidência inversamente proporcional à idade gestacional. Ela ocorre em aproximadamente um de cada 10 neonatos com peso muito baixo ao nascimento (< 1.500 g). Nos Estados Unidos ocorrem, aproximadamente, 2.500 casos anualmente.

A patogenia da enterocolite necrosante é incerta, porém parece ser multifatorial. Além da prematuridade, a maioria dos casos está associada com a alimentação enteral, sugerindo que algum dano pós-natal (como a introdução de bactérias) coloque em movimento a cascata que culmina na destruição tecidual. Embora os agentes infecciosos provavelmente tenham um papel na patogenia da enterocolite necrosante, nenhum patógeno bacteriano isolado foi associado com a doença. Um grande número de mediadores inflamatórios tem sido associado com a enterocolite necrosante e a sua discussão está além do escopo deste livro. Um mediador em particular, o fator de ativação plaquetária (PAF), tem sido implicado no aumento da permeabilidade da mucosa por promover a apoptose dos enterócitos e comprometer as junções íntimas intercelulares, colocando, assim, "combustível no fogo". Amostras de sangue e de fezes de lactentes com enterocolite necrosante mostram níveis mais elevados de PAF do que os controles com a mesma idade. Basicamente, a destruição das funções da barreira mucosa permite a migração transluminal das bactérias do intestino, levando a um círculo vicioso de inflamação, necrose da mucosa e entrada adicional de bactérias, finalmente culminando na sepse e no choque (Cap. 4).

A evolução clínica é razoavelmente típica, com o aparecimento de sangue nas fezes, distensão abdominal e o desenvolvimento de colapso circulatório. As radiografias abdominais costumam demonstrar gás dentro da parede intestinal *(pneumatose intestinal)*.

Morfologia

A enterocolite necrosante tipicamente envolve o íleo terminal, o ceco e o cólon direito, embora qualquer parte dos intestinos grosso e delgado possa ser envolvida. O segmento envolvido apresenta-se distendido, friável e

congesto, ou pode estar francamente gangrenoso; perfuração intestinal acompanhada de peritonite pode ser observada. Microscopicamente, necrose coagulativa transmural ou da mucosa, ulceração, colonização bacteriana e bolhas gasosas submucosas podem ser vistas (Fig. 10-8). Alterações reparadoras, como a formação de tecido de granulação e fibrose, podem começar imediatamente após o episódio agudo. Quando detectada precocemente, a enterocolite necrosante pode ser frequentemente tratada de modo conservador, porém muitos casos (20% a 60%) requerem ressecção dos segmentos necróticos do intestino. A enterocolite necrosante está associada com alta mortalidade perinatal; aqueles que sobrevivem, com frequência desenvolvem estenoses pós-enterocolite necrosante devido à fibrose causada pelo processo de cura.

FIGURA 10-8 Enterocolite necrosante (EN). **A**, O exame *post-mortem* em um caso grave de EN mostra que todo o intestino delgado está acentuadamente distendido com uma parede perigosamente fina (normalmente isso indica perfuração iminente). **B**, A porção congesta do íleo corresponde às áreas de infarto hemorrágico e necrose transmural microscopicamente. Bolhas gasosas submucosas *(pneumatose intestinal)* podem ser observadas em várias áreas *(setas)*.

Infecções Perinatais

Em geral, as infecções fetais e perinatais são adquiridas através de uma de duas vias primárias — transcervicalmente (também conhecida como ascendente) ou transplacentariamente (hematológica). Ocasionalmente, as infecções ocorrem por uma combinação das duas vias, quando um microrganismo ascendente infecta o endométrio e, então, invade a corrente sanguínea fetal via vilosidades coriônicas.

Infecções Transcervicais (Ascendentes)

A maioria das infecções bacterianas e poucas virais (p. ex., herpes simples tipo II) são adquiridas através da via cérvico- vaginal. Tais infecções podem ser adquiridas no útero ou próximo ao momento do nascimento. Em geral, o feto adquire a infecção por inspiração do líquido amniótico infectado para os pulmões pouco antes do nascimento, ou através da passagem pelo canal do parto infectado durante o nascimento. Como citado anteriormente, o nascimento pré-termo é uma consequência infeliz e comum da infecção. O parto prematuro devido à infecção pode estar relacionado tanto com o dano e a ruptura do saco amniótico, como ser uma consequência direta da inflamação, ou da indução do trabalho de parto pelas prostaglandinas liberadas pelos neutrófilos infiltrantes. A inflamação das membranas placentárias e do cordão umbilical é usualmente vista, porém a presença ou a ausência e a severidade da corioamnionite não necessariamente correlacionam-se com a

gravidade da infecção fetal. No feto infectado pela inspiração do líquido amniótico, a pneumonia, a sepse e a meningite são as sequelas mais comuns.

Infecções Transplacentárias (Hematológicas)

A maioria das infecções parasitárias (p. ex., toxoplasmose, malária) e virais e poucas infecções bacterianas (i.e., *Listeria*, *Treponema*) têm acesso à corrente sanguínea fetal, transplacentariamente, via vilosidades coriônicas. Essa transmissão hematogênica pode ocorrer em qualquer tempo durante a gestação ou, ocasionalmente, como no caso da hepatite B e do HIV, no momento do parto via transfusão materno-fetal. As manifestações clínicas dessas infecções são altamente variáveis, dependendo, em grande parte, do período da gestação e do microrganismo envolvido.

O parvovírus B19, que causa o eritema infeccioso ou a "quinta moléstia da infância" em crianças imunocompetentes mais velhas, pode infectar 1% a 5% das mulheres grávidas soronegativas (não imunes) e a vasta maioria tem uma gestação com evolução normal. A evolução adversa da gravidez em uma minoria de infecções intrauterinas inclui o aborto espontâneo (particularmente no segundo trimestre), natimorto, hidropisia fetal (ver adiante) e anemia congênita. O parvovírus B19 tem um tropismo particular pelas células eritroides, e as inclusões virais diagnósticas podem ser vistas nos progenitores eritroides iniciais dos neonatos infectados (Fig. 10-9).

FIGURA 10-9 Medula óssea de um lactente infectado com parvovírus B19. As *setas* indicam dois precursores eritroides com grandes inclusões intranucleares homogêneas e uma borda periférica circundante de cromatina residual.

As *infecções do grupo TORCH* (ver anteriormente) são agrupadas porque podem apresentar manifestações clínicas e patológicas semelhantes, incluindo *febre, encefalite, coriorretinite, hepatoesplenomegalia, pneumonite, miocardite, anemia hemolítica e lesões cutâneas vesiculares ou hemorrágicas*. Tais infecções, ocorrendo precocemente na gestação, também podem causar sequelas crônicas na criança, incluindo retardos no crescimento e mental, cataratas, anomalias cardíacas congênitas e defeitos ósseos.

Sepse

A sepse perinatal pode ser agrupada clinicamente com base no início precoce (dentro dos primeiros 7 dias de vida) *versus* início tardio (dos 7 dias até 3 meses de vida). A maioria dos casos com início precoce da

sepse é adquirida no ou logo antes do nascimento e tende a gerar sinais e sintomas clínicos de pneumonia, sepse e, ocasionalmente, meningite dentro dos 4 a 5 dias de vida. O estreptococo do grupo B é a causa mais comum da sepse de início precoce, bem como da meningite bacteriana de aparecimento precoce. As infecções por *Listeria* e *Candida* têm períodos de latência mais longos entre o momento da inoculação do microrganismo e o aparecimento dos sintomas clínicos, e apresenta-se como sepse de início tardio.

Hidropisia Fetal

A hidropisia fetal refere-se ao acúmulo de fluido de edema no feto durante o crescimento intrauterino. Até recentemente, a anemia hemolítica causada pela incompatibilidade do grupo sanguíneo Rh entre a mãe e o feto *(hidropisia imune)* era a causa mais comum, porém com o sucesso da profilaxia dessa desordem durante a gestação, as causas de *hidropisia não imune* têm emergido como as principais culpadas (Tabela 10-3). A acumulação de líquido intrauterino pode ser muito variável, desde progressiva, com edema generalizado do feto *(hidropisia fetal)*, uma condição usualmente letal, a graus mais localizados de edema, como derrames isolados pleural e peritoneal, ou acúmulo de fluido pós-nucal *(higroma cístico*, ver adiante*)*, que são compatíveis com a vida.

Tabela 10-3

Causas Selecionadas da Hidropisia Fetal não Imune

Cardiovasculares
Malformações
Taquiarritmia
Insuficiência de alto débito
Cromossômicas
Síndrome de Turner
Trissomia do 21, trissomia do 18
Causas Torácicas
Malformação adenomatoide cística
Hérnia diafragmática
Anemia Fetal
talassemia-α homozigota
Parvovírus B19
Hidropisia imune (Rh e ABO)
Gestação Gemelar
Transfusão entre gêmeos
Infecção (Excluindo Parvovírus)
Citomegalovírus
Sífilis
Toxoplasmose
Malformações do Trato Geniturinário
Neoplasias
Desordens Genéticas/Metabólicas

A causa de hidropisia fetal pode ser indeterminada (“idiopática”) em até 20% dos casos.

Dados de Machin GA: Hydrops, cystic hygoma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barness E, et al (eds): Potter’s Pathology of the Fetus, Infant, and Chil. St. Louis, Mosby, 2007, p 33.

Hidropisia Imune

A hidropisia imune é uma doença hemolítica causada pela incompatibilidade entre o antígeno do

grupo sanguíneo da mãe e do feto. Quando o feto herda determinantes antigênicos eritrocitários do pai que são estranhos para a mãe, pode ocorrer uma reação imune materna. *Os principais antígenos conhecidos que induzem reações imunológicas clinicamente significativas são certos antígenos dos grupos sanguíneos Rh e ABO*. A reação ocorre na segunda gestação e nas subsequentes, em uma mãe Rh-negativa com um pai Rh-positivo.

Etiologia e Patogenia

A causa subjacente da hidropisia imune é a imunização da mãe pelos antígenos do grupo sanguíneo nas hemácias fetais e a livre passagem dos anticorpos da mãe, através da placenta, para o feto (Fig. 10-10). As hemácias fetais podem alcançar a circulação sanguínea materna durante o último trimestre da gestação, quando o citotrofoblasto não está mais presente como uma barreira ou durante o nascimento em si da criança. A mãe, então, torna-se sensibilizada contra o antígeno estranho. A exposição inicial ao antígeno Rh promove a formação de anticorpos IgM que, diferentemente dos anticorpos IgG, não cruzam a placenta. Assim, a doença do fator Rh é incomum na primeira gravidez. A exposição durante uma gestação subsequente geralmente leva a uma resposta acentuada de anticorpos IgG e ao risco de hidropisia imune.

FIGURA 10-10 Patogenia da hidropisia fetal imune (veja o texto).

Dos numerosos antígenos incluídos no sistema Rh, somente o antígeno D é a principal causa da incompatibilidade Rh. Vários fatores influenciam na resposta imunológica às hemácias fetais Rh-positivas que alcançam a circulação materna.

- A incompatibilidade ABO simultânea protege a mãe contra a imunização Rh, porque as hemácias fetais são prontamente cobertas e removidas da circulação materna pelos anticorpos IgM anti-A ou anti-B que não cruzam a placenta.
- A resposta de anticorpos depende da dose do antígeno imunizante; portanto, a doença hemolítica desenvolve-se somente quando a mãe sofreu um sangramento transplacentário significativo (mais de 1 mL de hemácias fetais Rh-positivas).

A incidência de isoimunização Rh materna diminuiu significativamente desde o uso da imunoglobulina Rhesus (RhIg) contendo anticorpos anti-D. A administração de RhIg na 28ª semana de gestação e dentro das 72 horas após o parto de mães Rh-negativas significativamente reduz o risco de doença hemolítica nos neonatos Rh-positivos e nas gestações subsequentes; a RhIg também é administrada após abortos,

porque estes também podem levar à imunização. A identificação pré-natal e a vigilância do feto de risco foram bastante facilitadas pela amnioncentese e pelo advento do uso de amostras das vilosidades coriônicas e do sangue fetal. Além disso, a clonagem do gene *RHD* resultou em esforços para determinar o estado Rh fetal usando-se o soro materno, uma vez que este contém o DNA do feto. Quando identificados, os casos de hemólise intrauterina grave podem ser tratados com transfusões intravasculares via cordão umbilical e com a antecipação do parto.

A patogenia da hemólise fetal causada pela incompatibilidade ABO materno-fetal é um pouco diferente daquela causada pelas diferenças nos antígenos Rh. A incompatibilidade ABO ocorre em aproximadamente 20% a 25% das gestações, porém as evidências laboratoriais da doença hemolítica ocorrem somente em um de 10 de tais neonatos, e a doença é grave o suficiente para requerer tratamento em apenas um em 200 casos. Vários fatores explicam isto. Primeiro, como mencionado, a maioria dos anticorpos anti-A e anti-B são do tipo IgM e, portanto, não atravessam a placenta. Segundo, as hemácias neonatais expressam os antígenos dos grupos A e B pobremente. Terceiro, muitas outras células, além das hemácias, expressam os antígenos A e B e, assim, absorvem alguns dos anticorpos transferidos. A doença hemolítica ABO ocorre quase que exclusivamente em neonatos dos grupos A ou B que nasceram de mães do grupo O. Por razões desconhecidas, algumas mulheres do grupo O possuem anticorpos IgG direcionados contra os antígenos dos grupos A ou B (ou ambos), mesmo sem a sensibilização prévia. Logo, o primeiro filho pode ser afetado. Felizmente, mesmo com anticorpos adquiridos por via transplacentária, a lise das hemácias do recém-nascido é mínima. Não existe proteção eficaz contra as reações ABO.

Existem duas consequências da destruição excessiva das hemácias no neonato (Fig. 10-10). A severidade dessas alterações varia consideravelmente, dependendo do grau de hemólise e da maturidade do recém-nascido.

- A *anemia* é o resultado direto da perda das hemácias. Se a hemólise é leve, o aumento na produção das hemácias pode ser suficiente para manter próximo do normal os níveis dos eritrócitos. Entretanto, com a hemólise mais severa, desenvolve-se anemia progressiva que pode resultar em lesão hipóxica no coração e fígado. Por causa da lesão no fígado, a síntese das proteínas plasmáticas diminui, e os níveis destas proteínas pode chegar a um valor tão baixo quanto 2 a 2,5 mg/dL. A hipoxia cardíaca pode levar a descompensação e insuficiência cardíacas. A combinação da pressão oncótica do plasma reduzida com um aumento da pressão hidrostática na circulação (secundária à insuficiência cardíaca) resulta em edema generalizado e anasarca, culminando na hidropisia fetal.
- A *icterícia* desenvolve-se porque a hemólise produz bilirrubina não conjugada (Cap. 18). A bilirrubina também passa através da barreira hematoencefálica pouco desenvolvida do neonato. Sendo insolúvel na água, a bilirrubina liga-se aos lipídios no cérebro e pode danificar o SNC, causando *kernicterus* (Fig. 10-13).

Hidropisia não Imune

As três principais causas de hidropisia não imune incluem os defeitos cardiovasculares, anomalias cromossômicas e anemia fetal (Tabela 10-3). Ambos os defeitos cardiovasculares, estruturais e funcionais, tais como as malformações congênitas e as arritmias, podem resultar na insuficiência cardíaca intrauterina e na hidropisia. Entre as anomalias cromossômicas, o cariótipo 45,X (síndrome de Turner) e as trissomias do 21 e 18 estão associadas com a hidropisia fetal, porque as anomalias cardíacas estruturais as acompanham. Na síndrome de Turner, as anormalidades da drenagem linfática do pescoço também podem levar ao acúmulo de líquido pós-nucal *(higromas císticos)*. A anemia fetal, não causada pelos anticorpos associados ao Rh ou ABO, também pode resultar em hidropisia. De fato, em algumas partes do mundo (p. ex., sudeste da Ásia), a anemia fetal severa devido à talassemia-α homozigota, resultante da deleção de todos os quatro genes da globina α, é provavelmente a causa mais comum de hidropisia não imune (Cap. 14). A infecção transplacentária pelo parvovírus B19 está emergindo rapidamente como uma causa importante da hidropisia (veja anteriormente). O vírus ganha entrada preferencial nos precursores eritroides (normoblastos), onde ele é replicado, levando à apoptose dos progenitores das hemácias e à aplasia isolada das hemácias. As inclusões intranucleares pelo parvovírus podem ser vistas nos precursores eritroides na circulação e na medula óssea (Fig. 10-9). Aproximadamente 10% dos casos de hidropisias não imunes estão relacionados com gestações gemelares monozigóticas e transfusão entre gêmeos ocorrendo através das anastomoses entre as duas circulações.

Morfologia

Os achados anatômicos nos fetos com acúmulo de fluido intrauterino variam de acordo com a severidade da doença e a etiologia subjacente. Como previamente observado, a hidropisia fetal representa a manifestação mais grave e generalizada (Fig. 10-11), e graus menores de edema, tais como coleções isoladas de fluidos pleural, peritoneal ou pós-nucal, podem ocorrer. Consequentemente, os recém-nascidos podem ser natimortos, morrer nos primeiros dias de vida ou se recuperar completamente. A presença de aspectos dismórficos sugere uma anormalidade cromossômica; o exame *post-mortem* pode revelar uma anomalia cardíaca subjacente.

FIGURA 10-11 Hidropisia fetal. **A**, Há acumulação generalizada de líquido no feto. **B**, O acúmulo de líquido é particularmente proeminente nos tecidos moles do pescoço, e tal condição tem sido chamada de *higroma cístico*. Os higromas císticos são caracteristicamente vistos com, mas não restritos a, anomalias cromossômicas constitucionais como os cariótipos 45,X. (Cortesia do Dr. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Na hidropisia associada com anemia fetal, ambos, o feto e a placenta, são caracteristicamente pálidos; na maioria dos casos, o fígado e o baço estão aumentados devido à insuficiência cardíaca e à congestão. Adicionalmente, a medula óssea mostra uma hiperplasia compensatória dos precursores eritroides (sendo a aplasia das hemácias associada com o parvovírus uma notável exceção), e a hematopoiese extramedular está presente no fígado, no baço e nos linfonodos, e, possivelmente, em outros tecidos como os rins, pulmões e mesmo no coração. A atividade hematopoiética aumentada explica a presença de um grande número de hemácias imaturas na circulação periférica, incluindo reticulócitos, normoblastos e eritroblastos (**eritroblastose fetal**) (Fig. 10-12).

FIGURA 10-12 Inúmeras ilhas de hematopoiese extramedular (células azuis pequenas) estão dispersas entre os hepatócitos maduros no fígado deste lactente com hidropisia fetal não imune.

A ameaça mais séria na hidropisia fetal é o dano do SNC, conhecido como ***kernicterus*** (Fig. 10-13). O cérebro afetado apresenta-se aumentado e edemaciado e, quando seccionado, tem uma coloração amarelo-brilhante, particularmente nos núcleos basais, tálamo, cerebelo, massa cinzenta cerebral e medula espinal. O nível preciso de bilirrubina que induz o *kernicterus* é imprevisível, porém o dano neural usualmente requer um nível de bilirrubina no sangue maior do que 20 mg/dL em recém-nascidos a termo; nos neonatos prematuros este limiar pode ser consideravelmente menor.

FIGURA 10-13 *Kernicterus*. Observe a coloração amarelada do parênquima cerebral devido ao acúmulo de bilirrubina, a qual é mais proeminente nos núcleos da base profundos relacionados aos ventrículos.

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas da hidropisia fetal variam com a gravidade da doença e podem ser deduzidas segundo a discussão precedente. Os neonatos minimamente afetados apresentam palidez, possivelmente acompanhada de hepatoesplenomegalia (à qual pode ser acrescentada a icterícia nas reações hemolíticas mais graves), enquanto os neonatos mais gravemente afetados apresentam icterícia intensa, edema generalizado e sinais de lesão neurológica. Esses recém-nascidos podem ser submetidos a vários tratamentos de suporte, incluindo fototerapia (a luz visível oxida a bilirrubina não conjugada, tóxica, em dipirróis inócuos, solúveis em água e prontos para serem excretados) e, nos casos graves, a exsanguinotranfusão total do recém-nascido.

Erros Inatos do Metabolismo e Outros Distúrbios Genéticos

Erros inatos do metabolismo são anormalidades genéticas bem caracterizadas que dão origem aos distúrbios metabólicos. Desde que *Sir* Archibald Garrod cunhou o termo em 1908, o número de tais doenças que têm sido reconhecidas aumentou exponencialmente, e uma discussão abrangente sobre essas doenças vai além do escopo deste capítulo. *A maioria dos erros inatos do metabolismo é de doenças raras que são geralmente herdadas como tratos autossômico recessivo ou ligados ao X* (Cap. 5). As desordens mitocondriais (Cap. 5) formam uma entidade distinta por si sós. Alguns dos aspectos clínicos que sugerem um distúrbio metabólico subjacente em um neonato estão

listados na Tabela 10-4. Três desordens genéticas do metabolismo, a fenilcetonúria (PKU), a galactosemia e a fibrose cística, são selecionadas para a discussão aqui. A PKU e a galactosemia são revistas porque os seus diagnósticos precoces (via programas de triagem neonatal) são particularmente importantes, e com os regimes de dieta apropriada a morte precoce ou o retardo mental podem ser prevenidos. A fibrose cística é incluída porque é uma das doenças mais comuns, potencialmente letais, ocorrendo em indivíduos descendentes de caucasianos.

Tabela 10-4

Anormalidades que Sugerem Erros Inatos do Metabolismo

Gerais
Aspectos dismórficos
Surdez
Automutilação
Pelos anormais
Odor anormal no corpo ou na urina (odor de "pés suados"; "bolor ou rato"; "xarope de bordo")
Hepatoesplenomegalia; cardiomegalia
Hidropisia
Neurológicas
Hipotonia ou hipertonia
Coma
Letargia persistente
Convulsões
Gastrointestinais
Má alimentação
Vômito recorrente
Icterícia
Olhos
Catarata
Mácula em vermelho-cereja
Deslocamento do cristalino
Glaucoma
Músculo, Articulações
Miopatia
Mobilidade anormal

Adaptada de Barness LA, Gilbert-Barness E: Metabolic diseases. In Gilbert-Barness E, et al (eds): Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. St. Louis, Mosby, 2007.

Fenilcetonúria

Existem diversas variantes deste erro inato do metabolismo, que afeta um de 10 mil recém-nascidos caucasianos nascidos vivos. A forma mais comum, referida como *fenilcetonúria clássica*, é habitual em pessoas de descendência escandinava e distintamente incomum nas populações afro-americana e judaica.

A fenilcetonúria (PKU) é uma desordem autossômica recessiva causada por uma deficiência grave da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH) e a resultante hiperfenilalaninemia. Os lactentes afetados são normais ao nascimento, mas, dentro de algumas semanas, desenvolvem um aumento no nível plasmático de fenilalanina, que compromete o desenvolvimento do cérebro. Usualmente, aos 6 meses de vida, um *retardo mental severo* torna-se evidente; menos de 4% das crianças com fenilcetonúria não tratada têm valores de QI acima de 50 ou 60. Aproximadamente um terço dessas crianças jamais será capaz de andar, e dois terços, de falar. *Convulsões*, outras anormalidades neurológicas, *pigmentação reduzida dos cabelos e da pele* e *eczema* irão acompanhar frequentemente o *retardamento mental* nas crianças não tratadas. A hiperfenilalaninemia e o retardo mental resultante podem ser evitados pela restrição da ingestão de fenilalanina no início da vida. Desse modo,

vários procedimentos de triagem são realizados rotineiramente para detectar a PKU no período pós-natal imediato.

Muitos pacientes do sexo feminino com PKU, se tratados com restrição alimentar no início da vida, atingem a idade reprodutiva e são clinicamente assintomáticos. A maioria deles apresenta hiperfenilalaninemia marcante, porque o tratamento com a dieta é descontinuado após atingirem a idade adulta. Entre 75% e 90% das crianças nascidas dessas mulheres são mentalmente retardadas e com microcefalia, e 15% têm cardiopatia congênita, mesmo que as crianças em si sejam heterozigóticas. Essa síndrome, denominada *fenilcetonúria materna*, resulta dos efeitos teratogênicos da fenilalanina ou dos seus metabólitos que atravessam a placenta e afetam órgãos fetais específicos durante o desenvolvimento. A presença e a gravidade das anomalias fetais correlacionam-se diretamente com o nível de fenilalanina materno, portanto *é imperativo instituir a restrição alimentar materna de fenilalanina antes da concepção e continuá-la durante toda a gestação*.

A anormalidade bioquímica na PKU é uma incapacidade de converter a fenilalanina em tirosina. Em crianças normais, menos de 50% da ingestão alimentar de fenilalanina é essencial para síntese de proteínas. O restante é convertido em tirosina pelo sistema da fenilalanina hidroxilase (Fig. 10-14). Quando o metabolismo da fenilalanina é bloqueado por causa da ausência da enzima PAH, vias menores alternativas entram em jogo, produzindo vários intermediários que são excretados em grandes quantidades na urina e no suor. Estes conferem um odor *forte de bolor ou de camundongo* nos lactentes afetados. Acredita-se que o excesso de fenilalanina ou de seus metabólitos contribua para as lesões cerebrais na PKU. A ausência concomitante de tirosina (Fig. 10-14), um precursor da melanina, é responsável pela cor clara dos cabelos e da pele.

Fenilalanina + O_2
Fenilalanina hidroxilase (PAH)
Tirosina + H_2O
Tetraidro-biopterina (BH_4)
Di-hidro-biopterina
NAD
Di-hidropterina redutase (DHPR)
NADH

FIGURA 10-14 O sistema da fenilalanina hidroxilase. A deficiência de PAH e DHPR pode dar origem à fenilcetonúria.

Ao nível molecular, aproximadamente 500 alelos mutantes do gene *PAH* foram identificados, sendo que somente alguns deles causam uma deficiência grave da enzima e, portanto, resultam em PKU clássica. Lactentes com mutações que resultam na ausência total da atividade da PAH apresentam os aspectos clássicos de PKU, enquanto aqueles com até 6% da atividade residual apresentam uma forma mais leve da doença. Além disso, algumas mutações resultam apenas em elevações modestas dos níveis sanguíneos de fenilalanina sem dano neurológico associado. Esta última condição é chamada de *hiperfenilalaninemia benigna*. É importante reconhecê-la, porque os indivíduos afetados podem ter um resultado positivo nos testes de triagem, mas não desenvolvem os estigmas da PKU clássica. Por causa dos inúmeros alelos do gene da fenilalanina hidroxilase que causam a doença, o diagnóstico molecular não é possível e a mensuração dos níveis séricos de fenilalanina é necessária para diferenciar a hiperfenilalaninemia benigna da PKU; os níveis desta última são tipicamente cinco ou mais vezes acima do normal. Uma vez estabelecido o diagnóstico bioquímico, a mutação específica que causa a PKU pode ser determinada. Com a identificação da mutação, testes dos carreadores dos membros de uma família sob risco podem ser executados.

Enquanto 98% dos casos de PKU são atribuíveis às mutações na PAH, aproximadamente 2% ocorrem devido às anormalidades na síntese ou reciclagem do cofator *tetraidrobiopterina* BH_4 (Fig. 10-14). *É clinicamente importante reconhecer estas formas variantes de PKU, porque não podem ser tratadas por restrição alimentar de fenilalanina.*

Galactosemia

A galactosemia é uma desordem autossômica recessiva do metabolismo da galactose, resultando na acumulação de galactose-1-fosfato nos tecidos. Normalmente, a lactose, o principal carboidrato do leite dos mamíferos, é quebrada em glicose e galactose nas microvilosidades intestinais pela lactase. A galactose é, então, convertida em glicose em três etapas (Fig. 10-15). *Duas variantes de galactosemia foram identificadas. Na variante mais comum, há uma total falta de galactose-1-fosfato uridil transferase* (também conhecida como *GALT*), *envolvida na reação 2. A variante rara surge da deficiência de galactocinase, envolvida na reação 1.* Porque a deficiência de galactocinase leva a uma forma mais leve da doença, não associada com o retardo mental, ela não é considerada nesta discussão. Como resultado da deficiência da transferase, a *galactose-1-fosfato* acumula-se em vários locais, incluindo o fígado, baço, cristalino do olho, rins, músculo cardíaco, córtex cerebral e eritrócitos. Vias metabólicas alternativas são ativadas, levando à produção de *galactitol* (um metabólito poliol da galactose) e *galactonato*, um subproduto oxidado do excesso de galactose, ambos os quais também acumulam-se nos tecidos. A toxicidade em longo prazo na galactosemia tem sido variavelmente imputada a estes metabólicos intermediários. Os heterozigotos podem apresentar uma leve deficiência da enzima, porém são poupados das consequências clínicas e patológicas do estado homozigótico.

		Enzima	
REAÇÃO 1	Galactose + ATP	Galactocinase (→)	Galactose-1-fosfato + ADP
REAÇÃO 2	Galactose-1-fosfato + UDP-glicose	Galactose-1-fosfato uridil transferase (⇄)	UDP-galactose + glicose-1-fosfato
REAÇÃO 3	UDP-galactose	UDP-galactose-4-epimerase (⇄)	UDP-glicose

FIGURA 10-15 Vias do metabolismo da galactose. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; UDP, difosfato de uridina.

O quadro clínico é variável, provavelmente refletindo a heterogeneidade das mutações no gene da galactose-1-fosfato uridil transferase. O fígado, olhos e cérebro sofrem o maior impacto do dano. O primeiro a se desenvolver, a *hepatomegalia*, é resultante, largamente, da alteração gordurosa, porém, com o tempo, a cicatrização difusa, que se assemelha estreitamente com a cirrose causada pelo abuso de álcool, pode ocorrer (Fig. 10-16). A *opacificação do cristalino (catarata)* desenvolve-se, provavelmente, porque o cristalino absorve água e edemacia conforme o galactitol, produzido por vias metabólicas alternativas, acumula-se e aumenta a pressão osmótica. Alterações inespecíficas aparecem no SNC, incluindo *perda de células neurais, gliose e edema, particularmente nos núcleos denteados do cerebelo e núcleos olivares do bulbo*. Alterações semelhantes podem ocorrer no córtex cerebral e na substância branca.

FIGURA 10-16 Galactosemia. O fígado mostra esteatose extensa e uma fibrose delicada.
(Cortesia do Dr. Wesley Tyson, The Children's Hospital, Denver, Colo.)

Esses lactentes *apresentam atraso no desenvolvimento* quase desde o nascimento. O *vômito* e a *diarreia* surgem dentro de poucos dias após a ingestão de leite. A *icterícia* e a *hepatomegalia* usualmente tornam-se evidentes durante a primeira semana de vida e podem parecer uma continuação da icterícia fisiológica do recém-nascido. As *cataratas* desenvolvem-se dentro de poucas semanas, e nos primeiros 6 a 12 meses de vida o *retardo mental* pode ser detectado. Mesmo nos lactentes não tratados, entretanto, o *deficit* mental é usualmente não tão severo como o observado na PKU. O acúmulo de galactose e de galactose-1-fosfato nos rins impede o transporte de aminoácidos, resultando em *aminoacidúria*. Há uma frequência aumentada de *septicemia fulminante por Escherichia coli*, possivelmente surgindo devido à atividade bactericida neutrofílica reduzida. A *hemólise* e a *coagulopatia* também podem ocorrer durante o período neonatal.

Muitas das alterações clínicas e morfológicas da galactosemia podem ser prevenidas ou amenizadas pela remoção precoce da galactose da dieta pelo menos nos dois primeiros anos de vida. A instituição do controle alimentar logo após o nascimento previne as cataratas e a lesão hepática e permite um desenvolvimento quase normal. Mesmo com as restrições alimentares, entretanto, está bem estabelecido que os pacientes mais velhos são frequentemente afetados por uma desordem da fala e por insuficiência gonadal (especialmente insuficiência ovariana prematura) e, menos comumente, pela ataxia.

Fibrose Cística (Mucoviscidose)

A fibrose cística é uma desordem hereditária no transporte de íons que afeta a secreção de fluidos nas glândulas exócrinas e no revestimento epitelial dos tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo. Em muitos indivíduos, essa desordem leva a secreções mucosas anormalmente viscosas, que obstruem as passagens orgânicas, resultando na maioria dos aspectos clínicos dessa doença, como *doença pulmonar crônica secundária a infecções recorrentes, insuficiência pancreática, esteatorreia, desnutrição, cirrose hepática, obstrução intestinal e infertilidade masculina*. Essas manifestações podem aparecer em qualquer momento da vida, desde antes do nascimento até bem mais tarde na infância, ou até mesmo na adolescência.

Com uma incidência de um em 2.500 nascidos vivos, *a fibrose cística é a doença genética letal mais comum que afeta as populações caucasianas*. A frequência de portadores nos Estados Unidos é de um em 20 indivíduos caucasianos, porém significativamente menor nos afro-americanos, asiáticos e hispânicos. Embora a fibrose cística siga um padrão de transmissão *autossômica recessiva*, dados recentes sugerem que *até os portadores heterozigotos apresentam maior incidência de doenças respiratórias e pancreáticas*, quando comparados com a população em geral. Além disso, apesar da classificação da fibrose cística como uma desordem "mendeliana", há

um alto grau de variação fenotípica, que resulta de diversas mutações no gene associado com a fibrose cística, dos efeitos tecido-específicos do produto codificado deste gene, e da influência dos chamados genes modificadores.

Gene da Fibrose Cística: Estrutura e Função Normais

Em epitélios ductais normais, o cloreto é transportado pelos canais da membrana plasmática (canais de cloreto). **O defeito primário na fibrose cística resulta da função anormal de uma proteína do canal de cloreto epitelial, que é codificada pelo gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) no cromossomo 7q31.2**. O polipeptídio de 1.480 aminoácidos codificado pelo CFTR tem dois domínios transmembrana (cada um contendo seis α-hélices), dois domínios de ligação de nucleotídeos citoplasmáticos (NBDs) e um domínio regulatório (domínio R) que contém os sítios de fosforilação das proteínas cinases A e C (Fig. 10-17). Os dois domínios transmembrana formam um canal através do qual o cloreto passa. A ativação do canal CFTR é mediada pelos aumentos induzidos pelos agonistas do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), seguidos pela ativação da proteína cinase A que fosforila o domínio R. A ligação e a hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) ocorre no NBD, e é essencial para a abertura e fechamento do poro do canal em resposta à sinalização mediada pelo cAMP. Várias facetas importantes da função do CFTR têm emergido nos últimos anos:

FIGURA 10-17 *Parte superior*, Estrutura e ativação do regulador da condução transmembrana da fibrose cística (CFTR) normal. O CFTR consiste em dois domínios transmembrana, dois domínios de ligação de nucleotídeos (NBDs) e um domínio regulador R. Os agonistas (p. ex., acetilcolina) ligam-se às células epiteliais e aumentam o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que ativa a proteína cinase A, que, por sua vez, fosforila o CFTR no domínio R usando o ATP. Isto resulta na abertura do canal de cloreto. *Parte inferior*, O CFTR do gene à proteína. A mutação mais comum no gene *CFTR* resulta em dobramento defeituoso da proteína no Golgi/retículo endoplasmático e degradação do CFTR, antes que ele alcance a superfície celular. Outras mutações afetam a síntese do CFTR e os domínios NBDs e R, bem como os domínios que atravessam a membrana. (Veja o texto para detalhes.)

- *O CFTR regula múltiplos canais adicionais de íons e processos celulares*. Embora inicialmente caracterizado pela condução de cloreto no canal, agora se reconhece que o CFTR pode regular múltiplos canais de íons e processos celulares, primariamente através de interações envolvendo seus NBDs. Essas interações incluem os também chamados canais de cloreto externamente retificados, os canais de potássio internamente retificado (Kir6,1), o canal de sódio epitelial (ENaC), os canais da junção de intervalo e os processos celulares envolvidos no transporte de ATP e secreção de mucos. Destes, a interação do CFTR com o ENaC tem possivelmente a maior relevância fisiopatológica na fibrose cística. O ENaC está situado na superfície apical das células epiteliais exócrinas, e é responsável pela captação de sódio do fluido luminal, deixando este último (fluido luminal) hipotônico. O ENaC é *inibido* pelo CFTR funcionando normalmente; portanto, *na fibrose cística, a atividade do*

ENaC aumenta, elevando marcantemente a captação de sódio através da membrana apical. A importância deste fenômeno é discutida mais adiante, no contexto da patologia pulmonar e gastrointestinal na fibrose cística. A única exceção a esta regra ocorre nos ductos sudoríparos humanos, onde a atividade do ENaC *diminui* devido às mutações no *CFTR*; logo, forma-se um fluido luminal hipertônico contendo alto teor de cloreto de sódio no suor (condição *sine qua non* da fibrose cística clássica). Esta é a base para o suor "salgado" que as mães conseguem detectar nos seus recém-nascidos afetados.

- *As funções do* CFTR *são tecido-específicas; logo, o impacto de uma mutação no* CFTR *também é específica de um tecido*. A principal função do CFTR nos *ductos das glândulas sudoríparas* é reabsorver os íons luminais de cloreto e aumentar a reabsorção de sódio através do ENaC (veja anteriormente). Portanto, nos ductos sudoríparos, a perda da função do CFTR leva à diminuição da reabsorção de cloreto de sódio e à produção de suor hipertônico (Fig. 10-18). Entretanto, no *epitélio respiratório e intestinal*, o CFTR é uma das vias mais importantes para a *secreção luminal ativa de cloreto*. Nestes locais, as mutações no *CFTR* resultam na perda ou redução da secreção de cloreto para o lúmen (Fig. 10-18). A absorção ativa de sódio luminal é aumentada (devido à perda da inibição da atividade do ENaC), e ambas as alterações nestes dois íons aumentam a reabsorção passiva de água a partir do lúmen, *diminuindo o conteúdo de água da camada fluida superficial do muco que cobre as células da mucosa*. Assim, ao contrário dos ductos sudoríparos, não há diferença na concentração de sal na camada de fluido superficial que cobre as células mucosas respiratória e intestinal nos indivíduos normais, em comparação com aqueles com fibrose cística. Em vez disso, *a patogenia das complicações respiratórias e intestinais na fibrose cística parece surgir de uma camada fluida superficial isotônica, porém com baixo volume*. Nos pulmões, a desidratação leva à ação mucociliar defeituosa e ao acúmulo de secreções hiperconcentradas, viscosas, que obstruem a passagem de ar e predispõem às infecções pulmonares recorrentes.

FIGURA 10-18 O defeito no canal de cloreto no ducto sudoríparo *(parte superior)* causa aumento da concentração de cloreto e sódio no suor. Na via aérea *(parte inferior)*, os pacientes com fibrose cística apresentam secreção reduzida de cloreto e aumento da reabsorção de sódio e água, levando à desidratação da camada mucosa que reveste as células epiteliais, ação mucociliar defeituosa e obstrução das vias aéreas por muco. CFTR, regulador da condução transmembrana da fibrose cística; ENaC, canal de sódio epitelial.

- O CFTR *regula o transporte de íons bicarbonato*. A função de transporte do bicarbonato pelo CFTR é mediada pelas interações recíprocas com uma família de trocadores de ânions chamada SLC26, a qual é coexpressa com

o CFTR na superfície apical. Em algumas mutações do CFTR, o transporte de cloreto é completa ou substancialmente preservado, enquanto o transporte de bicarbonato é marcadamente anormal. Os fluidos alcalinos são secretados pelos tecidos normais; em contraste, os fluidos que são ácidos (devido à ausência de íons bicarbonato) são secretados pelos epitélios que abrigam estes alelos mutantes do *CFTR*. A acidez das secreções resulta no pH luminal diminuído, o que pode levar a uma variedade de efeitos adversos, tais como uma precipitação aumentada da mucina, tampões nos ductos e aumento da ligação das bactérias às mucinas dos tampões. *A insuficiência pancreática, um aspecto da fibrose cística clássica, está praticamente quase sempre presente quando há mutações do CFTR com condutância anormal de bicarbonato*.

Gene da Fibrose Cística: Variação Mutacional e Correlação Genotípica-Fenotípica

Desde que o gene *CFTR* foi clonado em 1989, mais de 1.800 mutações associadas à doença foram identificadas. As mutações podem ser agrupadas em seis classes, com base nos seus efeitos na proteína CFTR:

- Classe I: *Síntese defeituosa de proteínas*. Essas mutações estão associadas com a completa falta da proteína CFTR na superfície apical das células epiteliais.
- Classe II: *Dobramento, processamento e transporte anormais da proteína*. Essas mutações resultam no processamento defeituoso da proteína proveniente do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi; a proteína não se torna completamente dobrada e glicosilada e é, em vez disso, degradada antes de alcançar a superfície celular. A mutação classe II mais comum é a deleção de três nucleotídeos que codificam para a fenilalanina no aminoácido na posição 508 (ΔF508). Em todo o mundo, essa mutação pode ser encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes com fibrose cística. As mutações classe II também estão associadas com a falta completa da proteína CFTR na superfície apical das células epiteliais.
- Classe III: *Regulação defeituosa*. As mutações dessa classe previnem a ativação da CFTR através da anulação da ligação com o ATP e a hidrólise, um pré-requisito essencial para o transporte de íons (ver anteriormente). Assim, há quantidade normal de CFTR na superfície apical, porém não é funcional.
- Classe IV: *Condução diminuída*. Essas mutações ocorrem tipicamente no domínio transmembrana do *CFTR*, que forma um poro iônico para o transporte de cloreto. Há uma quantidade normal de CFTR na membrana apical, porém com função reduzida. Essa classe geralmente está associada com um fenótipo mais leve.
- Classe V: *Abundância reduzida*. Essas mutações afetam tipicamente os sítios de junção dos introns ou o promotor de *CFTR*, de forma que existe uma quantidade reduzida de proteína normal. Como discutido subsequentemente, as mutações classe V também estão associadas com um fenótipo mais leve.
- Classe VI: *Função alterada na regulação dos canais de íons*. Como descrito anteriormente, o CFTR está envolvido na regulação de vários canais de íons celulares distintos, dos quais o seu papel na regulação da secreção de bicarbonato através dos canais apicais relevantes é requerido para manter o equilíbrio do pH luminal. As mutações nessa classe afetam o papel regulador do CFTR. Em alguns casos, uma determinada mutação afeta a condutância pelo CFTR, assim como a regulação dos outros canais de íons. Por exemplo, a mutação do ΔF508 consiste em ambas as mutações, classe II e classe VI.

Porque a fibrose cística é uma doença autossômica recessiva, os indivíduos afetados abrigam mutações em ambos os alelos. No entanto, a natureza das mutações em cada um dos alelos pode ter um efeito marcante no fenótipo como um todo, assim como nas manifestações órgãos-específicas (Fig. 10-19). Assim, duas mutações "severas" (p. ex., uma combinação de mutações Classes I, II ou III em qualquer permutação), que produzem a ausência virtual da função da membrana CFTR, estão associadas ao fenótipo clássico de fibrose cística (insuficiência pancreática, infecções sinopulmonares e sintomas gastrointestinais), enquanto a presença de uma mutação "leve" (classe IV ou V) em um ou ambos os alelos resulta em um fenótipo menos severo. Esta máxima geral da correlação genotípica-fenotípica é mais consistente para a doença pancreática, na qual a presença de um alelo com mutação leve, associada com alguma atividade do CFTR, pode prevenir a insuficiência pancreática, que é praticamente sempre vista com a homozigosidade para as mutações "severas". Ao contrário, as correlações genotípicas-fenotípicas são muito menos consistentes na doença pulmonar, devido ao efeito de modificadores secundários (ver adiante). Com a expansão do teste genético para as mutações do *CFTR, tornou-se evidente que alguns pacientes que apresentam aspectos clínicos aparentemente não relacionados com a fibrose cística também podem abrigar mutações do* CFTR. Estes incluem indivíduos com *pancreatite crônica idiopática, doença pulmonar crônica de aparecimento tardio, bronquiectasia idiopática* e *azoospermia obstrutiva* causada pela ausência bilateral dos canais

deferentes (veja a discussão detalhada dos fenótipos individuais, adiante). A maioria desses pacientes não apresenta outros aspectos da fibrose cística, apesar da presença das mutações bialélicas do *CFTR*; esses pacientes são classificados como tendo a *fibrose cística não clássica* ou *atípica*. A identificação desses indivíduos é importante não somente para o tratamento subsequente, mas também para o aconselhamento genético.

FIGURA 10-19 As muitas manifestações clínicas das mutações no gene da fibrose cística, da mais grave até a assintomática. (Redesenhada de Wallis C: Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. Arch Dis Child 76:85, 1997.)

Modificadores Genéticos e Ambientais

Embora a fibrose cística permaneça um dos exemplos mais bem conhecidos do axioma "um gene, uma doença", há, agora, evidências consideráveis de que outros genes, além do CFTR, modificam a frequência e a severidade de certas manifestações órgão-específicas, especialmente as manifestações pulmonares e o íleo meconial neonatal. De modo não surpreendente, os polimorfismos nos genes cujos produtos modulam a função neutrofílica em resposta às infecções bacterianas agem como modificadores dos *loci* para a severidade da doença pulmonar na fibrose cística. Exemplos de tais genes modificadores incluem a *lectina ligadora de manose 2* (*MBL2*), o *fator transformante do crescimento-β1* (*TGFB1*), e o *regulador de desenvolvimento relacionado ao interferon 1* (*IFRD1*). Postula-se que os polimorfismos nesses genes regulam a resistência dos pulmões às infecções exógenas com micróbios virulentos (ver adiante), assim modificando a história natural da fibrose cística. Similarmente, vários outros modificadores genéticos parecem influenciar a incidência do íleo meconial na fibrose cística, embora o grau de associação seja menos preciso do que o observado nas manifestações pulmonares.

Os modificadores ambientais também podem explicar as diferenças fenotípicas significativas entre os indivíduos que compartilham o mesmo genótipo *CFTR*. Isto é mais bem exemplificado na doença pulmonar, em que as correlações do genótipo e do fenótipo *CFTR* podem ser desconcertantes. Como afirmado anteriormente, a ação mucociliar defeituosa, devido à hidratação deficiente do muco, resulta na incapacidade de remover as bactérias das vias aéreas. A espécie *Pseudomonas aeruginosa*, em particular, coloniza o trato respiratório inferior, primeiro intermitentemente e depois cronicamente. Infecções virais concomitantes predispõem a tal colonização. O muco estático cria um microambiente hipóxico na superfície fluida da via aérea, o que, por seu lado, favorece a

produção de *alginato*, uma cápsula polissacarídica mucoide, pelas bactérias colonizadoras. A produção de alginato permite a formação de um biofilme que protege as bactérias dos anticorpos e antibióticos, permitindo-lhes evadirem-se das defesas do hospedeiro e produzirem uma doença pulmonar destrutiva crônica. As reações imunes mediadas por células e anticorpos, induzidas pelos microrganismos, resultam em mais destruição pulmonar e são ineficazes contra o organismo. É evidente, portanto, que além dos fatores genéticos (p. ex., classe da mutação), uma pletora de modificadores ambientais (p. ex., virulência dos organismos, eficácia da terapia, infecções intercorrentes e concomitantes por outros organismos, exposição ao tabaco e alergênicos) pode influenciar na severidade e na progressão da doença pulmonar na fibrose cística.

Morfologia

As alterações anatômicas são altamente variáveis na distribuição e severidade. Nos indivíduos com fibrose cística não clássica, a doença é muito leve e não atrapalha seriamente o crescimento e o desenvolvimento. Nos outros, o comprometimento pancreático é grave e prejudica a absorção intestinal devido à insuficiência pancreática (Cap. 19), assim, a má absorção dificulta o desenvolvimento e crescimento pós-natais. Em outros pacientes, o defeito na secreção de muco leva a uma ação mucociliar defectiva, obstrução dos brônquios e bronquíolos, e infecções pulmonares incapacitantes e fatais. Em todas as variantes, as **glândulas sudoríparas são morfologicamente não afetadas**.

As **anormalidades pancreáticas** estão presentes em aproximadamente 85% a 90% dos pacientes com fibrose cística. Nos casos mais leves, pode haver apenas acúmulo de muco nos ductos pequenos, com alguma dilatação das glândulas exócrinas. Nos casos mais severos, usualmente observados em crianças maiores e adolescentes, os ductos estão completamente tamponados, causando atrofia das glândulas exócrinas e fibrose progressiva (Fig. 10-20). Pode ocorrer atrofia da porção exócrina do pâncreas, deixando somente as ilhotas em um estroma fibroadiposo. A perda da secreção exócrina pancreática prejudica a absorção de gordura, e a avitaminose A associada pode contribuir para a metaplasia escamosa do epitélio de revestimento dos ductos no pâncreas, que já estão lesados pelas secreções mucosas espessadas. Tampões espessos viscosos de muco também podem ser encontrados no intestino delgado dos lactentes. Às vezes, estes causam obstrução do intestino delgado, conhecida como **íleo meconial**.

FIGURA 10-20 Pâncreas na fibrose cística. Os ductos estão dilatados e obstruídos com mucina eosinófila, e as glândulas parenquimatosas são atróficas e substituídas por tecido fibroso.

O **envolvimento do fígado** segue o mesmo padrão básico. Os canalículos biliares são obstruídos pelo material mucoso, acompanhado pela proliferação ductular e inflamação portal. A **esteatose hepática** não é um achado incomum nos fígados de biópsias. Ao longo do tempo, **cirrose biliar focal** desenvolve-se em aproximadamente um terço dos pacientes (Cap. 18), a qual pode, finalmente, envolver o fígado inteiro, resultando em nódulos hepáticos difusos. Tal comprometimento hepático severo é encontrado em menos de 10% dos pacientes.

As **glândulas salivares** frequentemente apresentam alterações histológicas semelhantes àquelas descritas no pâncreas: dilatação progressiva dos ductos, metaplasia escamosa do epitélio de revestimento e atrofia glandular seguida de fibrose.

As **alterações pulmonares** são as complicações mais sérias dessa doença (Fig. 10-21). Estas derivam das secreções mucosas viscosas das glândulas submucosas da árvore respiratória, levando à obstrução secundária e à infecção das vias aéreas. Os bronquíolos são frequentemente distendidos por muco espesso associado com marcantes hiperplasia e hipertrofia das células secretoras de muco. As infecções sobrepostas originam bronquite crônica severa e bronquiectasia (Cap. 15). Em muitas situações, abscessos pulmonares desenvolvem-se. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* são os três microrganismos mais comuns responsáveis pelas infecções pulmonares. Como mencionado, uma forma mucoide de *P. aeruginosa* (produtora de alginato) é particularmente frequente e causa inflamação crônica. Ainda mais sinistra é a frequência crescente de infecção com outro grupo de pseudomonas, o complexo *Burkholderia cepacia*, que inclui pelo menos nove espécies diferentes; destas, as infecções pela *B. cenocepacia* são as mais comuns nos pacientes com fibrose cística. Essa bactéria oportunista é particularmente resistente, e a infecção por esse microrganismo tem sido associada com uma doença fulminante ("síndrome da cepácia"), estada mais prolongada no hospital e mortalidade aumentada. Outros patógenos bacterianos oportunistas incluem *Stenotrophomonas maltophilia* e *micobactérias não tuberculosas*; a *aspergilose broncopulmonar alérgica* também ocorre com frequência aumentada na fibrose cística.

FIGURA 10-21 Pulmões de um paciente morto devido à fibrose cística. Há uma extensa obstrução com tampões de muco e dilatação da árvore traqueobrônquica. O parênquima pulmonar é consolidado por uma combinação de secreções e pneumonia — a cor esverdeada é associada com infecções por *Pseudomonas*. (Cortesia do Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.)

A **azoospermia e a infertilidade** são encontradas em 95% dos homens que sobrevivem até a idade adulta; a **ausência congênita bilateral dos canais deferentes** é um achado frequente nesses pacientes. Em alguns homens, a ausência bilateral dos canais deferentes pode ser o único aspecto sugestivo de uma mutação subjacente do *CFTR*.

Aspectos Clínicos

Poucas doenças infantis são tão variadas nas manifestações clínicas como a fibrose cística (Tabela 10-5). Os sintomas são extremamente variáveis e podem surgir ao nascimento e anos mais tarde, e envolver um ou vários sistemas de órgãos. Aproximadamente 5% a 10% dos casos chamam a atenção clínica ao nascimento, ou pouco depois, devido ao *íleo meconial*. A obstrução intestinal distal também pode ocorrer em indivíduos mais velhos, manifestando-se como episódios recorrentes de dor no quadrante inferior direito, algumas vezes associados com massa palpável do mecônio, com ou sem intussuscepção associada na fossa ilíaca direita.

Tabela 10-5

Aspectos Clínicos e Critérios Diagnósticos da Fibrose Cística

Aspectos Clínicos da Fibrose Cística
1. *Doença sinopulmonar crônica manifestada por*
a. Colonização/infecção persistente com patógenos típicos da fibrose cística, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e não mucoide, *Burkholderia cepacia*
b. Tosse crônica e produção de escarro
c. Radiografias do tórax com anormalidades persistentes (p. ex., bronquiectasia, atelectasia, infiltrados, hiperinflação)
d. Obstrução das vias aéreas manifestada por sibilos e retenção de ar
e. Pólipos nasais; anormalidades dos seios paranasais nas radiografias ou na tomografia computadorizada
f. Baqueteamento digital
2. *Anormalidades gastrointestinais e nutricionais, incluindo*
a. Intestinais: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal
b. Pancreáticas: insuficiência pancreática, pancreatite aguda recorrente, pancreatite crônica
c. Hepáticas: doença hepática crônica manifestada por evidência clínica ou histológica de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular, icterícia neonatal prolongada
d. Nutricionais: dificuldade de desenvolvimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia, edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis
3. *Síndromes da perda de sal: depleção aguda de sal, alcalose metabólica crônica*
4. *Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (ausência bilateral congênita dos ductos deferentes)*
Critérios para Diagnóstico da Fibrose Cística
Um ou mais aspectos fenotípicos característicos,
OU história de fibrose cística em um irmão,
OU resultado positivo do teste de triagem neonatal
E
Aumento da concentração de cloreto do suor em duas ou mais ocasiões
OU identificação de duas mutações de fibrose cística
OU demonstração de transporte anormal dos íons epiteliais nasais

Adaptada com permissão de Rosenstein BJ, Cutting GR: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 132:589, 1998.

A *insuficiência pancreática exócrina* ocorre na maioria (85% a 90%) dos pacientes com fibrose cística e está associada a mutações "severas" do *CFTR* em *ambos* os alelos (p. ex., Δ*F508*/Δ*F508*), enquanto 10% a 15% dos pacientes com uma mutação "severa" e uma mutação "leve" do *CFTR* (Δ*F508*/ *R117H*), ou duas mutações "leves" do *CFTR*, mantêm uma função pancreática exócrina suficiente, não sendo requerida suplementação enzimática (fenótipo *pâncreas-suficiente*). A insuficiência pancreática está associada com má absorção de gordura e de proteína e perda fecal aumentada. As manifestações da má absorção (p. ex., fezes volumosas e fétidas, distensão abdominal e ganho ponderal insuficiente) podem surgir durante o primeiro ano de vida. A absorção deficiente de lipídios pode induzir à deficiência de vitaminas lipossolúveis, acarretando as avitaminoses A, D ou K. A hipoproteinemia pode ser severa o suficiente para causar edema generalizado. A diarreia persistente pode resultar em prolapso retal em até 10% das crianças com essa doença. O *fenótipo pâncreas-suficiente* usualmente não está associado com outras complicações gastrointestinais, e, em geral, tais indivíduos apresentam crescimento e desenvolvimento excelentes. Um subgrupo de pacientes com fibrose cística pâncreas-suficiente tem episódios recorrentes de crises de pancreatite associados com dor abdominal aguda e, ocasionalmente, complicações com ameaça à vida. Esses pacientes apresentam outros aspectos da fibrose cística clássica, como a doença pulmonar. Em contraste, a *pancreatite crônica "idiopática"* também pode ocorrer como um achado isolado e de aparecimento tardio na ausência de outros estigmas da fibrose cística (Cap. 19); as mutações bialélicas do *CFTR* (normalmente uma "leve" e outra "severa") são demonstradas na maioria desses indivíduos que têm a *fibrose cística não clássica ou atípica*. A *insuficiência pancreática endócrina* (i.e., diabetes) é incomum na fibrose cística e é causada pela destruição grave do parênquima pancreático, incluindo as ilhotas.

As *complicações cardiorrespiratórias*, tais como as infecções pulmonares persistentes, a doença pulmonar obstrutiva e o *cor pulmonale*, são as causas mais comuns de morte (~ 80%) nos pacientes dos Estados Unidos. Ao atingirem a idade de 18 anos, 80% dos pacientes com fibrose cística clássica são portadores da *P. aeruginosa*, e 3,5% abrigam a *B. cepacia*. Com o uso indiscriminado da profilaxia antibiótica contra o *Staphylococcus*, tem sido observado um infeliz ressurgimento de cepas resistentes de *Pseudomonas* em muitos pacientes. Os indivíduos que são portadores de uma mutação do *CFTR* "severa" e uma "leve" podem desenvolver, tardiamente, doença pulmonar leve, outro exemplo de fibrose cística não clássica ou atípica. Os pacientes com doença pulmonar leve

usualmente têm pouca ou nenhuma doença pancreática. A *bronquiectasia "idiopática"* de início na idade adulta tem sido ligada às mutações do *CFTR* em um subgrupo de casos. Os *pólipos sinonasais recorrentes* podem ocorrer em 10% a 25% dos indivíduos com fibrose cística; daí, as crianças que apresentam esse achado deveriam ser testadas para a fibrose cística.

A *doença hepática* significativa ocorre tardiamente na história natural da fibrose cística e está ganhando importância clínica, à medida que as expectativas de vida aumentam. De fato, depois das complicações cardiopulmonares e relacionadas ao transplante, a doença hepática é a causa mais comum de morte na fibrose cística. A maioria dos estudos sugere que a doença hepática sintomática ou bioquímica tem o seu início próximo da puberdade, com uma prevalência aproximadamente em 13% a 17% dos indivíduos. Entretanto, a *hepatomegalia assintomática* pode estar presente em até um terço dos indivíduos. A obstrução do ducto biliar comum pode ocorrer devido a cálculos ou lama, manifestando-se com dor abdominal e aparecimento agudo de icterícia. Como citado anteriormente, a *cirrose biliar difusa* se desenvolve em menos de 10% dos indivíduos com fibrose cística.

Aproximadamente 95% dos homens com fibrose cística são *inférteis*, devido à azoospermia obstrutiva. Como mencionado, esta deve-se mais comumente à ausência bilateral congênita dos canais deferentes, que ocorre em 80% dos casos de mutações do *CFTR* bialélicas.

Na maioria dos casos, o diagnóstico de fibrose cística baseia-se nas concentrações persistentemente elevadas dos eletrólitos no suor (frequentemente a mãe faz o diagnóstico pelo reconhecimento de suor anormalmente salgado em sua criança), achados clínicos característicos (doença sinopulmonar e manifestações gastrointestinais), um teste de triagem neonatal anormal, ou uma história familiar. Uma minoria dos pacientes com fibrose cística, especialmente aqueles com pelo menos uma mutação "leve" do *CFTR*, pode apresentar um teste do suor normal ou quase normal (< 60 mM/L). A medida da diferença do potencial transepitelial nasal *in vivo* pode ser útil nessas circunstâncias; os indivíduos com fibrose cística demonstram uma diferença no padrão do valor do potencial nasal significativamente mais negativo em comparação com os controles. O sequenciamento do gene *CFTR* é o padrão-ouro no diagnóstico da fibrose cística. Portanto, nos pacientes com achados clínicos sugestivos ou história familiar (ou ambos), a análise genética pode ser justificável.

Grandes melhorias ocorreram no manejo das complicações agudas e crônicas da fibrose cística, incluindo terapias antimicrobianas mais potentes, reposição de enzima pancreática e transplante pulmonar bilateral. Novas modalidades de tratamento para a restauração da função do CFTR mutante estão sendo testadas em ensaios clínicos. Por exemplo, o primeiro de uma nova classe de medicamentos, um grupo de agentes conhecido como "potenciadores" de CFTR, foi recentemente aprovado para uso em uma minoria (aproximadamente 3%-5%) de pacientes com fibrose cística que abrigam a mutação G155D no gene *CFTR*. Essa mutação particular é uma alteração classe IV, na qual o CFTR funcionalmente defectivo está presente em quantidades normais sob os demais aspectos na membrana celular; o "potenciador" de CFTR, oralmente biodisponível, restaura parcialmente as funções críticas do transporte de íons no canal defeituoso. De um modo geral, as melhorias no tratamento da fibrose cística estenderam a expectativa média de vida para até 40 anos, e cada vez mais uma doença letal da infância está se tornando uma doença crônica de adultos.

Síndrome da Morte Súbita do Lactente (SMSL)

De acordo com o National Institute of Child Health and Human Development, **a SMSL é definida como a "morte súbita de um lactente abaixo de 1 ano de idade, que permanece inexplicada após uma investigação minuciosa do caso, incluindo a realização de uma necropsia completa, exame do local da morte e revisão da história clínica".** É importante enfatizar que muitas causas de morte súbita na lactância podem ter uma base anatômica ou bioquímica inesperada, identificada na necropsia (Tabela 10-6), e tais condições não devem ser rotuladas como SMSL, mas sim como *morte súbita inesperada do lactente (MSIL)*. Os Centers for Disease Control and Prevention estimam que a SMSL conte com aproximadamente metade dos casos de MSIL nos Estados Unidos. Um aspecto da SMSL que não é enfatizado em sua definição é que o lactente normalmente morre durante o sono, principalmente na posição de bruços ou de lado, justificando o pseudônimo de *morte no berço*.

Tabela 10-6

Fatores de Risco e Achados *Post-mortem* Associados com a Síndrome da Morte Súbita do Lactente
Parentais
Idade materna jovem (menos de 20 anos de idade)
Tabagismo materno durante a gestação
Uso abusivo de drogas por *um* dos progenitores, especificamente uso de maconha pelo pai e uso de opiáceo e cocaína pela mãe
Intervalos intergestacionais curtos
Cuidados pré-natais tardios ou ausentes
Grupo socioeconômico baixo
Etnia afro-americana e índio-americana (? fatores socioeconômicos)
Lactentes
Anormalidades do tronco encefálico, associadas ao desenvolvimento retardado do estímulo e controle cardiorrespiratórios
Prematuridade e/ou baixo peso ao nascimento
Sexo masculino
Produto de gestação múltipla
SMSL em irmão mais velho
Infecções respiratórias antecedentes
Polimorfismos germinativos nos genes do sistema nervoso autônomo
Ambientais
Dormir de bruços ou na posição de lado
Dormir em uma superfície macia
Hipertermia
Dormir com os pais nos 3 primeiros meses de vida
Anormalidades Detectadas *Post-mortem* em Casos de Morte Súbita Inesperada do Lactente (MSIL)*
Infecções
Miocardite viral
Broncopneumonia
Anomalia congênita ignorada
Estenose aórtica congênita
Origem anômala da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar
Abuso traumático da criança
Sufocação intencional (filicídio)
Defeitos metabólicos e genéticos
Síndrome do QT longo (mutações no *SCN5A* e *KCNQ1*)
Distúrbios da oxidação de ácidos graxos (mutações no *MCAD*, *LCHAD*, *SCHAD*)
Cardiomiopatia histiocitoide (mutações no *MTCYB*)
Resposta inflamatória anormal (deleções parciais no *C4a* e *C4b*)

*A SMSLnão é a única causa de MSILs, pelo contrário, trata-se de um *diagnóstico de exclusão*. Portanto, a realização de uma necropsia pode revelar achados que explicariam a causa da morte súbita inesperada. Esses casos *não* deveriam, a rigor, ser rotulados como “SMSL.” SCN5A, canal de sódio dependente de voltagem, tipo V, polipeptídio alfa; KCNQ1, canal de potássio dependente de voltagem, subfamília tipo KQT, membro 1; MCAD, acil coenzima A desidrogenase de cadeia média; LCHAD, 3-hidroxiacil coenzima A desidrogenase de cadeia longa; SCHAD, 3-hidroxiacil coenzima A desidrogenase de cadeia curta; MTCYB; citocromo *b* mitocondrial; C4, componente 4 do complemento.

Epidemiologia

Já que a morte de crianças devido aos problemas nutricionais e às infecções está sob controle nos países desenvolvidos, a SMSL tem assumido uma importância maior, incluindo nos Estados Unidos. A SMSL é a causa

principal de morte entre 1 mês e 1 ano de idade nos Estados Unidos, e a terceira causa mais comum de morte, em geral, na lactância, depois das anomalias congênitas e das doenças da prematuridade e de baixo peso ao nascimento. Principalmente por causa das campanhas de conscientização da SMSL realizadas em todo o país por organizações como a American Academy of Pediatrics, houve uma queda significativa na mortalidade relacionada à SMSL na última década, de 120 mortes estimadas por 100 mil nascidos vivos em 1992, para 54 por 100 mil em 2005. Este número representa cerca de 2 mil mortes devido à SMSL nos Estados Unidos. Em todo o mundo, nos países onde as mortes inesperadas dos lactentes são diagnosticadas como SMSL somente após o exame *post-mortem*, as taxas de morte por SMSL variam de 10 por 100 mil nascidos vivos na Holanda, a 80 por 100 mil na Nova Zelândia.

Aproximadamente 90% de todas as mortes por SMSL ocorrem durante os 6 primeiros meses de vida, a maioria entre 2 e 4 meses. Essa janela estreita do pico de suscetibilidade máxima é uma característica única que independe de outros fatores de risco (a serem descritos) e da localização geográfica. A maioria das crianças morre em casa, em geral à noite, após um período de sono. Por muitos anos, a apneia prolongada foi considerada um fator de risco para a SMSL. Os lactentes que desenvolviam o chamado "*evento com risco aparente de vida*" (ERAV), caracterizado por alguma combinação de apneia, marcantes alterações na cor ou no tônus muscular, asfixia ou sufocação, eram classificados como tendo risco para o desenvolvimento subsequente de SMSL. Entretanto, os estudos epidemiológicos demonstraram que esses "eventos com risco aparente de vida" e a SMSL têm diferentes fatores de risco e idade de início e são, provavelmente, entidades não relacionadas. As crianças que experimentam ERAV são frequentemente prematuras ou têm uma base mecânica para o comprometimento respiratório. Essa distinção pode explicar porque os monitores de apneia domiciliares, os quais proliferaram nas famílias americanas para a "prevenção de SMSL", tiveram um impacto mínimo na redução do risco de SMSL.

Morfologia

Nas crianças que morreram com suspeita de SMSL, uma variedade de achados tem sido relatada no exame *post-mortem*. Eles são usualmente sutis e de significado incerto e não estão presentes em todos os casos. Múltiplas petéquias são os achados mais comuns (~ 80% dos casos); estas estão usualmente presentes no timo, nas pleuras parietal e visceral, e no epicárdio. Macroscopicamente, os pulmões são geralmente congestos, e ingurgitamento vascular, com ou sem edema pulmonar, é microscopicamente demonstrável na maioria dos casos. Tais alterações possivelmente representam eventos agônicos, porque são encontrados com frequências comparáveis nas mortes súbitas *explicadas* da infância. No sistema respiratório superior (laringe e traqueia) pode haver alguma evidência histológica de infecção recente (correlacionando-se com os sintomas clínicos), embora as alterações não sejam suficientemente graves para justificar a morte, elas não devem ser menosprezadas a partir do diagnóstico de SMSL. O SNC exibe astrogliose do tronco encefálico e do cerebelo. Estudos morfométricos sofisticados têm revelado anormalidades quantitativas do tronco encefálico, como a hipoplasia do núcleo arqueado ou uma diminuição na população neuronal no tronco encefálico em vários casos; entretanto, tais observações não são uniformes. Achados não específicos incluem a persistência frequente da hematopoiese extramedular hepática e da gordura parda periadrenal; é tentador especular que estes últimos achados relacionam-se com hipoxemia crônica, retardo do desenvolvimento normal e estresse crônico. Assim, a necropsia usualmente falha em prover uma causa clara da morte, e isto pode muito bem estar relacionado com a heterogeneidade etiológica da SMSL. A importância do exame *post-mortem* consiste na identificação de outras causas de morte súbita na infância, tais como infecção insuspeita, anomalia congênita, ou uma desordem genética (Tabela 10 6), e a presença de qualquer um destes *excluiria* o diagnóstico de SMSL e afastaria a infeliz possibilidade do abuso da criança espancada.

Patogenia

As circunstâncias em torno da SMSL foram exploradas em grande detalhe, e é geralmente aceito que ela é uma *condição multifatorial*, com uma mistura variável de fatores contribuintes. **Um modelo de "risco triplo" de SMSL foi proposto, o qual postula a interseção de três fatores sobrepostos: (1) um lactente vulnerável, (2) um período crítico de desenvolvimento no controle homeostático, e (3) um estressor exógeno**. De acordo com esse modelo, vários fatores tornam o lactente vulnerável à morte súbita durante o período crítico de

desenvolvimento (i.e., os primeiros 6 meses de vida). Esses fatores de vulnerabilidade podem ser relacionados aos pais ou ao lactente, enquanto o(s) estressor(es) exógeno(s) é(são) ambiental(is)(Tabela 10-6).

Enquanto numerosos fatores têm sido propostos como causa de vulnerabilidade infantil, *a hipótese mais convincente é de que a SMSL reflete um desenvolvimento retardado da "excitação" e controle cardiorrespiratório*. O tronco encefálico, e em particular o bulbo, têm um papel crítico na resposta excitatória do corpo aos estímulos nocivos, como a hipercapnia episódica, hipoxia e o estresse térmico encontrados durante o sono. O sistema serotoninérgico (5-HT) do bulbo está implicado nessas respostas "excitatórias", assim como na regulação de outras funções homeostáticas críticas, como o impulso respiratório, a pressão sanguínea e os reflexos da via aérea superior. Anormalidades na sinalização dependente de serotonina no tronco encefálico podem ser a base subjacente para a SMSL em alguns lactentes.

Estudos genéticos e epidemiológicos identificaram fatores de vulnerabilidade adicionais para a SMSL no modelo do "risco triplo". Os lactentes nascidos antes do termo ou que tenham baixo peso ao nascimento estão em risco maior e o risco aumenta com o decréscimo da idade gestacional ou do peso ao nascimento. Como mencionado, o sexo masculino está associado com uma incidência levemente maior de SMSL. A SMSL em um irmão anterior está associada com um risco relativo de recorrência de cinco vezes, ressaltando a importância de uma predisposição genética; *o abuso da criança espancada deve ser cuidadosamente excluído sob estas circunstâncias*. A maioria dos bebês com SMSL tem uma história imediata prévia de infecção leve do trato respiratório, apesar de nenhum único microrganismo ter sido isolado. Essas infecções podem predispor um lactente já vulnerável a um ainda maior comprometimento do controle cardiorrespiratório e a uma resposta excitatória retardada. Nesse contexto, os *quimiorreceptores laríngeos* têm emergido como um "elo perdido" putativo entre as infecções do trato respiratório superior, a posição de bruços, e a SMSL. Quando estimulados, esses quimiorreceptores laríngeos tipicamente evocam um reflexo cardiorrespiratório inibitório. A estimulação dos quimiorreceptores é aumentada pelas infecções do trato respiratório, os quais aumentam o volume das secreções, e pela posição em decúbito ventral, que dificulta engolir e limpar as vias aéreas mesmo em lactentes saudáveis. Em lactentes previamente vulneráveis com dificuldade excitatória, o resultante reflexo cardiorrespiratório inibitório pode ser fatal. Os fatores genéticos de vulnerabilidade do lactente incluem polimorfismos dos genes relacionados com a sinalização serotoninérgica e a inervação autônoma, apontando a importância desses processos na fisiopatologia da SMSL.

Além dos fatores de vulnerabilidade do lactente, vários fatores de risco materno também foram identificados. *O tabagismo materno durante a gestação* tem consistentemente surgido como um fator de risco nos estudos epidemiológicos da SMSL, com as crianças expostas à nicotina durante a vida intrauterina tendo o dobro de risco de SMSL em comparação com crianças nascidas de não fumantes. A idade materna jovem, os partos frequentes e os cuidados pré-natais inadequados são todos fatores de risco associados com o aumento da incidência de SMSL na prole.

Entre os "estressores ambientais" potenciais, a posição de dormir de bruços ou de lado, dormir com os pais nos 3 primeiros meses, dormir em superfícies moles e o estresse térmico são provavelmente os fatores de risco modificáveis mais importantes. A posição de dormir de bruços ou de lado predispõe o lactente a um ou mais estímulos nocivos reconhecidos (hipoxia, hipercapnia e estresse térmico) durante o sono. A posição de lado foi considerada uma alternativa confiável à posição de bruços, mas *a American Academy of Pediatrics agora reconhece que a posição supina de dormir é a única posição segura que reduz o risco de SMSL*. A campanha "Dormir de Costas" "Back to Sleep") resultou em reduções substanciais nas mortes por SMSL desde o seu começo, em 1994.

Como tem sido afirmado, a SMSL está longe de ser a única causa de MSIL. **De fato, a SMSL é um diagnóstico de exclusão, requerendo o exame cuidadoso do local do óbito (cena da morte) e de um exame *post-mortem* completo**. A necropsia pode revelar uma causa insuspeitada para a morte súbita em cerca de 20% ou mais dos casos anteriormente diagnosticados como SMSL. As infecções (p. ex., miocardite viral ou broncopneumonia) são as causas mais comuns de morte súbita "inesperada", seguidas pelas anomalias congênitas insuspeitadas. Em parte como resultado dos avanços nos diagnósticos moleculares e no conhecimento do genoma humano, várias causas genéticas de morte súbita "inesperada" do lactente têm surgido. Por exemplo, as desordens da oxidação dos ácidos graxos, caracterizadas pelos defeitos nas enzimas mitocondriais oxidativas dos ácidos graxos, podem ser responsáveis por até 5% das MSILs. Outras novas causas genéticas emergentes de morte súbita estão listadas na Tabela 10-6.

Tumores[*] e Lesões Semelhantes a Tumores da Lactância e da Infância

Apenas 2% de todos os tumores malignos ocorrem na lactância e na infância; contudo, o câncer (incluindo a leucemia) conta com 9% das mortes nos Estados Unidos em crianças maiores do que 4 anos e até os 14 anos de idade, e somente os acidentes causam significativamente mais mortes. Os tumores benignos são ainda mais comuns do que os cânceres. A maioria dos tumores benignos não tem importância, porém, às vezes, causa complicações sérias em virtude da sua localização ou do rápido aumento de tamanho.

Às vezes, é difícil separar, com base nos critérios morfológicos, as neoplasias ou tumores verdadeiros, das lesões semelhantes a tumores, no lactente e na criança. Nesse contexto, duas categorias especiais de lesões semelhantes a tumores deveriam ser diferenciadas dos tumores verdadeiros.

- O termo *heterotopia* (ou *coristoma*) é aplicado às células ou aos tecidos microscopicamente normais que estão presentes em localizações anormais. Exemplos de heterotopias incluem um resto de tecido pancreático descoberto na parede do estômago ou do intestino delgado, ou uma pequena massa de células adrenais encontrada nos rins, pulmões, ovários ou em outro lugar. Esses restos heterotópicos são usualmente de pequeno significado, porém eles podem ser confundidos clinicamente com neoplasias. Raramente, eles são sítios de origem de neoplasias verdadeiras, produzindo o paradoxo tal como um carcinoma suprarrenal surgindo no ovário.
- O termo *hamartoma* refere-se a um crescimento focal, excessivo, de células e tecidos nativos do órgão em que ele ocorre. Embora os elementos celulares sejam maduros e idênticos aos encontrados no resto do órgão, eles não reproduzem a arquitetura normal do tecido circundante. A linha de demarcação entre um hamartoma e uma neoplasia benigna é frequentemente não clara, já que ambas as lesões podem ser clonais. Os hemangiomas, linfangiomas, rabdomiomas do coração, adenomas do fígado e cistos do desenvolvimento dentro dos rins, pulmões ou pâncreas são interpretados por alguns como hamartomas e, por outros, como neoplasias verdadeiras. Suas inequívocas histologias benignas, entretanto, não excluem incômodos e raramente problemas clínicos com risco de morte em alguns casos.

Tumores Benignos e Lesões Semelhantes a Tumores

Praticamente qualquer tumor pode ser encontrado nas crianças, porém dentro dessa ampla variedade, os hemangiomas, linfangiomas, lesões fibrosas e teratomas merecem uma menção especial. Você irá perceber que as neoplasias mais comuns da infância são os chamados tumores de tecidos moles de origem mesenquimal. Isso contrasta com os adultos porque neles os tumores mais comuns, benignos ou malignos, têm uma origem epitelial. Os tumores benignos dos vários tecidos são descritos com maiores detalhes em capítulos apropriados; aqui, poucos comentários são feitos sobre os seus aspectos especiais na infância.

Hemangioma

Os hemangiomas são os tumores mais comuns da lactância (Cap. 11). Arquiteturalmente, eles não diferem daqueles que ocorrem nos adultos. Ambos os hemangiomas, cavernoso e capilar, podem ser encontrados, embora o último seja frequentemente mais celular do que nos adultos, um aspecto que é enganosamente preocupante. Nas crianças, a maioria está localizada na pele, particularmente na face e no couro cabeludo, onde produzem massas planas ou elevadas, irregulares, azul-avermelhadas; algumas das lesões planas maiores (consideradas por alguns como ectasias vasculares) são referidas como *manchas vinho do Porto*. Os hemangiomas podem aumentar juntamente com o crescimento da criança, porém, em muitos casos, eles regridem espontaneamente (Fig. 10-22). Em adição aos seus significados estéticos, os hemangiomas podem representar uma faceta da desordem hereditária conhecida como doença de von Hippel-Lindau (Cap. 28). Um subgrupo de hemangiomas cavernosos do SNC pode ocorrer em um contexto familiar; essas famílias são portadoras de mutações em um dos três genes da *malformação cavernosa cerebral* (MCC).

FIGURA 10-22 Hemangioma capilar congênito ao nascimento (**A**) e aos 2 anos de idade (**B**) após a regressão espontânea. (Cortesia do Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa.)

Tumores Linfáticos

Uma grande variedade de lesões é de origem linfática. Algumas delas — *linfangiomas* — são hamartomatosas ou neoplásicas, enquanto outras parecem representar dilatações anormais dos canais linfáticos preexistentes, conhecidos como *linfangiectasias*. Os *linfangiomas* são usualmente caracterizados por espaços císticos e cavernosos. Lesões dessa natureza podem ocorrer na pele, porém são mais frequentemente encontradas nas regiões mais profundas de pescoço, axila, mediastino, tecido retroperitoneal e outros lugares. Embora histologicamente benignos, eles tendem a aumentar de tamanho após o nascimento, por acúmulo de líquido e por brotamento dos espaços preexistentes. Desse modo, eles podem invadir estruturas vitais, tais como as do mediastino ou dos troncos nervosos na axila, gerando problemas clínicos. A *linfangiectasia*, em contrapartida, usualmente apresenta-se como uma tumefação difusa de parte ou de toda uma extremidade; consideráveis distorção e deformação podem ocorrer como consequência dos linfáticos subcutâneos mais profundos, dilatados e

esponjosos. A lesão não é progressiva e não se estende além da sua localização original.
Contudo, pode criar problemas estéticos que são frequentemente difíceis de corrigir cirurgicamente.

Tumores Fibrosos

Os tumores fibrosos que ocorrem na lactância e na infância variam desde proliferações esparsamente celulares de células fusiformes (chamadas de *fibromatoses*) a lesões ricamente celulares indistinguíveis dos fibrossarcomas ocorrendo em adultos (designados de *fibrossarcomas congênito-infantis*). Entretanto, o comportamento biológico não pode ser predito com base apenas na histologia, porque, apesar das semelhanças histológicas com os fibrossarcomas adultos, as variantes congênito-infantis têm um prognóstico excelente. *Uma translocação cromossômica característica, t(12;15)(p13;q25) foi descrita nos fibrossarcomas congênito-infantis, a qual resulta na geração de uma transcrição fusionada ETV6-NTRK3*. O produto normal do gene *ETV6* é um fator de transcrição, enquanto o produto do gene *NTRK3* (também conhecido como TRKC) é uma tirosina cinase. Como as outras proteínas de fusão tirosina cinases descobertas nas neoplasias humanas, o ETV6-TRKC é constitutivamente ativo e estimula a sinalização através das vias oncogênicas RAS e PI-3K/AKT (Cap. 7). Entre os tumores de tecidos moles, a transcrição fusionada ETV6-NTRK3 é única nos fibrossarcomas infantis, tornando-a um marcador diagnóstico útil.

Teratomas

Os teratomas ilustram a relação entre a maturidade histológica e o comportamento biológico. Eles podem ocorrer como lesões benignas císticas bem-diferenciadas (teratomas maduros), como lesões com potencial indeterminado (teratomas imaturos), ou como teratomas inequivocamente malignos (usualmente misturados com outro componente de células germinativas tumorais, como o tumor do seio endodérmico) (Cap. 21). Eles exibem dois picos de incidência: o primeiro aproximadamente aos 2 anos de idade, e o segundo no final da adolescência ou no começo da vida adulta. O primeiro pico são as neoplasias congênitas; as lesões que surgem mais tarde também podem ter origem pré-natal, porém são de crescimento mais lento. Os *teratomas sacrococcígeos* são os teratomas mais comuns da infância, contando com 40% ou mais dos casos (Fig. 10-23). Eles ocorrem com uma frequência de um em 20 mil a 40 mil nascimentos vivos, e são quatro vezes mais comuns nas meninas do que nos meninos. Tendo em vista a sobreposição dos mecanismos de teratogênese e de oncogênese, é interessante que aproximadamente 10% dos teratomas sacrococcígeos sejam associados com anomalias congênitas, primariamente defeitos do intestino posterior e da região cloacal e outros defeitos da linha média (p. ex., meningocele, espinha bífida), que se acredita não resultarem de efeitos locais do tumor. Aproximadamente 75% desses tumores são teratomas maduros, e cerca de 12% são inequivocamente malignos e letais. O restante é de teratomas imaturos; seus potenciais malignos correlacionam-se com a quantidade de tecido imaturo, usualmente elementos neuroepiteliais imaturos, que estão presentes. A maioria dos teratomas benignos é encontrada em lactentes jovens (< 4 meses), enquanto as crianças com lesões malignas tendem a ser um pouco mais velhas. Outros sítios de teratomas na infância incluem os testículos (Cap. 21), ovários (Cap. 22) e várias localizações na linha média, como o mediastino, retroperitônio, cabeça e pescoço.

FIGURA 10-23 Teratoma sacrococcígeo. Observe o tamanho da lesão comparado com o do natimorto.

Tumores Malignos

Os cânceres na lactância e na infância diferem biológica e histologicamente das suas contrapartes que ocorrem mais tarde na vida. As principais diferenças, algumas das quais já foram citadas, incluem:

- Incidência e tipo de tumor.
- Demonstração relativamente frequente de uma estreita relação entre o desenvolvimento anormal (teratogênese) e a indução tumoral (oncogênese).
- Prevalência de aberrações familiares ou genéticas subjacentes espontaneamente.
- Tendência de as neoplasias malignas fetais e neonatais regredirem ou sofrerem diferenciação espontaneamente.
- Sobrevida aumentada ou cura de muitos tumores infantis, de modo que mais atenção está sendo agora dada para minimizar os efeitos adversos tardios da quimioterapia e da radioterapia nos sobreviventes, incluindo o desenvolvimento de malignidades secundárias.

Incidência e Tipos

Os cânceres mais frequentes na infância originam-se do sistema hematopoiético, tecido nervoso (incluindo os sistemas nervoso central e simpático, a medula da suprarrenal e a retina), tecidos moles, ossos e rins. Isto está em nítido contraste com os adultos, nos quais a pele, pulmão, mama, próstata e cólon são os sítios mais comuns dos tumores.

As neoplasias que exibem picos agudos de incidência nas crianças mais jovens do que a idade de 10 anos incluem: (1) leucemia (principalmente a leucemia linfoblástica aguda); (2) neuroblastoma; (3) tumor de Wilms; (4) hepatoblastoma; (5) retinoblastoma; (6) rabdomiossarcoma; (7) teratoma; (8) sarcoma de Ewing e as neoplasias da fossa posterior — principalmente; (9) astrocitoma juvenil; (10) meduloblastoma e (11) ependimoma. Outras formas de câncer também são comuns na infância, as quais não têm a mesma acentuada incidência precoce. A distribuição etária aproximada desses cânceres está indicada na Tabela 10-7. Dentro dessa grande variedade, a leucemia isoladamente responde por mais mortes de crianças menores do que 15 anos de idade do que todos os outros tumores juntos.

Tabela 10-7

Neoplasias Malignas Comuns da Lactância e da Infância

0 a 4 Anos	5 a 9 Anos	10 a 14 Anos
Leucemia	Leucemia	
Retinoblastoma	Retinoblastoma	
Neuroblastoma	Neuroblastoma	
Tumor de Wilms		
Hepatoblastoma	Carcinoma hepatocelular	Carcinoma hepatocelular
Sarcoma de tecido mole (especialmente rabdomiossarcoma)	Sarcoma de tecido mole	Sarcoma de tecido mole
Teratomas		
Tumores do sistema nervoso central	Tumores do sistema nervoso central Sarcoma de Ewing Linfoma	Sarcoma osteogênico Carcinoma da tireoide Doença de Hodgkin

Histologicamente, muitas das neoplasias malignas pediátricas não hematopoiéticas são peculiares. Em geral, elas tendem a ter uma aparência mais primitiva, indiferenciada *(embrionária)*, são frequentemente caracterizadas por lençóis de células com núcleo redondo, pequeno, e frequentemente mostram aspectos da organogênese específica do sítio de origem do tumor. Por causa dessa última característica, esses tumores são frequentemente designados pelo sufixo *blastoma*, como, por exemplo, nefroblastoma (tumor de Wilms), hepatoblastoma e neuroblastoma. Devido à sua aparência histológica primitiva, vários tumores infantis têm sido chamados coletivamente de *tumores de células azuis redondas e pequenas*. O diagnóstico diferencial desses tumores inclui o neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma (Cap. 13), rabdomiossarcoma (Cap. 27), sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (Cap. 26), meduloblastoma (Cap. 28) e retinoblastoma (Cap. 29). Se o local anatômico de origem é conhecido, o diagnóstico geralmente é possível com base apenas nas características histológicas. Ocasionalmente, uma combinação da análise cromossômica, da coloração pela imunoperoxidase ou a microscopia eletrônica é requerida. Dois desses tumores são particularmente ilustrativos e serão discutidos aqui: os tumores neuroblásticos, especificamente o neuroblastoma, e o tumor de Wilms. Os tumores remanescentes serão discutidos nos capítulos respectivos de cada órgão.

Tumores Neuroblásticos

O termo tumor neuroblástico inclui os tumores dos gânglios simpáticos e da medula da suprarrenal, que são derivados das células da crista neural primordial que ocupam estes locais. Como uma família, os tumores neuroblásticos demonstram certos aspectos característicos, *incluindo a diferenciação espontânea ou induzida pela terapia dos neuroblastos primitivos em elementos maduros, regressão tumoral espontânea e uma ampla variedade de comportamentos clínicos e de prognósticos*, o que geralmente reflete a extensa diferenciação histológica. O neuroblastoma é o membro mais importante dessa família. Ele é o tumor sólido extracraniano da infância mais comum e o tumor mais comumente diagnosticado na lactância. A sua prevalência é cerca de um caso em 7 mil nascidos vivos, e há aproximadamente 700 casos diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. A média da idade no diagnóstico é de 18 meses; aproximadamente 40% dos casos são diagnosticados na lactância. A maioria dos neuroblastomas ocorre esporadicamente, porém 1% a 2% são familiares, e nesses casos as neoplasias podem envolver tanto as glândulas suprarrenais como sítios autônomos primários múltiplos. As mutações nas células germinativas no gene da *cinase do linfoma anaplásico (ALK)* (Cap. 13) foram identificadas recentemente como a principal causa da predisposição familiar para o neuroblastoma. As mutações somáticas com ganho de função do *ALK* também são observadas em menos de 10% dos neuroblastomas esporádicos. Os tumores que abrigam as mutações *ALK*, tanto somáticas como germinativas, podem ser suscetíveis ao tratamento com pequenas moléculas inibidoras voltadas para a atividade dessa cinase.

Apesar do grande progresso feito na terapia dessa doença, o prognóstico em longo prazo para os subgrupos de alto risco permanece modesto, com uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 40%. Como ficará evidente

posteriormente, a idade e o estágio têm um efeito importante no prognóstico, e, em geral, as crianças com menos de 18 meses de idade tendem a apresentar um prognóstico significativamente melhor do que os indivíduos mais velhos, com sobrecarga de doença comparável.

Morfologia

Na infância, cerca de 40% dos neuroblastomas surge na medula da suprarrenal. O restante ocorre em qualquer lugar ao longo da cadeia simpática, sendo as localizações mais frequentes a região paravertebral do abdome (25%) e o mediastino posterior (15%). Os tumores podem surgir em vários outros sítios, incluindo a pelve, o pescoço e dentro do cérebro (neuroblastomas cerebrais).

Os neuroblastomas variam em tamanho, de pequeninos nódulos (chamados de **lesões *in situ***) até grandes massas com mais de 1 kg de peso (Fig. 10-24). Os neuroblastomas *in situ* são relatados como ocorrendo numa frequência 40 vezes maior do que os tumores clinicamente manifestos. A grande maioria dessas lesões silenciosas regride espontaneamente, deixando apenas um foco de fibrose ou calcificação no adulto; isto tem levado alguns a questionarem a conotação neoplásica para as lesões *in situ*, argumentando em favor de que tais lesões deveriam ser rotuladas como anomalias do desenvolvimento (“restos”).

FIGURA 10-24 Neuroblastoma adrenal em uma criança de 6 meses. O tumor hemorrágico e parcialmente encapsulado deslocou o rim esquerdo aberto e está comprimindo a aorta e a artéria renal esquerda. (Cortesia do Dr. Arthur Weinberg, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Alguns neuroblastomas são com frequência nitidamente demarcados por uma pseudocápsula fibrosa, porém outros são bem mais infiltrativos e invadem as estruturas circundantes, incluindo os rins, a veia renal e a veia cava, e envolvem a aorta. À transecção, eles são compostos por um tecido mole castanho-acinzentado. Os tumores maiores apresentam áreas de necrose, ecimento cístico e hemorragia. Ocasionalmente, focos de calcificação intratumoral podem ser palpados.

Histologicamente, os neuroblastomas clássicos são compostos de células pequenas de aparência primitiva com núcleos escuros, citoplasma escasso e limites celulares mal definidos, crescendo em lençóis sólidos. Tais tumores podem ser difíceis de ser diferenciados morfologicamente de outros tumores de células azuis redondas e pequenas. A atividade mitótica, a fragmentação nuclear ("cariorrexe") e o pleomorfismo podem ser proeminentes. O fundo frequentemente mostra material fibrilar fracamente eosinófilo (**neurópilo**), que corresponde aos processos neurais dos neuroblastos primitivos. Tipicamente, podem ser encontradas "rosetas" (**pseudorrosetas de Homer-Wright**) nas quais as células tumorais estão dispostas concentricamente ao redor de um espaço central preenchido com neurópilo (Fig. 10-25). Outros aspectos úteis incluem as reações imuno-histoquímicas positivas para enolase específica do neurônio e a demonstração ultraestrutural de pequenos grânulos secretórios citoplasmáticos, circundados por membrana, contendo catecolaminas; estes últimos contêm uma porção central densa característica, circundada por um halo periférico (grânulos com centros densos). Algumas neoplasias mostram sinais de maturação, que pode ser espontânea ou induzida pela terapia. Células

maiores com citoplasma mais abundante, núcleos vesiculares grandes e nucléolos proeminentes representando as *células ganglionares* em vários estágios de maturação podem ser encontradas nos tumores misturadas com neuroblastos primitivos (**ganglioneuroblastoma**). As lesões bem diferenciadas contêm muito mais células grandes, parecendo células ganglionares maduras com nenhum ou poucos neuroblastos residuais; tais neoplasias devem ser chamadas de **ganglioneuromas** (Fig. 10-26). A maturação dos neuroblastos em células ganglionares é usualmente acompanhada pela presença das **células de Schwann**. De fato, a presença do assim chamado estroma schwaniano, composto de fascículos organizados de processos neurais, células de Schwann maduras e fibroblastos, é um pré-requisito histológico para a designação de ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma; as células ganglionares em si mesmas não preenchem os critérios para a maturação. A origem das células de Schwann no neuroblastoma permanece uma questão controversa; alguns pesquisadores acreditam que elas representem uma população reativa recrutada pelas células tumorais. No entanto, estudos que utilizaram técnicas de microdissecção demonstraram que as células de Schwann abrigam pelo menos um subgrupo com as mesmas alterações genéticas encontradas nos neuroblastos e, portanto, são um componente do clone maligno. Independentemente da histogênese, o relato da presença do estroma schwaniano é essencial, porque a sua presença está associada com uma **evolução favorável** (Tabela 10-8).

Tabela 10-8

Fatores Prognósticos nos Neuroblastomas

Variável	Favorável	Desfavorável
Estádio*	Estádio 1, 2A, 2B, 4S	Estádio 3, 4
Idade*	<18 meses	>18 meses
Histologia*		
Evidência de estroma schwaniano e diferenciação gangliocítica†	Presente	Ausente
Índice de mitose-cariorrexe‡	<200/5.000 células	>200/5.000 células
DNA ploidia*	Hiperdiploide (ganhos cromossômicos inteiros)	Quase diploide (perdas de segmentos cromossômicos; *chromothripsis*)
*MYCN**	Não amplificado	Amplificado
Perda do cromossomo 1p	Ausente	Presente
Perda do cromossomo 11q	Ausente	Presente
Expressão de TRKA	Presente	Ausente
Expressão de TRKB	Ausente	Presente
Mutações dos genes de neuritogênese	Ausente	Presente

*Correspondem aos parâmetros mais comumente usados na prática clínica para a avaliação do prognóstico e a estratificação do risco.

†Não é somente a presença, mas também a quantidade de estroma schwaniano que confere a designação de histologia favorável. Pelo menos 50% ou mais de estroma schwaniano é necessário antes de a neoplasia poder ser classificada como um ganglioneuroblastoma ou ganglioneuroma.

‡O índice de mitose-cariorrexe (IMC) é definido como o número de células em mitose ou cariorrexe por 5.000 células tumorais em focos aleatórios.

FIGURA 10-25 Neuroblastoma adrenal. Este tumor é composto de células pequenas em meio a uma matriz finamente fibrilar.

FIGURA 10-26 Ganglioneuromas, que surgem pela maturação dos neuroblastomas espontânea ou induzida por terapia, são caracterizados por agrupamentos de células grandes com núcleos vesiculares e citoplasma eosinófilo abundante, representando células ganglionares neoplásicas *(seta)*. Células de Schwann fusiformes estão presentes no estroma.

As metástases, quando se desenvolvem, surgem de maneira precoce e difusa. Além da infiltração local e da propagação para os linfonodos, há uma pronunciada tendência de disseminação através da corrente sanguínea para o fígado, pulmões, medula óssea e ossos.

Estadiamento. O Sistema de Estadiamento Internacional do Neuroblastoma, o qual é o esquema de estadiamento mais utilizado em todo o mundo, está detalhado aqui:

- **Estádio 1**: Tumor localizado com excisão macroscópica completa, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos não aderentes, ipsolaterais, representativos, negativos para o tumor (linfonodos aderentes ao tumor primário podem ser positivos para o tumor).
- **Estádio 2A**: Tumor localizado com ressecção macroscópica incompleta; linfonodos não aderentes, ipsolaterais, representativos, negativos para o tumor microscopicamente.
- **Estádio 2B**: Tumor localizado com ou sem excisão macroscópica completa; linfonodos não aderentes, ipsolaterais, representativos, positivos para o tumor; linfonodos contralaterais aumentados, os quais são negativos para o tumor microscopicamente.
- **Estádio 3**: Tumor unilateral, não ressecável, infiltrante que cruza a linha média com ou sem envolvimento de linfonodo regional; ou tumor unilateral localizado, com envolvimento de linfonodo regional contralateral.
- **Estádio 4**: Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, osso, medula óssea, fígado, pele e/ou outros órgãos *(exceto o definido para o estádio 4S)*.
- **Estádio 4S** ("S" do inglês, *special* = especial): Tumor primário localizado (como definido para os estádios 1, 2A ou 2B), com disseminação limitada para a pele, fígado e/ou medula óssea; o *estádio 4S é limitado às crianças menores do que 1 ano*.

Infelizmente, a maioria (60% a 80%) das crianças apresentam-se nos estádios 3 ou 4 e apenas 20% a 40%, nos

estádios 1, 2A, 2B ou 4S dos neuroblastomas. O sistema de estadiamento é de extrema importância na determinação do prognóstico.

Curso Clínico e Aspectos Prognósticos

Nas crianças mais jovens, menores do que 2 anos de idade, os neuroblastomas geralmente apresentam-se com massas abdominais grandes, febre e, possivelmente, perda ponderal. Nas crianças mais velhas, eles podem não chamar a atenção até que as metástases produzam manifestações, tais como dor óssea, sintomas respiratórios, ou queixas gastrointestinais. Os neuroblastomas podem dar metástases disseminadas via hematogênica ou linfática, particularmente para o fígado, pulmões, ossos e medula óssea. A proptose e a equimose também podem estar presentes devido à disseminação para a região periorbitária, um sítio metastático comum. A disfunção do intestino e da bexiga pode ser causada pelos neuroblastomas paraespinais que afetam os nervos. Nos neonatos, os neuroblastomas disseminados podem apresentar-se com múltiplas metástases cutâneas, que levam a uma coloração azul-escura da pele (ganhando a infeliz designação de "*bebê bolinho de mirtilo*"). *Cerca de 90% dos neuroblastomas, não importa a localização, produzem catecolaminas* (semelhantes às catecolaminas produzidas pelos feocromocitomas), que são um aspecto diagnóstico importante (p. ex., níveis sanguíneos elevados de catecolaminas ou níveis elevados na urina dos metabólitos, ácido vanilmandélico [VMA] e ácido homovanílico [HVA]). Apesar da produção de catecolaminas, a hipertensão é muito menos frequente nessas neoplasias do que nos feocromocitomas (Cap. 24). Os ganglioneuromas, ao contrário das suas contrapartes malignas, tendem a produzir tanto lesões em massa assintomáticas, quanto sintomas relacionados com a compressão.

O curso dos neuroblastomas é extremamente variável. Vários fatores clínicos, histopatológicos, moleculares e bioquímicos foram relacionados com o prognóstico (Tabela 10-8); com base na coleção de fatores prognósticos presentes em um dado paciente, eles são classificados como de "baixo risco", "risco intermediário" ou "alto risco". Com as melhorias na terapia, a sobrevida em longo prazo excede 90% dos pacientes nos dois primeiros grupos, enquanto menos de 50% dos pacientes na categoria de alto risco são sobreviventes em longo prazo. Os fatores prognósticos mais pertinentes são os seguintes:

- *A idade e o estádio são os determinantes mais importantes da evolução*. Os neuroblastomas nos estádios 1, 2A ou 2B tendem a apresentar um prognóstico excelente, independentemente da idade (risco "baixo" ou "intermediário"); a única exceção importante a essa regra são os tumores que exibem amplificação do oncogene *MYCN*. Os lactentes com tumores primários localizados e metástases disseminadas para o fígado, medula óssea e pele (estádio 4S) representam um subtipo especial, no qual não é incomum a doença regredir espontaneamente. A base biológica desse comportamento bem-vindo não é clara. *A idade de 18 meses surgiu como um ponto crítico de dicotomia em termos de prognóstico*. Crianças com menos de 18 meses de idade, e especialmente aquelas no primeiro ano de vida, têm um prognóstico excelente, a despeito do estádio da neoplasia. As crianças com mais de 18 meses de vida caem pelo menos na categoria de "risco intermediário," enquanto aquelas com tumores em estádios mais avançados ou com variáveis prognósticas desfavoráveis, como a amplificação do *MYCN* nas células neoplásicas, são consideradas de "alto" risco.
- *A morfologia é uma variável prognóstica independente nos tumores neuroblásticos*. Uma classificação morfológica ligada à idade dos tumores neuroblásticos foi proposta recentemente, dividindo os tumores nos subtipos histológicos *favoráveis* e *desfavoráveis*. Os aspectos morfológicos específicos que influenciam no prognóstico estão listados na Tabela 10-8.
- *A amplificação do oncogene MYCN nos neuroblastomas é um evento molecular que apresenta possivelmente o impacto mais profundo no prognóstico*, particularmente quando ocorre em tumores que em outras situações poderiam ter uma evolução favorável. A presença da amplificação do *MYCN* "empurra" o tumor para uma categoria de "alto" risco, independentemente da idade, estádio ou histologia. O *MYCN* está localizado no braço curto distal do cromossomo 2 (2p23-p24). A amplificação do *MYCN* não se manifesta cariotipicamente no sítio 2p23-p24 residente, mas ao contrário, como diminutos cromossomos duplos, extracromossômicos, ou como regiões coradas homogeneamente em outros cromossomos (Fig. 10-27). A amplificação do *MYCN* está presente em cerca de 20% a 30% dos tumores primários, a maioria em estádio avançado, e o grau da amplificação correlaciona-se com o pior prognóstico. Atualmente a amplificação do *MYCN* é a anormalidade genética mais importante na estratificação do risco dos tumores neuroblásticos (ver adiante).

FIGURA 10-27 **A**, Hibridização fluorescente *in situ* usando uma sonda de cosmídio marcada com fluoresceína para *N-myc* em um corte de tecido. Observe as células do neuroblastoma na metade superior da foto com grandes áreas coradas (*verde-amareladas*); estas correspondem ao *N-MYC* amplificado na forma de regiões homogeneamente coradas. As células epiteliais tubulares renais na metade inferior da fotografia não mostram coloração nuclear nem citoplasmática (*verde*) de fundo. **B**, Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de lactentes com menos de 1 ano de idade com neuroblastoma metastático. A sobrevida em 3 anos livre de eventos dos lactentes cujos tumores não apresentaram amplificação do *MYNC* foi de 93%, enquanto aqueles com tumores que amplificaram o *MYNC* tiveram somente 10% de sobrevida livre de evento. (**A**, Cortesia do Dr. Timothy Triche, Children's Hospital, Los Angeles, Calif.; **B**, Reproduzida com permissão de Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 3:203-216; 2003.)

• A *ploidia* das células tumorais correlaciona-se com a evolução nas crianças com menos de 2 anos de idade, porém perde a sua importância prognóstica independente nas crianças mais velhas. De modo geral, os

neuroblastomas podem ser divididos em duas grandes categorias: quase *diploide* e *hiperdiploide* (*ganhos de cromossomo inteiro*), sendo a última associada com um prognóstico melhor. Postula-se que os neuroblastomas com hiperdiploidia têm um defeito subjacente na maquinaria mitótica, levando à não disjunção e a ganhos de cromossomo inteiro, mas, por outro lado, com cariótipos relativamente banais. Ao contrário, os tumores quase diploides mais agressivos apresentam instabilidade genômica generalizada, com aberrações cromossômicas segmentares, que resultam em um cariótipo complexo, com implicações prognósticas adversas. Uma forma peculiar de aberração segmentar descrita recentemente em neuroblastomas agressivos é a chamada de *chromothripsis* (Cap. 7), que envolve a fragmentação localizada de um segmento do cromossomo seguida pela junção aleatória dos fragmentos. Num subgrupo de neuroblastomas, a *chromothripsis* pode resultar em amplificação de *MYCN* ou outros oncogenes, ou em perdas nos *loci* de supressão tumoral.

Enquanto a *idade*, o *estádio*, a *histologia*, o *estado do MYCN* e a *ploidia do DNA* são considerados atualmente os principais critérios com o propósito da estratificação formal do risco e da decisão terapêutica, muitas variáveis moleculares emergentes com implicações prognósticas foram descritas. As mais pertinentes são as seguintes:

- *A deleção hemizigótica do braço curto distal do cromossomo 1* na região da banda p36 foi demonstrada em 25% a 35% dos tumores primários. A perda do 1p36 nos neuroblastomas tem uma correlação forte com a amplificação do *MYCN*, assim como com o estágio avançado da doença, e está associada a um aumento do risco de recidiva nos tumores localizados. *A perda hemizigótica do material genético do cromossomo 11q* é outro fator prognóstico adverso, e pode ser o evento de deleção mais comum nos neuroblastomas.
- *A expressão de receptores específicos para neurotrofina* também é um marcador prognóstico para o neuroblastoma. Os receptores de neurotrofina são uma família de receptores da tirosina cinase, principalmente TrkA, TrkB e TrkC (também conhecido como NTRK3, ver anteriormente), que regulam o crescimento, a sobrevivência e a diferenciação das células neurais. A alta expressão de TrkA é um fator prognóstico positivo nos neuroblastomas, geralmente associado aos tumores com baixo estádio, sem amplificação do *MYCN*, que ocorrem em pacientes jovens. Em contraste, a alta expressão do TrkB está associada com características biológicas desfavoráveis, incluindo a ampliação do *MYCN* e um estádio de doença mais alto.
- Por fim, a aplicação das técnicas de sequenciamento de nova geração para desvendar o genoma do neuroblastoma identificou mutações recorrentes nos genes, cujos produtos estão envolvidos na *neuritogênese* (um processo de diferenciação neuronal, que inclui o brotamento de neuritos, que subsequentemente levarão à formação de axônios). Exemplos selecionados de genes com mutação dentro desta classe funcional incluem a *talassemia-α/retardo mental ligados ao X* (*ATRX*) e a *proteína tirosina fosfatase, receptor tipo D* (*PTPRD*). Mutações dos genes associados à neuritogênese geralmente estavam presentes nos neuroblastomas mais agressivos, em estádios mais altos (incluindo aqueles surgidos na ausência da amplificação de *MYCN*), e postula-se que essas alterações levam aos defeitos da diferenciação neuronal nas células neoplásicas, provavelmente dando as bases de suas histologias pobremente diferenciadas.

Embora a discussão das modalidades de tratamento para os neuroblastomas esteja além dos objetivos deste livro, iremos mencionar duas abordagens experimentais promissoras. A primeira envolve o uso de retinoides como um adjunto na terapia de indução da diferenciação dos neuroblastomas. Lembre-se de que a via do ácido retinoico tem um papel crítico na diferenciação celular durante a embriogênese. A segunda é focada nos tumores que abrigam mutações de ativação do *ALK*, porque eles são potencialmente suscetíveis aos inibidores-alvo da cinase codificada, e tais agentes estão atualmente sob avaliação nos ensaios clínicos.

Finalmente, devemos mencionar o estado atual dos programas de triagem para o neuroblastoma. Porque a grande maioria dos neuroblastomas libera catecolaminas na circulação, a detecção dos metabólitos das catecolaminas (VMA e HVA) na urina poderia, em princípio, constituir a base para a triagem dos tumores assintomáticos nas crianças. No entanto, dois grandes estudos realizados na Europa e na América do Norte falharam em demonstrar melhores taxas de mortalidade nas populações triadas, porque a maioria dos tumores detectados tinha características biológicas favoráveis. Portanto, os programas comunitários de triagem para neuroblastomas não são atualmente indicados.

Tumor de Wilms

O tumor de Wilms afeta aproximadamente uma em cada 10 mil crianças nos Estados Unidos, o que o torna o mais comum tumor renal primário da infância e a quarta malignidade pediátrica mais comum

nos Estados Unidos. O pico de incidência para o tumor de Wilms é entre 2 e 5 anos de idade, e 95% dos tumores ocorrem antes da idade de 10 anos. Aproximadamente 5% a 10% dos tumores de Wilms envolvem ambos os rins, simultaneamente *(sincrônicos)* ou um após o outro *(metacrônicos)*. Os tumores de Wilms bilaterais têm a média de idade de aparecimento aproximadamente 10 meses mais cedo do que o tumor de Wilms restrito a um rim, e presume-se que tais pacientes sejam portadores das mutações na linhagem germinativa em um dos genes que predispõem ao tumor de Wilms (ver adiante). A biologia desse tumor ilustra os aspectos importantes das neoplasias da infância, tais como a relação entre as *malformações* e as *neoplasias*, as semelhanças histológicas entre a *organogênese* e a *oncogênese*, a *teoria dos 2 danos* nos genes supressores de tumor recessivos (Cap. 7), o papel das *lesões pré-malignas*, e, talvez, de modo mais importante, o potencial para as *modalidades judiciosas de tratamento* que afetam dramaticamente o prognóstico e a evolução. As melhorias nas taxas de cura para o tumor de Wilms (de 30% há poucas décadas para 85% atualmente) representam um dos maiores sucessos da oncologia pediátrica.

Patogenia e Genética

O risco do tumor de Wilms é aumentado, com pelo menos três grupos de malformações congênitas reconhecidas, associadas com loci *cromossômicos distintos*. Embora o tumor de Wilms que surge neste contexto represente não mais do que 10% dos casos, estes *tumores sindrômicos* têm fornecido importantes *insights* sobre a biologia dessa neoplasia.

- O primeiro grupo de pacientes tem a *síndrome WAGR* caracterizada pelo tumor de *W*ilms, *a*niridia, *a*nomalias *g*enitais e *r*etardo mental. Seus riscos, ao longo da vida, em desenvolverem o tumor de Wilms são de aproximadamente 33%. Os indivíduos com síndrome WAGR são portadores de deleções do 11p13 constitucionais (linhagem germinativa). Estudos nesses pacientes levaram à identificação do primeiro gene associado ao tumor de Wilms, o *WT1*, e de um contiguamente deletado gene autossômico dominante para a aniridia, *PAX6*, ambos localizados no cromossomo 11p13. Os pacientes com deleções restritas ao *PAX6*, com função normal do *WT1*, desenvolvem aniridia esporádica, porém eles não apresentam um risco aumentado para o tumor de Wilms. A presença de deleções *WT1* na linhagem germinativa na síndrome WAGR representa o "primeiro dano"; o desenvolvimento de tumor de Wilms, nesses pacientes, está frequentemente correlacionado com a ocorrência de uma mutação sem sentido ou na fase de leitura (*frameshift*) no segundo alelo *WT1* ("segundo dano").
- Um segundo grupo de pacientes com risco muito mais alto para o tumor de Wilms (~ 90%) tem a *síndrome de Denys-Drash*, que é caracterizada por *disgenesia gonodal* (pseudo-hermafroditismo masculino) e *nefropatia de aparecimento precoce* levando à insuficiência renal. A lesão glomerular característica desses pacientes é a *esclerose mesangial difusa* (Cap. 20). Como nos pacientes com WAGR, esses pacientes também demonstram anormalidades no *WT1* da linhagem germinativa. Nos pacientes com a síndrome de Denys-Drash, entretanto, a anormalidade genética é uma *mutação com troca de sentido (missense) dominante-negativa* na região dedo de zinco da proteína WT1, que afeta suas propriedades de ligação ao DNA. Essa mutação interfere na função do alelo tipo selvagem remanescente, e ainda, estranhamente, é suficiente para causar somente anormalidades geniturinárias, mas não tumorigênese; os tumores de Wilms que surgem na síndrome de Denys-Drash demonstram inativação bialélica do *WT1*. Além dos tumores de Wilms, esses pacientes estão também com risco aumentado no desenvolvimento dos tumores de células germinativas chamados *gonadoblastomas* (Cap. 21), quase certamente uma consequência do transtorno no desenvolvimento gonadal normal.
  O *WT1* codifica o fator de transcrição de ligação ao DNA que é expresso em vários tecidos, incluindo os rins e as gônadas, durante a embriogênese. A proteína WT1 é crítica para o desenvolvimento renal e gonadal normal. O WT1 tem múltiplos ligantes parceiros, e a escolha do parceiro ligante pode afetar as funções como um ativador de transcrição ou como um repressor em um dado contexto celular. Vários alvos de transcrição do WT1 foram identificados, incluindo os genes que codificam proteínas específicas do podócito glomerular e proteínas envolvidas na indução da diferenciação renal. Apesar da importância do *WT1* na nefrogênese e do seu papel inequívoco como um gene supressor de tumor, apenas 10% dos pacientes com tumores de Wilms esporádicos (não sindrômicos) apresentam mutações no *WT1*, sugerindo que a maioria desses tumores é causada por mutações em outros genes.
- Um terceiro grupo, clinicamente distinto desses dois grupos prévios de pacientes, mas também com um risco aumentado para o desenvolvimento de tumor de Wilms, é formado por crianças com a *síndrome de Beckwith-*

Wiedmann (SBW), caracterizada pelo aumento dos órgãos do corpo (organomegalia), macroglossia, hemi-hipertrofia, onfalocele e células grandes anormais no córtex adrenal (citomegalia adrenal). A SBW tem servido como modelo para o mecanismo de tumorigênese não clássica em humanos — *impressão genômica* (Cap. 5). A região cromossômica implicada na SBW foi localizada na banda 11p15,5 ("WT2"), distal ao *locus WT1*. Essa região contém múltiplos genes que são normalmente expressos por apenas um dos dois alelos parentais, com transcrição silenciosa (i.e., impressão) do outro homólogo parental pela metilação da região do promotor. Diferentemente das síndromes WAGR ou de Denys-Drash, a base genética para a SBW é consideravelmente mais heterogênea, uma vez que nenhum gene 11p15,5 isolado está envolvido em todos os casos. Além disso, o fenótipo de SBW, incluindo a predisposição à tumorigênese, é influenciado pelas anormalidades de impressão específicas de "WT2" presentes. Um desses genes nesta região — fator de crescimento semelhante à insulina-2 (*IGF2*) — é normalmente expresso somente no *alelo paterno*, enquanto o alelo materno é silenciado por impressão. Em alguns tumores de Wilms, a *perda pela impressão* (i.e., a reexpressão do alelo materno *IGF2*) pode ser demonstrada, levando à superexpressão da proteína IGF-2. Em outros casos, existe uma deleção seletiva do alelo materno impresso, combinada com a duplicação do alelo paterno transcricionalmente ativo no tumor *(dissomia paterna uniparental)*, que tem um efeito funcional idêntico em termos de superexpressão do IGF-2. Porque a proteína IGF-2 é um fator de crescimento embrionário, isto poderia concebivelmente explicar os aspectos do hipercrescimento associados com a SBW, assim como o risco aumentado para os tumores de Wilms nesses pacientes. De todos os genes "WT2", as anormalidades de impressão do *IGF2* têm a relação mais forte com a predisposição ao tumor na SBW. Um subgrupo de pacientes com SBW é portador de mutações do regulador do ciclo celular *CDKN1C* (também conhecido como *p57* ou *KIP2*); no entanto, esses pacientes têm um risco significativamente menor para o desenvolvimento de tumores de Wilms. Além do tumor de Wilms, os pacientes com SBW também apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de hepatoblastoma, pancreatoblastoma, tumores adrenocorticais e rabdomiossarcomas.

Estudos genéticos recentes têm também elucidado o papel da β-catenina no tumor de Wilms. Lembre-se de que a β-catenina (Cap. 7) pertence a uma importante via de sinalização *WNT (wingless)* de desenvolvimento. As mutações com ganho de função do gene que codifica a β-catenina têm sido demonstradas em aproximadamente 10% dos tumores de Wilms esporádicos; existe uma sobreposição significativa entre a presença das mutações de *WT1* e de β-catenina, sugerindo um papel sinérgico entre estes eventos na gênese dos tumores de Wilms.

Os *restos nefrogênicos* são lesões precursoras putativas dos tumores de Wilms e são encontrados no parênquima renal adjacente em aproximadamente 25% a 40% dos tumores unilaterais; essa frequência eleva-se a quase 100% nos casos de tumores de Wilms bilaterais. Em muitos casos, os restos nefrogênicos compartilham alterações genéticas com o tumor de Wilms adjacente, apontando as suas condições pré-neoplásicas. A aparência dos restos nefrogênicos varia de massas expansivas que lembram o tumor de Wilms (restos hiperplásicos) a restos escleróticos que consistem predominantemente em tecido fibroso e ocasionais túbulos ou glomérulos imaturos misturados. É importante relatar a presença de restos nefrogênicos no espécime ressecado, porque esses pacientes apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de tumor de Wilms no rim contralateral e requerem vigilância frequente e regular por vários anos.

Morfologia

Macroscopicamente, o tumor de Wilms tende a apresentar-se como massa grande, solitária e bem circunscrita, embora 10% sejam bilaterais ou multicêntricos no momento do diagnóstico. Ao corte, o tumor é mole, homogêneo, pardo a cinza, com focos ocasionais de hemorragia, formação de cisto e necrose (Fig. 10-28).

FIGURA 10-28 Tumor de Wilms no polo inferior do rim com a cor característica parda a cinza e margens bem circunscritas.

Microscopicamente, os tumores de Wilms são caracterizados pelo reconhecimento de tentativas de recapitular os diferentes estágios da nefrogênese. **A combinação trifásica clássica dos tipos celulares blastemal, estromal e epitelial é observada na grande maioria das lesões**, embora a porcentagem de cada componente seja variável (Fig. 10-29*A*). Lençóis de células azuis pequenas com poucos aspectos distintivos caracterizam o componente blastemal. A diferenciação epitelial é usualmente na forma de túbulos ou glomérulos abortivos. As células estromais são usualmente de natureza fibrocítica ou mixoide, embora a diferenciação em músculo esquelético não seja incomum. Raramente, outros elementos heterólogos são identificados, incluindo epitélio escamoso ou mucinoso, músculo liso, tecido adiposo, cartilagem e tecidos osteoide ou neurogênico. Aproximadamente 5% dos tumores revelam **anaplasia**, definida pela presença de células com núcleos volumosos, hipercromáticos e pleomórficos e mitoses anormais (Fig. 10-29*B*). A presença de anaplasia correlaciona-se com a presença de mutações do *TP53* e com o aparecimento de resistência à quimioterapia. Lembre-se de que o p53 induz os sinais pró-apoptóticos em resposta ao dano do DNA (Cap. 7). A perda de função do p53 pode explicar a relativa falta de resposta das células anaplásicas à quimioterapia citotóxica.

FIGURA 10-29 **A**, Tumor de Wilms com células azuis bem compactas, consistentes com o componente blastemal e túbulos primitivos misturados, representando o componente epitelial. Embora muitas figuras mitóticas sejam observadas, nenhuma é atípica neste campo. **B**, A anaplasia focal estava presente neste tumor de Wilms em outras áreas, caracterizada por células com núcleos pleomórficos hipercromáticos e mitoses anormais.

Aspectos Clínicos

A maioria das crianças com tumor de Wilms apresenta-se com uma massa abdominal grande que pode ser unilateral ou, quando muito grande, pode estender-se cruzando a linha média e para dentro da pelve. Hematúria, dor no abdome após algum traumatismo incidental, obstrução intestinal e o aparecimento de hipertensão são outros padrões de apresentação. Em um número considerável desses pacientes, as metástases pulmonares estão presentes no momento do diagnóstico primário.

Como afirmado, a maioria dos pacientes com tumor de Wilms pode esperar ser curada. A histologia anaplásica permanece o determinante crítico no prognóstico adverso. Mesmo a anaplasia restrita ao rim (i.e., sem disseminação extrarrenal) confere um risco aumentado para a recorrência e a morte, ressaltando-se a necessidade da identificação acurada desse aspecto histológico. Os parâmetros moleculares que estão correlacionados com o

prognóstico adverso incluem a perda do material genético nos cromossomos 11q e 16q, e o ganho do cromossomo 1q nas células tumorais. Juntamente com a sobrevida aumentada dos indivíduos com tumor de Wilms, surgiram relatos de um risco aumentado de desenvolvimento de segundos tumores primários, incluindo sarcomas ósseos e de tecidos moles, leucemia, linfomas e câncer de mama. Embora algumas dessas neoplasias resultem da presença de uma mutação na linhagem germinativa em um gene com predisposição ao câncer, outras são uma consequência da terapia, mais comumente da radiação administrada no campo cancerígeno. Esse resultado trágico, embora incomum, faz com que a radioterapia seja usada judiciosamente no tratamento deste e de outros cânceres na infância.

Leituras sugeridas

Anomalias Congênitas

Bellini, C., Hennekam, R. C. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A:597–605. *[Uma revisão bem escrita sobre a hidropisia não imune, responsável pela grande maioria das hidropisias fetais no mundo ocidental.]*

de Jong, E. P., Walther, F. J., Kroes, A. C., et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn*. 2011; 31:419–425. *[Uma revisão abrangente que discute a epidemiologia, a história natural e as complicações da infecção intrauterina causadas pelo Parvovírus B19, juntamente com as orientações de diagnóstico e tratamento.]*

Kochanek, K. D., Kirmeyer, S. E., Martin, J. A., et al. Annual summary of vital statistics: 2009. *Pediatrics*. 2012; 129:338–348. *[Uma publicação periodicamente atualizada feita pelos Centers for Disease Control dos Estados Unidos, que resume os dados estatísticos relacionados com as taxas de nascimento e mortalidade, anomalias congênitas, causas de morte etc.]*

Fibrose Cística e Erros Inatos do Metabolismo

Cutting, G. R. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1214:57–69. *[Uma revisão excelente sobre os genes modificadores nas chamadas doenças monogênicas, usando a fibrose cística como modelo.]*

Farrell, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153:S4–S14. *[Um relato baseado em consensos — pouco atualizado, mas ainda o padrão-ouro — sobre os critérios diagnósticos para a fibrose cística, incluindo as formas variantes.]*

Mitchell, J. J., Trakadis, Y. J., Scriver, C. R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2011; 13:697–707. *[Uma revisão direta sobre este protótipo de distúrbio mendeliano; útil se o leitor estiver buscando informações adicionais além deste capítulo.]*

Ramsey, B. W., Davies, J., McElvaney, N. G., et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365:1663–1672. *[Um artigo de pesquisa original, que descreve uma das primeiras estratégias terapêuticas da fibrose cística, que funciona através da potencialização da função da proteína CFTR.]*

Ratjen, F., McColley, S. A. Update in cystic fibrosis 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185:933–936. *[Uma revisão clinicamente orientada sobre a fibrose cística que discute muitas das sequelas em longo prazo que contribuem para a morbidade e a mortalidade.]*

Doenças da Prematuridade e SMSL

Casteels, I., Cassiman, C., Van Calster, J., et al. Educational paper: Retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:887–893. *[Uma revisão completa sobre a retinopatia da prematuridade, que inclui uma discussão sobre como o nosso entendimento da fisiopatologia desta entidade evoluiu ao longo do tempo.]*

Gien, J., Kinsella, J. P. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23:305–313. *[Uma revisão excelente sobre a displasia broncopulmonar, que, como a referência anterior, discute como os avanços no entendimento da fisiopatologia da DBP tiveram um impacto na prevenção e nas estratégias de tratamento.]*

Gower, W. A., Nogee, L. M. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev*. 2011; 12:223–229. *[Uma revisão discutindo os defeitos genéticos associados à disfunção do surfactante, e os distúrbios pulmonares agudos ou crônicos associados.]*

Kinney, H. C., Thach, B. T. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361:795–805. *[Uma revisão altamente relevante sobre a SIDS, feita por um dos pesquisadores pioneiros, elucidando a neuropatologia dessa condição.]*

Neu, J., Walker, W. A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364:255–264. *[Uma revisão excelente sobre esta condição, por um dos principais médicos cientistas neste campo; particularmente fotomicrografias e ilustrações exemplares.]*

Tumores da Lactância e da Infância

Chau, Y. Y., Hastie, N. D. The role of Wt1 in regulating mesenchyme in cancer, development, and tissue homeostasis. *Trends Genet*. 2012; 28:515–524. *[Um tratado abrangente sobre o papel das proteínas Wt1 no desenvolvimento e no câncer.]*

Hamilton, T. E., Shamberger, R. C. Wilms tumor: recent advances in clinical care and biology. *Semin Pediatr Surg*. 2012; 21:15–20. *[Uma revisão sobre o tumor de Wilms que discute a suscetibilidade genética subjacente, a história natural e as opções de tratamento.]*

Maris, J. M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362:2202–2211. *[Uma revisão completa sobre neuroblastomas.]*

Molenaar, J. J., Koster, J., Zwijnenburg, D. A., et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects

in neuri-togenesis genes. *Nature*. 2012; 483:589–593. *[Um artigo de pesquisa original que descreve as duas novas classes de alterações genéticas recorrentes em neuroblastomas.]*

Weksberg, R., Shuman, C., Beckwith, J. B. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18:8–14. *[Uma revisão pelo Dr. Beckwith sobre a síndrome que leva o seu nome, que predispõe a várias neoplasias pediátricas, incluindo o tumor de Wilms.]*

Nota da Revisão Científica: O termo “tumor” utilizado neste capítulo refere-se às neoplasias benignas (tumores benignos) e malignas (tumores malignos ou câncer).

CAPÍTULO 11

Vasos Sanguíneos

Richard N. Mitchell

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

As patologias vasculares são responsáveis por mais morbidade e mortalidade do que qualquer outra categoria de doença humana. Embora a maioria das lesões clinicamente significativas envolva artérias, as doenças venosas são relevantes. Dois mecanismos principais são a base das doenças vasculares:

- O *estreitamento (estenose)* ou *obstrução completa* da luz vascular, tanto progressivamente (p. ex., aterosclerose) quanto abruptamente (p. ex., por trombose ou embolia).
- O *enfraquecimento* das paredes dos vasos levando à dilatação ou ruptura.

Para avaliar melhor a patogenia das doenças vasculares, é importante compreender primeiramente os vasos sanguíneos normais.

Estrutura e Funções dos Vasos

A arquitetura geral e a composição celular dos vasos sanguíneos são similares em todo o sistema cardiovascular. Contudo, as especializações estruturais que refletem os distintos papéis funcionais caracterizam tipos específicos de vasos (Fig. 11-1). Por exemplo, as paredes arteriais são mais grossas que as veias correspondentes no mesmo nível de ramificações para acomodar o fluxo pulsátil e pressões arteriais mais altas. A espessura da parede arterial diminui gradualmente conforme o vaso diminui, mas a proporção da espessura da parede com o diâmetro da luz aumenta, permitindo que esses vasos musculares exerçam controle sobre fluxo sanguíneo e pressão. Muitas doenças vasculares afetam apenas tipos particulares de vasos e, portanto, têm distribuições anatômicas características. Desse modo, a aterosclerose afeta principalmente as artérias elásticas e musculares, a hipertensão afeta artérias e arteríolas musculares pequenas, e variedades diferentes da vasculite envolvem caracteristicamente apenas vasos de certo calibre.

BAIXA PRESSÃO
ALTA PRESSÃO
Luz
Adventícia
Íntima
Média
Veia grande
Veia média
Aorta
Luz
Íntima
Lâmina elástica interna
Média
Adventícia
Artéria muscular
Luz
Adventícia
Vênula
Média
Íntima
Arteríola
Pericitos
CONTROLE DA PRESSÃO SANGUÍNEA
Vênula pós-capilar
Capilar
Células endoteliais
Íntima
Média
Adventícia
TROCA DE GASES E NUTRIENTES

FIGURA 11-1 Especialização regional da vasculatura. Embora a organização básica da vasculatura seja constante, o espessamento e a composição das várias camadas diferem de acordo com as forças hemodinâmicas e necessidades teciduais. A aorta tem um grande tecido elástico, que acomoda forças pulsáteis altas, com capacidade de retrair e transmitir energia ao fluxo sanguíneo dianteiro. As artérias musculares e arteríolas têm anéis concêntricos de células musculares lisas na camada média, cujo estado contrátil regula o calibre dos vasos e, portanto, o fluxo sanguíneo e a pressão arterial. O sistema venoso tem camadas musculares da média relativamente pouco desenvolvidas, que permitem uma grande capacitação. As paredes capilares permitem a pronta difusão do oxigênio e nutrientes porque é composta apenas de uma célula endotelial envolta por esparsos pericitos. As características diferenciais estruturais e funcionais deixam várias partes da árvore vascular vulneráveis a distúrbios específicos. Portanto, a perda do tecido elástico da aorta ou em outra grande artéria pode resultar em aneurismas, enquanto a estase em um leito venoso dilatado pode produzir um trombo.

Os constituintes básicos das paredes dos vasos são as células endoteliais e as células musculares lisas, misturadas com matriz extracelular variada, incluindo elastina, colágeno e glicosaminoglicanos. A quantidade relativa e a configuração dos constituintes básicos diferem ao longo da vasculatura, em virtude das adaptações locais às necessidades mecânicas ou metabólicas. Nas artérias e veias, esses constituintes estão organizados em três camadas concêntricas, *íntima*, *média* e *adventícia*, que são mais distintas anatomicamente nas artérias.

- A camada *íntima* normalmente consiste em uma única camada de células endoteliais repousando em uma membrana basal sustentada por uma fina camada de matriz extracelular; a íntima é demarcada da média pela *lâmina elástica interna*.
- A *média* dos vasos no lado arterial da circulação tem a estrutura variável de acordo com as demandas funcionais.
  - As artérias têm várias camadas concêntricas bem organizadas de células musculares lisas, enquanto as células musculares lisas das veias são distribuídas de forma aleatória.
  - A média das artérias (p. ex., a aorta) contém muita elastina, o que permite que as veias se expandam durante a sístole e se contraiam durante a diástole, uma propriedade que serve para impulsionar o sangue através dos tecidos. Com o envelhecimento e a perda da elasticidade, a aorta e as artérias maiores ficam menos complacentes, uma alteração que tende a aumentar a pressão sistólica arterial. Além disso, as artérias dos indivíduos mais velhos costumam ficar progressivamente tortuosas e dilatadas *(ectásicas)*.

- Nas *artérias musculares*, a média é composta predominantemente por células musculares lisas dispostas em circunferências. A contração *(vasoconstrição)* ou o relaxamento *(vasodilatação)* das células musculares lisas arteriolares são regulados por estímulos vindos do sistema nervoso autônomo e de fatores metabólicos locais. Essas respostas alteram o tamanho da luz e, portanto, regulam o fluxo sanguíneo regional e a pressão arterial.
- As *arteríolas são os principais pontos de resistência fisiológica ao fluxo sanguíneo*. Como a resistência ao fluxo de fluido é inversamente proporcional à quarta potência do diâmetro (i.e., diminuir o diâmetro à metade aumenta a resistência em 16 vezes), pequenas diminuições da luz arteriolar causadas por alterações estruturais ou vasoconstrição podem ter um efeito profundo na pressão arterial.

• A *adventícia* fica na parte externa da média e, em muitas artérias, encontra-se separada da média por uma *lâmina elástica externa* bem definida. A adventícia consiste em tecidos conjuntivos soltos, contendo fibras neurais e os *vasa vasorum* (literalmente, "vasos dos vasos"), pequenas arteríolas que são responsáveis pela alimentação de oxigênio e nutrientes da porção externa da média de grandes artérias.

Conforme lembrado anteriormente, as artérias são divididas em três tipos, com base nos tamanhos e características estruturais: (1) *artérias* grandes ou *elásticas*, incluindo a aorta, seus ramos grandes (a inominada, subclávia, carótida comum e artérias ilíacas) e as artérias pulmonares; (2) *artérias* de médio calibre ou *musculares*, compreendendo outros ramos da aorta (p. ex., artérias coronárias e renais); e (3) pequenas artérias (≤ 2 mm de diâmetro) e *arteríolas* (20 a 100 μm de diâmetro) dentro dos tecidos e órgãos.

Os *capilares* têm aproximadamente o diâmetro de uma hemácia (7 a 8 μm); eles têm um revestimento de células endoteliais, porém não têm camada média. Existem números variáveis de *pericitos* que se assemelham às células musculares lisas, ficando tipicamente na profundidade do endotélio. Coletivamente, os capilares têm uma grande área de secção transversal e também uma taxa de fluxo relativamente baixa. A combinação dessas paredes finas e fluxo lento torna os capilares idealmente adequados para trocas rápidas de substâncias difusíveis entre o sangue e os tecidos. Como a difusão de oxigênio funcional nos tecidos é limitada a uma distância de aproximadamente 100 μm, a rede de capilares da maioria dos tecidos é muito rica. Os tecidos com taxas metabólicas altas, como o miocárdio e o cérebro, têm a maior densidade de capilares.

O sangue dos leitos capilares flui para as vênulas pós-capilares e depois sequencialmente através das vênulas coletoras e das veias pequenas, médias e grandes. Em muitas reações inflamatórias, ocorre extravasamento e exsudação de leucócitos, preferencialmente nas vênulas pós-capilares (Cap. 3).

Comparativamente às artérias, no mesmo nível de ramificações, as veias têm diâmetros maiores, luz maior e paredes mais finas e menos organizadas (Fig. 11-1). Essas características estruturais aumentam a capacidade do lado venoso da circulação, que em média contém aproximadamente dois terços do volume sanguíneo total. Paredes menos rígidas significam que as *veias estão sujeitas a dilatação e compressão, e também a infiltração neoplásica e processos inflamatórios*. O fluxo reverso (devido à gravidade) é impedido nas extremidades pelas válvulas venosas.

Os canais *linfáticos* têm paredes finas, revestidas por endotélios especializados; eles oferecem condutos para o retorno do fluido intersticial e células inflamatórias à corrente sanguínea. *Os linfáticos também podem transportar microrganismos e células tumorais, além de constituir um caminho potencial importante para disseminação de doenças*.

Conceitos-chave

Estrutura e Funções Vasculares

- Todos os vasos, exceto os capilares, compartilham uma arquitetura de três camadas que consistem em uma íntima revestida de endotélio, uma camada muscular média em torno, e uma adventícia de suporte, misturadas com matriz extracelular.
- As células musculares lisas e o conteúdo da matriz arterial, venosa e capilar variam de acordo com a demanda hemodinâmica (p. ex., pressão, pulsatilidade) e necessidades funcionais.
- A composição específica da parede dos vasos em qualquer lugar dentro da árvore vascular influencia a natureza e as consequências das lesões patológicas.

Anomalias Vasculares

Embora elas sejam raramente sintomáticas, o reconhecimento clínico das variantes anatômicas do suprimento vascular comum é importante para o tratamento. A falta desse conhecimento pode levar a complicações cirúrgicas e impedir tentativas de intervenções terapêuticas (p. ex., colocação de *stents* em artéria coronária). Entre as anomalias vasculares congênitas, três são de particular importância médica:

- Os *aneurismas do desenvolvimento* ou *saculares* ocorrem nos vasos cerebrais; quando se rompem, podem ser causa de hemorragia intracerebral fatal (Cap. 28).
- As *fístulas arteriovenosas* são conexões diretas (geralmente pequenas) entre artérias e veias que se desviam dos leitos capilares interpostos. Ocorrem mais comumente como defeitos do desenvolvimento, mas também podem resultar da ruptura de um aneurisma arterial em uma veia adjacente, por lesões penetrantes em artérias e veias ou por necrose inflamatória de vasos adjacentes; as fístulas arteriovenosas feitas cirurgicamente são usadas para proporcionar acesso vascular para a hemodiálise crônica. Como os aneurismas saculares, as fístulas arteriovenosas podem se romper, levando a uma hemorragia intracerebral. Fístulas arteriovenosas múltiplas ou amplas podem produzir efeitos clinicamente significativos ao desviarem o sangue da circulação arterial para a venosa, forçando o coração a bombear volume adicional e acarretando falência cardíaca por alto débito.
- A *displasia fibromuscular* é um espessamento irregular focal em artérias musculares médias e grandes, incluindo vasos renais, esplâncnicos, vertebrais e as carótidas. A causa é desconhecida, mas provavelmente ocorre no desenvolvimento; parentes em primeiro grau de indivíduos afetados têm aumento da incidência. Segmentos da parede do vaso são focalmente espessados por uma combinação de hiperplasia da média e da íntima e fibrose, resultando em estenose da luz, e nas artérias renais podem ser a causa de hipertensão renovascular (Cap. 20). Os segmentos vasculares imediatamente adjacentes podem ter a média significativamente atenuada (na angiografia, os vasos têm uma aparência de "colar de contas"), causando bolsas vasculares (*aneurismas*) que podem se romper. A displasia fibromuscular pode manifestar-se em qualquer idade, embora seja vista mais frequentemente em mulheres jovens; não há associação com o uso de contraceptivos orais ou aumento da expressão do estrogênio.

Resposta da Parede Vascular à Lesão

O funcionamento integrado das células endoteliais e células musculares lisas tem impacto no desenvolvimento dos vasos, assim como nas respostas fisiológicas e fisiopatológicas aos estímulos hemodinâmicos e bioquímicos. Sua função (e disfunção) está descrita brevemente, seguida da discussão dos distúrbios vasculares específicos.

As *células endoteliais* formam um revestimento especializado para os vasos sanguíneos. Embora as células endoteliais na árvore vascular compartilhem muitos atributos, a população que reveste porções diferentes da árvore vascular (vasos grandes *vs*. capilares, artérias *vs*. veias) tem perfis de expressão genética, comportamento e aparência morfológica distintos. Desse modo, as células endoteliais nos sinusoides hepáticos ou nos glomérulos renais são fenestradas (têm *orifícios*, presumivelmente para facilitar a filtração), enquanto as células endoteliais do sistema nervoso central (com as células perivasculares associadas) criam uma barreira hematoencefálica impermeável.

As células endoteliais são versáteis e multifuncionais, com diversidade de propriedades sintéticas e metabólicas. No estado normal, elas têm várias atividades constitutivas que são importantes para a homeostase vascular e função circulatória. As células endoteliais têm superfície não trombogênica que mantém o sangue no estado fluido (Cap. 4). Elas também modulam o tônus da célula muscular lisa medial (influenciando, dessa forma, na resistência vascular), metabolizam hormônios como a angiotensina, regulam a inflamação e afetam o crescimento de outros tipos de células, em particular, das células musculares lisas. Embora as junções interendoteliais sejam altamente impermeáveis em vasos normais, os agentes vasoativos (p. ex., histamina) permitem a rápida saída de fluidos, eletrólitos e proteínas; nas inflamações, mesmo leucócitos podem deslizar entre células endoteliais adjacentes (Cap. 3).

As células endoteliais podem responder a vários estímulos, ajustando sua função de estado equilibrado (constitutiva) e expressando propriedades adquiridas recentemente (induzível), um processo denominado *ativação endotelial* (Fig. 11-2). Os indutores da ativação endotelial incluem citocinas e produtos bacterianos, que

desencadeiam inflamações e, em casos graves, choques sépticos (Cap. 4); estresse hemodinâmico e produtos lipídicos, importantes na patogenia da aterosclerose (veja adiante), produtos finais da glicação avançada (importantes na sequela patológica do diabetes; Cap. 24), além de vírus, componentes do complemento e hipoxia. As células endoteliais ativadas, por sua vez, expressam moléculas de adesão (Cap. 3) e produzem citocinas e quimiocinas, fatores de crescimento, moléculas vasoativas que resultam em vasoconstrição ou vasodilatação, moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, fatores pró-coagulantes e anticoagulantes de moléculas, e vários outros produtos biologicamente ativos. As células endoteliais influenciam a vasorreatividade das células musculares lisas subjacentes através da produção de fatores relaxantes (p. ex., o óxido nítrico [NO]) e fatores de contração (p. ex., a endotelina). A função da célula endotelial normal caracteriza-se por um equilíbrio dessas respostas.

FIGURA 11-2 Estado basal e ativado das células endoteliais. A pressão arterial normal, o fluxo laminar e níveis baixos do fator de crescimento promovem um estado basal da célula endotelial que mantém uma superfície não trombótica e não adesiva, com tônus muscular liso apropriado nas paredes vasculares. As lesões ou exposições a certos mediadores resultam na ativação endotelial, um estado em que as células endoteliais desenvolvem uma superfície pró-coagulante que pode ser adesiva para células inflamatórias, e também expressam fatores que podem causar contração muscular lisa e/ou proliferação e síntese da matriz. VEGF, Fator de crescimento endotelial vascular.

A *disfunção endotelial* se refere a uma alteração no fenótipo endotelial visto em muitas condições diferentes, que geralmente são pró-inflamatórias e pró-trombogênicas. Ela é responsável, pelo menos em parte, pelo início da formação de trombo, aterosclerose, lesões vasculares da hipertensão e outros distúrbios. Certas formas de disfunções endoteliais têm início rápido (em minutos), são reversíveis e independentes da síntese de novas proteínas (p. ex., contração de células endoteliais induzida pela histamina e outros mediadores vasoativos que causam espaços no endotélio venular; Cap. 3). Outras alterações, como a suprarregulação das moléculas de adesão, envolvem modificações da expressão genética e da síntese de proteínas e podem exigir horas ou até dias para se desenvolverem.

As *células musculares lisas* são elementos celulares predominantes da camada média vascular e desempenham

papéis primordiais no reparo vascular normal e nos processos patológicos como a aterosclerose. As células musculares lisas têm a capacidade de proliferar quando são estimuladas apropriadamente; também podem sintetizar colágeno, elastina e proteoglicanas e elaborar fatores de crescimento e citocinas. As células musculares lisas também são responsáveis pela vasoconstrição ou dilatação que ocorre em resposta a estímulos fisiológicos ou farmacológicos.

Espessamento da Íntima: Uma Resposta Estereotipada à Lesão Vascular Intimal

Lesão vascular — associada com perda ou disfunção de células endoteliais —estimula o recrutamento e a proliferação de células musculares lisas e a síntese da matriz associada, resultando no espessamento da íntima. O reparo dos vasos lesados é análogo ao mesmo processo de reparo que ocorre em outros tecidos lesados (Cap. 3). As células endoteliais envolvidas no reparo podem migrar de áreas adjacentes não lesadas, para áreas com lesão vascular, ou também podem derivar de precursores circulantes. As células musculares lisas da média ou as células precursoras musculares lisas também migram para a íntima, proliferam e sintetizam matriz extracelular da mesma forma que os fibroblastos preenchem as feridas (Fig. 11-3). A neoíntima resultante é, caracteristicamente, coberta de forma completa por células endoteliais. Essa resposta da neoíntima ocorre em qualquer forma de lesão ou disfunção vascular, independentemente da causa. *Desse modo, o espessamento intimal é a resposta estereotipada da parede do vaso a qualquer agressão.*

FIGURA 11-3 Resposta estereotipada à lesão vascular. Diagrama esquemático do espessamento da íntima, enfatizando a migração e proliferação da célula muscular lisa para íntima, associadas com a síntese da matriz extracelular. As novas células da íntima são exibidas em cores diferentes, ressaltando que elas têm um fenótipo proliferativo, de síntese e não contrátil, distinto das células musculares lisas da média.

As células musculares lisas da neoíntima têm um fenótipo diferente das células musculares lisas da camada média. Especificamente, além de funcionarem primeiramente como células contráteis, as células musculares lisas neoíntimas são móveis, passam por divisões celulares e adquirem novas capacidades biossintéticas. A função das células musculares lisas da neoíntima é regulada por citocinas e fatores de crescimento derivados de plaquetas, células endoteliais e macrófagos, além da trombina e fatores ativados do complemento. Com o tempo e a restauração e/ou normalização da camada endotelial, as células musculares lisas da íntima podem retornar a um estado não proliferativo. Contudo, a resposta reparativa resulta no espessamento intimal que pode obstruir o fluxo vascular.

Conceitos-chave

Resposta de Células das Paredes Vasculares às Lesões

- Todos os vasos são revestidos por endotélio; embora todas as células endoteliais compartilhem certas propriedades homeostáticas, as células endoteliais em leitos vasculares específicos têm características especiais que permitem funções teciduais específicas (p. ex., células endoteliais fenestradas nos glomérulos renais).
- A função das células endoteliais é precisamente regulada nos estados basal e ativado. Vários estímulos fisiológicos e fisiopatológicos induzem a disfunção e a ativação endotelial que mudam o fenótipo celular (p. ex., pró-coagulante *vs.* anticoagulante, pró-inflamatório *vs.* anti-inflamatório e não adesivo *vs.* adesivo).
- Lesão (de quase todos os tipos) nas paredes dos vasos resulta em respostas reparativas estereotipadas que envolvem a proliferação de células musculares lisas, a deposição da matriz extracelular, e a expansão da íntima.
- O recrutamento e ativação das células musculares lisas envolvem sinais provenientes das células (p. ex., células endoteliais, plaquetas e macrófagos), além de mediadores derivados das cascatas da coagulação e do complemento.
- O espessamento acentuado da íntima pode resultar em estenose da luz e obstrução vascular.

Doença Vascular Hipertensiva

As pressões arteriais sistêmica e local nos tecidos precisam ser mantidas dentro de uma faixa estreita para impedir consequências indesejáveis. A baixa pressão arterial *(hipotensão)* resulta em perfusão inadequada dos órgãos e pode levar à disfunção ou à morte tecidual. Inversamente, a pressão sanguínea alta *(hipertensão)* pode causar danos aos órgãos-alvo e é um dos maiores fatores de risco para aterosclerose (ver adiante).

Como a estatura e o peso, a pressão arterial é uma variável distribuída continuamente, e efeitos prejudiciais da pressão arterial elevada aumentam continuamente à medida que a pressão se eleva; não existe um nível limiar rigidamente definido de pressão arterial que identifique pacientes com risco de doenças cardiovasculares. Tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica são importantes na determinação do risco; especificamente, a pressão diastólica sustentada acima de 89 mmHg ou a pressão sistólica sustentada acima de 139 mmHg estão associadas ao aumento do risco da doença aterosclerótica; portanto, são consideradas clinicamente importantes. Com base nesse critério, aproximadamente 29% dos indivíduos na população geral são hipertensos. Contudo, tais limites não avaliam os riscos em todos os pacientes com segurança; por exemplo, quando outro fator de risco está presente, como o diabetes, limites mais baixos são aplicados.

A Tabela 11-1 relaciona as principais causas de hipertensão. Um pequeno número de pacientes (aproximadamente 5%) tem *hipertensão secundária* resultante de uma doença renal ou suprarrenal subjacente (p. ex., aldosteronismo primário, síndrome de Cushing ou feocromocitoma), estenose da artéria renal ou outra causa identificável. *Contudo, aproximadamente 90% a 95% da hipertensão é idiopática, a chamada hipertensão essencial*. Embora as vias moleculares que regulam a pressão arterial normal sejam razoavelmente bem compreendidas, as causas da hipertensão na maioria dos indivíduos ainda é desconhecida. Parece que a hipertensão é uma doença multifatorial, que resulta do acúmulo de efeitos de vários polimorfismos genéticos e a interação de fatores ambientais.

Tabela 11-1

Tipos e Causas de Hipertensão (Sistólica e Diastólica)

Hipertensão Essencial
Responsável por 90% a 95% dos casos
Hipertensão Secundária
Renais
Glomerulonefrite aguda
Doença crônica renal
Doença policística
Estenose da artéria renal
Vasculite renal

Tumores produtores de renina
Endócrinos
Hiperfunção adrenocortical (síndrome de Cushing, aldosteronismo primário, hiperplasia suprarrenal congênita, ingestão de alcaçuz)
Hormônios exógenos (glicocorticoides, estrogênio [incluindo pela gravidez ou por contraceptivos orais], simpaticomiméticos e alimentos contendo tiramina, inibidores de monoamina oxidase)
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipotireoidismo (mixedema)
Hipertiroidismo (tireotoxicose)
Induzido por gravidez
Cardiovasculares
Coarctação da aorta
Poliarterite nodosa
Aumento do volume intravascular
Aumento do débito cardíaco
Rigidez da aorta
Neurológicos
Psicogênico
Aumento da pressão intracraniana
Apneia do sono
Estresse agudo, incluindo cirurgia

A prevalência e a vulnerabilidade para as complicações da hipertensão aumentam com a idade e são maiores entre os afro-americanos. Além do aumento do risco para aterosclerose, a hipertensão pode causar hipertrofia cardíaca e insuficiências cardíacas (*cardiopatia hipertensa*, Cap. 12), demência vascular (Cap. 28), dissecção da aorta (discutida neste capítulo, mais adiante) e insuficiência renal (Cap. 20). Infelizmente, a hipertensão tipicamente se mantém assintomática até uma fase tardia em sua evolução, e mesmo as pressões acentuadamente elevadas podem ficar clinicamente silenciosas por anos. Sem tratamento, aproximadamente metade dos hipertensos morre de doença cardíaca isquêmica (DCI) ou de insuficiência cardíaca congestiva, e um terço morre de acidente vascular cerebral. O tratamento com fármacos que reduzem a pressão arterial diminui dramaticamente a incidência e as taxas de óbitos por todas as complicações relacionadas com a hipertensão.

Uma pequena porcentagem dos hipertensos (aproximadamente 5%) mostra uma pressão arterial com elevação rápida que, se não tratada, levará ao óbito em 1 ano ou 2. Essa forma de hipertensão, chamada de *hipertensão maligna*, caracteriza-se por hipertensão grave (i.e., pressão sistólica acima de 200 mmHg, pressão diastólica acima de 120 mmHg), insuficiência renal, hemorragias e exsudatos na retina com ou sem papiledema. Pode se desenvolver em pessoas previamente normotensas, mas é mais frequentemente superposta a uma hipertensão benigna preexistente.

Esta seção descreve brevemente a homeostase da pressão arterial normal, seguida por uma discussão de mecanismos patogênicos que são a base da hipertensão e uma descrição das alterações patológicas vasculares associadas à hipertensão.

Regulação da Pressão Arterial

A pressão arterial é uma função do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, ambas influenciadas por múltiplos fatores genéticos e ambientais (Fig. 11-4). A integração de vários estímulos garante a perfusão sistêmica adequada, apesar da diferença na demanda regional.

FIGURA 11-4 Regulação da pressão arterial. Varias influências no débito cardíaco (p. ex., volume sanguíneo e contratilidade miocárdica) e resistência periférica (efetores locais, neurais e humorais) impactam a pressão arterial.

- O *débito cardíaco* é uma função do volume sistólico e da frequência cardíaca. O determinante mais importante do volume sistólico é a pressão de enchimento, que é regulada pela homeostase do sódio e seu efeito no volume sanguíneo. A frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica (um segundo fator que afeta o volume sistólico) são controladas pelos sistemas α- e β-adrenérgicos, que também tem efeitos importantes no tônus vascular.
- A *resistência periférica* é regulada predominantemente no nível de arteríolas por estímulos neurais e hormonais. O tônus vascular reflete o equilíbrio entre vasoconstritores (incluindo angiotensina II, catecolaminas e endotelina) e vasodilatadores (incluindo cininas, prostaglandinas e óxido nítrico). Os vasos de resistência também exibem *autorregulação*, por meio da qual o aumento do fluxo sanguíneo induz vasoconstrição para proteger o tecido da hiperperfusão. Por último, a pressão arterial é ajustada pelo pH tecidual e pela hipoxia para acomodar as demandas metabólicas locais.

Os fatores liberados pelos rins, suprarrenais e miocárdio interagem para modificar o tônus vascular e para regular o volume sanguíneo através do ajuste do equilíbrio de sódio (Fig. 11-5). Os rins filtram 170 L de plasma, contendo 23 mols de sal diariamente. Desse modo, com uma dieta diária típica contendo 100 mEq de sódio, 99,5% do sal filtrado deve ser reabsorvido para manter os níveis totais de sódio do corpo. Aproximadamente 98% do sódio filtrado é reabsorvido pelos transportadores de sódio constitutivamente ativos. A pequena quantidade de sódio remanescente está sujeita a reabsorção pelo canal epitelial de sódio (ENaC), que é regulado de forma precisa pelo sistema renina-angiotensina; é esta via que determina o equilíbrio de sódio.

FIGURA 11-5 Inter-relação da renina, angiotensina, aldosterona e peptídio natriurético atrial ao manter a homeostase da pressão arterial.

Os rins e o coração contêm células que sentem alterações no volume ou pressão arterial. Como resposta, essas células liberam efetores circulatórios que agem em conjunto para manter a pressão arterial normal. Os rins influenciam a resistência periférica e a excreção/retenção de sódio primariamente através do sistema renina-angiotensina.

- A *renina* é uma enzima proteolítica produzida pelas células justaglomerulares renais, células mioepiteliais que envolvem as arteríolas aferentes glomerulares. A renina é liberada como resposta à baixa pressão arterial em arteríolas aferentes, a níveis elevados de catecolaminas da circulação ou a baixos níveis de sódio nos túbulos contorcidos renais. Estes últimos ocorrem quando a *taxa de filtração glomerular* cai (p. ex., baixo débito cardíaco), levando ao aumento da reabsorção de sódio pelos túbulos proximais.
- A renina cliva o *angiotensinogênio plasmático* em *angiotensina I*, que por sua vez é convertida em *angiotensina II* pela enzima conversora de angiotensina (ECA), produzida pelo endotélio vascular. A angiotensina II aumenta a pressão arterial por (1) induzir a contração vascular, (2) estimular a secreção de aldosterona pela glândula suprarrenal, e (3) aumentar a reabsorção tubular de sódio. A *aldosterona* da *suprarrenal* eleva a pressão arterial aumentando a reabsorção de sódio (e também de água) nos túbulos contorcidos distais, resultando no aumento do volume sanguíneo.
- O rim também produz várias substâncias relaxantes vasculares (incluindo as prostaglandinas e o NO), que presumivelmente contrabalançam os efeitos vasopressores da angiotensina.

Peptídios natriuréticos miocárdicos são liberados do miocárdio atrial e ventricular em resposta à expansão do volume; isto inibe a reabsorção de sódio nos túbulos renais distais, resultando na excreção do sódio e diurese. Eles também produzem vasodilatação sistêmica.

Conceitos-chave

Regulação da Pressão Arterial

- A pressão arterial é determinada pela resistência vascular e débito cardíaco.
- A resistência vascular é regulada ao nível de arteríolas, influenciada por estímulos neurais e hormonais.
- O débito cardíaco é determinado pela frequência cardíaca e pelo volume sistólico, que é influenciado significativamente pelo volume sanguíneo. O volume de sangue, por sua vez, é regulado, principalmente, pela excreção ou reabsorção renal de sódio.
- A renina, um dos principais reguladores de pressão arterial, é secretada pelos rins em resposta à queda da pressão arterial nas arteríolas aferentes. Por sua vez, a renina cliva angiotensinogênio em angiotensina I; o catabolismo periférico subsequente produz angiotensina II, reguladora da pressão arterial por aumentar não só o tônus das células musculares lisas vasculares, como também a secreção de aldosterona pela suprarrenal, dessa forma, elevando a reabsorção renal de sódio.

Patogenia da Hipertensão

A hipertensão é uma doença com múltiplos componentes genéticos e ambientais. Como já dito, **a grande maioria (90% a 95%) da hipertensão é idiopática**. Mesmo sem conhecer as lesões específicas, é razoável supor que múltiplas pequenas alterações na homeostase do sódio renal e/ou no tônus ou estrutura das paredes vasculares agem em combinação, causando a hipertensão essencial (Fig. 11-5). A maioria das outras causas está inclusa na rubrica geral das doenças renais, incluindo a hipertensão renovascular (devido à oclusão da artéria renal). A hipertensão raramente tem como causa básica um distúrbio endócrino.

Patogenia da Hipertensão Secundária

Em muitas formas secundárias de hipertensão, os mecanismos básicos são razoavelmente bem compreendidos.

- Na *hipertensão renovascular*, a estenose da artéria renal causa diminuição do fluxo glomerular e da pressão na arteríola aferente. Isso induz a secreção de renina, que, como discutido, aumenta o tônus vascular e o volume sanguíneo através da via angiotensina-aldosterona (Fig. 11-5).
  - Os *distúrbios monogenéticos* causam formas graves, porém raras, de hipertensão.
  - *Defeitos genéticos afetando enzimas envolvidas no metabolismo da aldosterona (p. ex., aldosterona sintase, 11β-hidroxilase, 17α-hidroxilase)*. Eles levam a um aumento na secreção de aldosterona, aumento da reabsorção de sal e água, expansão do volume plasmático e, finalmente, hipertensão. O *hiperaldosteronismo primário* é uma das causas mais comuns de hipertensão secundária (Cap. 24).
  - *Mutações afetando proteínas que influenciam a reabsorção de sódio*. Por exemplo, a forma moderadamente grave de hipertensão sensível ao sal, chamada *síndrome de Liddle*, é causada por mutações tipo "ganho de função" numa proteína do canal epitelial de Na^+ que aumenta a reabsorção tubular distal de sódio induzida pela aldosterona.

Mecanismos da Hipertensão Essencial

- Os *fatores genéticos* influenciam a regulação da pressão arterial, conforme apresentado pelas comparações entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos, e crianças com relações genéticas *vs*. crianças adotadas. Além disso, como comentado, vários distúrbios monogenéticos causam formas relativamente raras de hipertensão (e hipotensão), alterando a reabsorção final de sódio no rim. Suspeita-se também (sem comprovação) que as variações na pressão arterial possam resultar de efeitos cumulativos dos polimorfismos em vários genes que afetam a pressão arterial; por exemplo, variantes sequenciais nos genes receptores de angiotensinogênio e angiotensina foram associadas com a hipertensão em alguns estudos.
- A *redução da excreção de sódio* na presença de pressão arterial normal pode ser um evento-chave iniciante na hipertensão essencial e, na verdade, uma via final comum para a patogenia da hipertensão. A diminuição da excreção de sódio pode levar sequencialmente a um aumento no volume de líquido, aumento do débito cardíaco e à vasoconstrição periférica, elevando assim a pressão arterial. Na pressão arterial mais alta, é excretado sódio adicional suficiente pelos rins para igualar o consumo e impedir maior retenção hídrica. Desse modo, um novo estado de equilíbrio de sódio seria atingido ("reajuste da natriurese de pressão"), porém à custa de um aumento da pressão arterial.
- *Influências vasoconstritoras*, como fatores que induzem vasoconstrição ou estímulos que causam alterações

estruturais na parede do vaso, podem levar a um aumento da resistência periférica e também podem desempenhar um papel na hipertensão primária.

- *Fatores ambientais*, como estresse, obesidade, tabagismo, inatividade física e alto consumo de sal, estão implicados na hipertensão. Na verdade, é particularmente impressionante a ligação do nível de consumo de sódio na dieta com a prevalência de hipertensão em diferentes populações.

Patologia Vascular na Hipertensão

A hipertensão não apenas acelera a aterogênese (ver adiante), mas também causa alterações degenerativas nas paredes das grandes e médias artérias, o que pode levar à dissecção da aorta e à hemorragia cerebrovascular. A hipertensão também está associada com duas formas de doenças em pequenos vasos: arteriolosclerose hialina e arteriolosclerose hiperplásica (Fig. 11-6).

FIGURA 11-6 Patologia vascular na hipertensão. **A,** Arteriolosclerose hialina. A parede arteriolar fica mais espessa com o aumento do depósito de proteínas (hialinizada), e a luz é notoriamente diminuída. **B,** Arteriolosclerose hiperplásica ("casca de cebola") causando a obliteração da luz (coloração pelo ácido periódico de Schiff [PAS]). (Cortesia de Helmut Rennke, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Morfologia

Arteriolosclerose hialina

As arteríolas mostram espessamento hialino homogêneo e róseo com estreitamento da luz associado (Fig. 11-6*A*). Essas alterações refletem o extravasamento de proteínas plasmáticas através das células endoteliais lesadas e o aumento da síntese da matriz pelas células musculares lisas em resposta ao estresse hemodinâmico crônico da hipertensão. Embora os vasos de pacientes mais velhos (geralmente normo ou hipertensos) também frequentemente mostrem arteriosclerose hialina, esta é mais generalizada e mais intensa nos pacientes com hipertensão. As mesmas lesões também são uma característica comum da microangiopatia diabética; neste caso, a etiologia de base é a disfunção de células endoteliais induzida pela hiperglicemia (Cap. 24). Na **nefrosclerose** causada por hipertensão crônica, o estreitamento vascular pela arteriosclerose hialina causa comprometimento difuso da irrigação renal e cicatrizes glomerulares (Cap. 20).

Arteriolosclerose hiperplásica

Esta lesão ocorre na hipertensão grave; os vasos exibem o espessamento **laminar** e concêntrico **("lesões em casca de cebola")** das paredes e estreitamento da luz (Fig. 11-6*B*). As laminações consistem em células musculares lisas com membranas basais espessadas e reduplicadas; na hipertensão maligna, elas são acompanhadas por depósitos fibrinoides e necrose da parede dos vasos **(arteriolite necrosante)**,

particularmente no rim (Cap. 20).

Conceitos-chave

Hipertensão

- A hipertensão é uma doença comum, que afeta aproximadamente 30% dos adultos nos Estados Unidos. É um fator de alto risco para aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.
- A hipertensão essencial representa entre 90% e 95% dos casos, e é uma disfunção complexa e multifatorial, que envolve fatores ambientais e polimorfismos genéticos que influenciam a reabsorção de sódio e o sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- A hipertensão é causada ocasionalmente por um distúrbio de gene único, ou decorrente de doenças renais, suprarrenais ou de outros órgãos endócrinos.
- A hipertensão continuada exige a participação do rim, que normalmente responde à hipertensão eliminando sal e água. Na hipertensão estabelecida, o aumento do volume sanguíneo e o aumento da resistência periférica contribuem para o aumento da pressão arterial.
- Histologicamente, a hipertensão está associada com o espessamento das paredes arteriais, causado pelos depósitos hialinos e, em muitos casos, pela proliferação de células musculares lisas e a reduplicação de membranas basais.

Arteriosclerose

Arteriosclerose literalmente significa "endurecimento das artérias"; é um termo genérico para o espessamento da parede arterial e perda de sua elasticidade. Há três padrões gerais, com diferentes consequências clínicas e patológicas:

- *Arteriolosclerose* afeta pequenas artérias e arteríolas e pode causar lesão isquêmica distal. As duas variantes anatômicas, hialina e hiperplásica, foram discutidas anteriormente em relação à hipertensão.
- A *esclerose média de Mönckeberg* é caracterizada pela calcificação das paredes das artérias musculares, que envolvem tipicamente a membrana elástica interna. Indivíduos com mais de 50 anos são mais comumente afetados. As calcificações não invadem a luz do vaso e geralmente não são clinicamente significativas.
- A *aterosclerose*, das palavras de raiz grega "mingau" e "endurecimento", é o padrão mais frequente e clinicamente importante que será discutido aqui.

Aterosclerose

A aterosclerose é a base da patogenia das doenças vasculares periféricas, cerebral e coronariana, causando mais morbidade e mortalidade (aproximadamente metade dos óbitos) no mundo ocidental que qualquer outra doença. Visto que a doença coronariana é uma importante manifestação da aterosclerose, os dados epidemiológicos relacionados com a mortalidade por aterosclerose tipicamente refletem os óbitos causados pela doença cardíaca isquêmica (Cap. 12); na verdade, o infarto do miocárdio é responsável por quase um quarto de todos os óbitos nos Estados Unidos. Morbidade e mortalidade significativas também são causadas por doença aterosclerótica da aorta, das carótidas e por acidente vascular cerebral.

A probabilidade de desenvolver a aterosclerose é determinada pela combinação de fatores de riscos adquiridos (p. ex., níveis de colesterol, tabagismo, hipertensão) e hereditários (p. ex., mutações dos genes receptores do LDL). Agindo em conjunto, eles causam lesões da íntima chamadas *ateromas* (também chamadas de *placas ateromatosas ou ateroscleróticas*) que fazem protrusão na luz dos vasos. Uma placa ateromatosa consiste em uma lesão elevada com centro mole e grumoso de lipídios (principalmente colesterol e ésteres do colesterol), coberta por uma capa fibrosa (Fig. 11-7). Além da obstrução mecânica do fluxo sanguíneo, as placas ateroscleróticas podem se romper, levando à catastrófica trombose vascular obstrutiva. As placas ateroscleróticas também podem aumentar a distância de difusão da luz para a média, levando a lesões isquêmicas e ao enfraquecimento das paredes dos vasos, alterações que podem resultar na formação de aneurismas.

FIGURA 11-7 Estrutura básica de uma placa aterosclerótica. Perceba que a aterosclerose é um processo basicamente da íntima.

Epidemiologia

Embora as doenças cardíacas isquêmicas associadas à aterosclerose sejam abundantes entre as nações mais desenvolvidas, a combinação da redução dos fatores de risco e melhoria das terapias contribuiu para melhorar a taxa de mortalidade associada à doença. Ao mesmo tempo, a redução da mortalidade por doenças infecciosas e a adoção do estilo de vida ocidental aumentaram a prevalência de doenças cardíacas isquêmicas nas nações em desenvolvimento. A consequência disso são as taxas de mortalidade por doença coronariana nos Estados Unidos, que agora ficam atrás da taxa de mortalidade da maior parte da África, Índia e sudeste asiático. Os países da antiga União Soviética possuem uma caraterística duvidosa por terem as maiores taxas de mortalidade associadas a doenças cardíacas isquêmicas, três a cinco vezes maiores que nos Estados Unidos e sete a 12 vezes maiores que no Japão.

A prevalência e a gravidade da aterosclerose e das doenças cardíacas isquêmicas entre indivíduos e grupos estão relacionadas com o número de fatores de risco. Alguns desses fatores são constitucionais (e, portanto, menos controláveis), mas outros são adquiridos ou estão relacionados a alguns comportamentos específicos e são potencialmente reduzidos com intervenções (Tabela 11-2). Os fatores de risco foram identificados através de várias análises prospectivas (p. ex., o Estudo Cardíaco de Framingham). *Esses fatores de risco têm efeitos multiplicativos*. Portanto, dois fatores aumentam o risco em aproximadamente quatro vezes, e três (p. ex., hiperlipidemia, hipertensão e tabagismo), aumentam o risco em sete vezes (Fig. 11-8).

Tabela 11-2

Principais Fatores de Risco de Aterosclerose

Não Modificáveis (Constitucionais)
Anormalidades genéticas
Histórico familiar
Idade avançada
Gênero masculino
Modificáveis
Hiperlipidemia
Hipertensão
Tabagismo
Diabetes
Inflamação

Taxa estimada em 10 anos (%)

Homens

Mulheres

Mulheres	5,5	9,2	11,3	17	27,7	36,8	56,4
Homens	8,7	13,7	16,5	23,4	28,8	38	57,5
PA sistólica	120	160	160	160	160	160	160
Colesterol	220	220	260	260	260	260	260
HDL-C	50	50	50	35	35	35	35
Diabetes	–	–	–	–	+	+	+
Cigarros	–	–	–	–	–	+	+
HVE por ECG	–	–	–	–	–	–	+

FIGURA 11-8 Estimativa de risco em 10 anos de doenças coronarianas em homens e mulheres com 55 anos de idade em função dos fatores de risco estabelecidos (hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes). ECG, eletrocardiograma; HDL-C, colesterol da lipoproteína de alta densidade; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; PA, pressão arterial. (De O'Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: Lessons from observational studies. J Hypertension 16 (Suppl. 6):3, 1998.)

Fatores de Risco Constitucionais

- *Genética*. A história familiar é o fator de risco independente mais importante para aterosclerose. Alguns distúrbios mendelianos são fortemente associados com a aterosclerose (p. ex., hipercolesterolemia familiar, Cap. 5), porém eles compreendem uma pequena porcentagem de casos. A pré--disposição familiar bem estabelecida para aterosclerose e doenças cardíacas isquêmicas é, geralmente, poligênica, e é relacionada a grupamentos familiares de outros fatores de risco também estabelecidos, como a hipertensão ou diabetes, ou a variantes hereditárias, que influenciam outros processos fisiopatológicos, como as inflamações.
- A *idade* é uma influência dominante. Embora o desenvolvimento da placa aterosclerótica seja um processo tipicamente progressivo, geralmente ele não se manifesta clinicamente até que as lesões alcancem o limite da meia idade ou uma idade mais avançada (ver adiante). Portanto, entre as idades de 40 e 60 anos, a incidência de infarto do miocárdio aumenta cinco vezes. As taxas de óbitos por doença cardíaca isquêmica se elevam a cada década até a idade avançada.
- *Gênero*. Considerando que os outros fatores de risco são iguais, as mulheres em pré-menopausa são relativamente protegidas contra aterosclerose e suas consequências, em comparação aos homens de idade correspondente. Desse modo, o infarto do miocárdio e outras complicações da aterosclerose são incomuns nas mulheres em pré-menopausa, a menos que elas tenham pré-disposição para diabetes, hiperlipidemia ou hipertensão grave. Depois da menopausa, contudo, a incidência de doenças relacionadas com a aterosclerose em mulheres aumenta e, em idades mais altas, realmente excede a dos homens. Embora uma influência favorável de estrogênio tenha sido proposta como explicação desse fato por muito tempo, ensaios clínicos de reposição de estrogênio não mostraram proteção contra as doenças vasculares; na verdade, em alguns estudos, a reposição de estrogênio pós-menopausa *aumentou* o risco cardiovascular. O efeito ateroprotetor do estrogênio pode estar relacionado com a idade em que a terapia é iniciada; em mulheres mais jovens na pós-menopausa, a aterosclerose coronariana diminui com a terapia de estrogênio, enquanto mulheres mais idosas aparentemente não apresentam benefícios.

Principais Fatores de Risco Modificáveis

- *Hiperlipidemia* **(mais especificamente hipercolesterolemia) é um dos principais fatores de risco da aterosclerose; mesmo na ausência de outros fatores de risco, a hipercolesterolemia é suficiente para iniciar o desenvolvimento de uma lesão**. O principal componente do colesterol sérico associado com um fator de risco é a lipoproteína de baixa densidade do colesterol (LDL) ("colesterol ruim"). LDL é o complexo que entrega colesterol nos tecidos periféricos; ao contrário, a lipoproteína de alta densidade (HDL) é um complexo que mobiliza o colesterol da periferia (incluindo ateromas) e o transporta até o fígado, para excreção biliar. Consequentemente, níveis mais altos de HDL ("colesterol bom") se correlacionam com redução do risco.

  É compreensível que condutas alimentares e farmacológicas que reduzam o LDL ou o colesterol sérico total no soro ou elevem o HDL sejam de considerável interesse. O alto consumo de colesterol e gorduras saturadas na dieta (presentes nas gemas de ovo, gorduras animais e manteiga, por exemplo) eleva os níveis plasmáticos de colesterol. Inversamente, as dietas pobres em colesterol e/ou altas em gorduras poli-insaturadas reduzem os níveis plasmáticos de colesterol. Os ácidos graxos ômega-3 (abundantes nos óleos de peixes) são benéficos, enquanto as gorduras insaturadas (trans), produzidas pela hidrogenação artificial de óleos poli-insaturados (usados em itens de panificação e na margarina), afetam negativamente os perfis de colesterol. Exercícios e o consumo moderado de álcool aumentam os níveis de HDL, enquanto a obesidade e o tabagismo diminuem. As *estatinas* são uma classe de fármacos que diminuem a circulação dos níveis de colesterol inibindo a coenzima hidroximetilglutaril redutase A (HMG CoA), a enzima limitadora na biossíntese do colesterol hepático (Cap. 5). Nas últimas 2 décadas, as estatinas foram amplamente usadas para baixar os níveis de colesterol sérico, possivelmente uma das histórias de sucesso mais significativas da pesquisa translacional.

  - A *hipertensão* (veja anteriormente) é mais um fator de risco importante para aterosclerose; os níveis sistólico e diastólico são importantes. Por si só, a hipertensão pode aumentar o risco de doença cardíaca isquêmica em aproximadamente 60%, em comparação com a população normotensa (Fig. 11-8). A hipertensão crônica é a causa mais comum de hipertrofia ventricular esquerda, que também é um fator de risco cardiovascular.
  - O *tabagismo* é um fator de risco bem estabelecido em homens, provavelmente responsável também pelo aumento da incidência e da intensidade da aterosclerose nas mulheres. O tabagismo prolongado (anos) de um maço de cigarros ou mais por dia duplica a taxa de mortes por doença cardíaca isquêmica. O abandono do tabagismo reduz substancialmente o risco.
  - O *diabetes melito* induz hipercolesterolemia (Cap. 24) e aumenta acentuadamente o fator de risco para aterosclerose. Os outros fatores permanecendo iguais, a incidência de infarto do miocárdio é duas vezes mais alta em pacientes diabéticos do que em não diabéticos. Há, também, aumento do risco de acidentes vasculares cerebrais e um aumento de 100 vezes do risco de gangrena induzida pela aterosclerose nas extremidades inferiores.

Fatores de Risco Adicionais

Até 20% de todos os eventos cardiovasculares ocorrem na ausência de fatores de risco evidentes (p. ex., hipertensão, hiperlipidemia, tabagismo ou diabetes). Na verdade, mais de 75% dos eventos cardiovasculares em mulheres anteriormente saudáveis ocorreram com níveis de colesterol LDL abaixo de 160 mg/dL (níveis geralmente considerados como de baixo risco). Claramente, outros fatores também contribuíram com o risco; entre os suspeitos ou comprovados, estão os seguintes:

- *Inflamação*. A inflamação está presente durante todos os estágios da aterogênese e está intimamente relacionada com formação da placa aterosclerótica e sua ruptura (veja adiante). Com o grande reconhecimento de que a inflamação desempenha um papel causal significativo na doença cardíaca isquêmica, a avaliação da inflamação sistêmica tem se tornado importante na estratificação do risco global. Embora alguns marcadores circulatórios da inflamação se correlacionem com o risco de doença cardíaca isquêmica, a *proteína C-reativa (PCR)* surgiu como um dos mais simples mensuráveis e um dos mais sensíveis.

  A PCR é um reagente de fase aguda sintetizado primariamente pelo fígado. Sua expressão foi aumentada por vários mediadores inflamatórios, em particular a IL-6. Ela aumenta a reposta imune inata ligando-se a bactérias e ativando a cascata de complementos clássica. Há controvérsias sobre a PCR ter realmente algum papel causal na aterosclerose. Contudo, está bem estabelecido que a PCR plasmática é um marcador de risco forte e independente para infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, doença arterial periférica e morte súbita cardíaca, mesmo entre indivíduos aparentemente saudáveis (Fig. 11-9). Consequentemente, os níveis de PCR foram incorporados nos algoritmos de estratificação do risco. A PCR também é um marcador útil para avaliar os efeitos das medidas de redução de risco, como abandono do tabagismo, perda de peso, exercício e estatinas; cada um destes reduz os níveis da PCR.

FIGURA 11-9 Proteína C-reativa (PCR) como preditor de riscos cardiovasculares. O risco relativo (eixo y) se refere ao risco de eventos cardiovasculares (p. ex., infarto do miocárdio). O eixo x é o risco em 10 anos de um evento cardiovascular derivado dos fatores de risco estabelecidos identificados no Estudo do Coração de Framingham. Em cada grupo de risco, os valores da PCR estratificam ainda mais os pacientes. *(Dados do Ridker PM, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.* N Engl J Med *347:1557, 2002.)*

- *Hiper-homocistinemia*. Os níveis de homocisteína sérica se correlacionam com a aterosclerose coronariana, doença vascular periférica, acidentes vasculares cerebrais e trombose venosa. A *homocistinúria*, causada por raros erros inatos do metabolismo, resulta em elevação da homocisteína circulante (>100 μmol/L) e está associada a doença vascular prematura. Embora baixos níveis de folato e vitaminas B_{12} possam aumentar a homocisteína, a ingestão suplementar de vitaminas não afeta a incidência de doenças cardiovasculares.
- *Síndrome metabólica*. Associada com a obesidade central (Cap. 9), esta entidade é caracterizada pela resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia (LDL mais alto e HDL mais baixo), hipercoagulabilidade e estado pró-inflamatório. A dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão são fatores de risco cardíaco, enquanto os estados de hipercoagulabilidade sistêmica e pró-inflamatório podem contribuir com a disfunção endotelial e/ou trombose.
- A *lipoproteína [Lp(a)]* é uma forma alterada de LDL que contém a porção apolipoproteína B-100 do LDL ligada à apolipoproteína A (apo A). Os níveis de lipoproteína Lp(a) se associam a risco de doenças coronariana e cerebrovascular, independentemente dos níveis de colesterol total ou LDL.
- *Fatores que afetam a hemostasia*. Vários marcadores da função hemostática e/ou fibrinolítica (p. ex., inibidor do ativador do plasminogênio 1 elevado) são preditores de risco em potencial para importantes manifestações da aterosclerose, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Fatores derivados das plaquetas, além da trombina, através de ambos efeitos, pró-coagulantes e pró-inflamatórios, são amplamente reconhecidos como grandes contribuintes das doenças vasculares.
- *Outros fatores*. Fatores associados a um risco menos pronunciado e/ou difícil de quantificar incluem falta de exercício; estilo de vida estressante e competitivo (personalidade "tipo A"); e obesidade (esta última também é complicada pela hipertensão, diabetes, hipertrigliceridemia e diminuição do HDL).

Patogenia da Aterosclerose

A importância clínica da aterosclerose tem estimulado enorme interesse em compreender os mecanismos que estão por trás de sua evolução e complicações. A visão contemporânea da aterogênese integra os fatores de risco discutidos anteriormente e é chamada de hipótese de "resposta à lesão". **Este modelo vê a aterosclerose como**

uma resposta crônica inflamatória e reparativa da parede arterial à lesão endotelial. A progressão da lesão ocorre pela interação entre lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monócitos e linfócitos T, com células endoteliais e células musculares lisas da parede arterial (Fig. 11-10). De acordo com este esquema, a aterosclerose progride da seguinte maneira:

FIGURA 11-10 Evolução das alterações das paredes arteriais na hipótese da resposta à injúria. *1*, Normal. *2*, Lesão endotelial com adesão de monócitos e plaquetas. *3*, Migração de células musculares lisas e monócitos na íntima, com ativação macrofágica. *4*, Captação de lipídios modificados por macrófagos e células musculares lisas com posterior ativação e recrutamento de células T. *5*, Proliferação das células musculares lisas da íntima com produção de matriz extracelular, formando uma placa bem desenvolvida.

- *Lesão e disfunção endoteliais*, causando (entre outras coisas) aumento da permeabilidade vascular, adesão de leucócitos e trombose.
- *Acúmulo de lipoproteínas* (principalmente LDL e suas formas oxidadas) na parede do vaso.
- *Adesão de monócitos ao endotélio*, seguida por migração para a íntima e transformação em macrófagos e *células espumosas*.
- *Adesão plaquetária*.
- *Fatores liberados* por plaquetas, macrófagos e células da parede vascular ativados, induzindo *recrutamento de células musculares lisas*, seja da média ou de precursores circulantes.
- *Proliferação de células musculares lisas*, *produção da matriz extracelular* e *recrutamento das células T*.
- *Acúmulo de lipídios* extracelulares e dentro das células (macrófagos e células musculares lisas).

Lesão Endotelial

A lesão de células endoteliais é o pilar da hipótese da resposta à lesão. A perda endotelial por *qualquer* tipo de lesão — induzida experimentalmente por desnudamento mecânico, forças hemodinâmicas, deposição de imunocomplexos, irradiação ou substâncias químicas — resulta em espessamento da íntima. No entanto, *as lesões humanas iniciais são encontradas em locais de endotélio morfologicamente intacto*. Desse modo, a *disfunção endotelial* sem denudação é a base da maior parte dos casos de aterosclerose humana; nessa situação, células endoteliais intactas, porém disfuncionais, mostram aumento da permeabilidade endotelial, aumento da adesão de leucócitos e expressão genética alterada.

Não são inteiramente compreendidos as vias e os fatores específicos que contribuem para a disfunção de células endoteliais no início da aterosclerose: os principais envolvidos são as toxinas do cigarro, homocisteína e até agentes infecciosos de acordo com alguns (culpa dos bichos!). As citocinas inflamatórias (p. ex., fator de necrose tumoral [TNF]) também podem estimular a expressão de genes endoteliais pró-aterogênicos. No entanto, **as duas causas mais importantes de disfunção endotelial são os desequilíbrios hemodinâmicos e a hipercolesterolemia**.

Desequilíbrios Hemodinâmicos

A importância da turbulência hemodinâmica na aterogênese é ilustrada pela observação de que as placas tendem a se formar nos óstios de saída dos vasos, pontos de ramificação e por toda a parede posterior da aorta abdominal, onde existem padrões de fluxo desordenados. Estudos *in vitro* mostraram que o fluxo laminar não turbulento leva à expressão de genes endoteliais, cujos produtos (p. ex., a antioxidante superóxido dismutase) realmente *protege* contra aterosclerose. Tais genes "ateroprotetores" poderiam explicar a localização não aleatória das lesões iniciais ateroscleróticas.

Lipídios

Os lipídios são transportados na corrente sanguínea ligados a apoproteínas específicas (formando complexos de lipoproteínas). *Dislipoproteinemias* são anormalidades da lipoproteína que podem estar presentes na população geral (e, na verdade, são encontradas em muitos sobreviventes de infarto do miocárdio) e incluem (1) o aumento dos níveis de colesterol LDL, (2) a diminuição dos níveis de colesterol HDL, e (3) o aumento anormal da lipoproteína (a). Isto pode ser o resultado de mutações que levam a defeitos em apoproteínas ou receptores de lipoproteínas, ou se origina de outros distúrbios subjacentes que afetam os níveis de lipídio na circulação, como a síndrome nefrótica, alcoolismo, hipotireoidismo ou diabetes melito. Todas essas anormalidades estão associadas a um aumento do risco de aterosclerose.

As evidências que implicam a hipercolesterolemia na aterogênese incluem:

- Os lipídios predominantes nas placas ateromatosas são o colesterol e os ésteres do colesterol.
- Os defeitos genéticos na captação e metabolismo das lipoproteínas que causam hiperlipoproteinemia se associam à aterosclerose acelerada. Por exemplo, a hipercolesterolemia familiar causada por defeitos dos receptores de LDL e captação hepática inadequada de LDL (Cap. 5) pode precipitar o infarto do miocárdio antes dos 20 anos de idade. De modo semelhante, ocorre aterosclerose acelerada em modelos animais geneticamente modificados com deficiência de apolipoproteínas ou de receptores de LDL.
- Outros distúrbios genéticos ou adquiridos (p. ex., diabetes melito, hipotireoidismo) que causam

hipercolesterolemia levam à aterosclerose precoce.
- Análises epidemiológicas demonstram uma correlação significativa entre a intensidade da aterosclerose e os níveis de colesterol total ou de LDL no plasma.
- A redução do colesterol sérico por dieta ou medicamentos torna mais lenta a taxa de progressão da aterosclerose, causa regressão de algumas placas e reduz o risco de eventos cardiovasculares.

Os mecanismos pelos quais a hiperlipidemia contribui para a aterogênese são os seguintes:
- Hiperlipidemia crônica, particularmente hipercolesterolemia, pode comprometer diretamente a função das células endoteliais por aumento da produção de espécies reativas de oxigênio local; além de causar lesões na membrana e na mitocôndria, os radicais livres do oxigênio aceleram o declínio do óxido nítrico, reduzindo sua atividade vasodilatadora.
- Com hiperlipidemia crônica, as lipoproteínas se acumulam dentro da íntima, onde elas podem se agregar ou ser oxidadas por radicais livres produzidos por células inflamatórias. Esta LDL modificada é acumulada por macrófagos através de vários receptores *scavengers* ou depuradores (diferentes do receptor LDL). Como as lipoproteínas modificadas não podem ser completamente degradadas, a ingestão crônica leva à formação de macrófagos cheios de lipídios, chamados de *células espumosas*; as células musculares lisas podem se transformar de forma similar em células espumosas pela ingestão de lipídios modificados através das proteínas relacionadas a receptores LDL. As lipoproteínas modificadas não só são tóxicas para as células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos, como também sua ligação e captação estimulam ainda a liberação de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, criando círculos viciosos de recrutamento e ativação de monócitos.

Inflamação

A inflamação crônica contribui com o início e progressão das lesões ateroscleróticas. Acredita-se que a inflamação seja desencadeada pelo acúmulo de cristais de colesterol e ácidos graxos livres em macrófagos e outras células. Essas células percebem a presença de materiais anormais através de receptores citosólicos imunológicos inatos, que são componentes do inflamassomo (Cap. 6). A ativação do inflamassomo resultante leva à produção da citocina pró-inflamatória IL-1, que serve para recrutar leucócitos, incluindo monócitos. Linfócitos T também são ativados, mas não se sabe o que as células T reconhecem e como essas substâncias são identificadas como “invasores” estranhos. O resultado final da ativação dos macrófagos e das células T é a produção local de citocinas e quimiocinas que recrutam e ativam mais células inflamatórias. Os macrófagos ativados produzem espécies reativas de oxigênio que aumentam a oxidação da LDL e elaboram fatores de crescimento que estimulam a proliferação de células musculares lisas. As células T ativadas nas lesões da íntima em crescimento elaboram citocinas inflamatórias, por exemplo, o interferon-γ, que pode, por sua vez, estimular os macrófagos, bem como as células endoteliais e as células musculares lisas. Esses leucócitos e as células da parede vascular liberam fatores de crescimento que promovem a proliferação de células musculares lisas e a síntese de proteínas da matriz extracelular. Portanto, muitas lesões da aterosclerose são atribuídas a reações a inflamações crônicas nas paredes dos vasos.

Infecção

Embora tenham sido apresentadas evidências circunstanciais ligando a aterosclerose ao herpesvírus, citomegalovírus e *Chlamydophila pneumoniae*, não há um papel causal estabelecido para a infecção.

Proliferação Muscular Lisa e Síntese de Matriz

A proliferação de células musculares lisas na íntima e a deposição de matriz extracelular convertem a estria gordurosa em ateroma maduro e contribuem para o crescimento progressivo das lesões ateroscleróticas (Fig. 11-10). As células musculares lisas da íntima têm um fenótipo proliferativo e de síntese diferente das células musculares lisas da camada média subjacente. Vários fatores de crescimento estão implicados na proliferação de células musculares lisas, incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF [do inglês, *platelet-derived growth factor*], liberado por plaquetas aderentes ao local, bem como macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas), fator de crescimento do fibroblasto e fator transformante do crescimento-α (Cap. 1). Esses fatores também estimulam as células musculares lisas a sintetizarem a matriz extracelular (principalmente colágeno), que estabiliza as placas ateroscleróticas. Em contraste, as células inflamatórias ativadas em ateromas

podem aumentar a degradação de componentes de matriz extracelular, resultando em placas instáveis (ver adiante).

Visão Geral

A Figura 11-11 resume as principais vias da patogenia da aterosclerose, enfatizando a natureza multifatorial da doença. Esse esquema destaca o conceito de aterosclerose como resposta inflamatória crônica — e finalmente uma tentativa de reparo vascular — produzida por várias agressões, incluindo lesão de células endoteliais, acúmulo e oxidação de lipídios e inflamação. Os ateromas são lesões dinâmicas que consistem em células endoteliais disfuncionais, células musculares lisas proliferadas, além de linfócitos e macrófagos misturados. Todos os quatro tipos de células são capazes de liberar mediadores que podem influenciar a aterogênese. Dessa forma, em estágios iniciais, as placas na íntima são constituídas por pequenos agregados de células musculares lisas, macrófagos e células espumosas; a morte dessas células libera lipídios e restos necróticos. Com a progressão, o ateroma é modificado pela matriz extracelular sintetizada pelas células musculares lisas; o tecido conjuntivo é particularmente proeminente na íntima, formando uma capa fibrosa, embora as lesões possam, caracteristicamente, possuir um núcleo de células espumosas e resíduos gordurosos que podem se calcificar. A placa na íntima pode invadir progressivamente a luz vascular, ou pode comprimir a camada média subjacente, levando à sua degeneração; por sua vez, isso pode expor fatores trombogênicos, como o fator tecidual, resultando na formação de trombos e oclusão vascular aguda.

FIGURA 11-11 Sequência de interações celulares na aterosclerose. Hiperlipidemia, hiperglicemia, hipertensão e outras influências causam a disfunção endotelial. Isto resulta na adesão plaquetária e recrutamento de monócitos circulatórios e células T, com subsequente liberação de citocinas e fatores de crescimento pelas células inflamatórias, acarretando a migração e proliferação das células musculares lisas, além da subsequente ativação de macrófagos. As células espumosas nas placas ateromatosas derivam de células musculares lisas e macrófagos que acumularam lipídios modificados (p. ex., lipoproteínas de baixa densidade agregadas e oxidadas [LDL]) através dos receptores depuradores *scavengers* e dos receptores de proteínas relacionadas à LDL. Lipídios extracelulares são derivados da insudação pela luz vascular, em particular na presença da hipercolesterolemia, e pela da degeneração das células espumosas. O acúmulo de colesterol nas placas reflete o desequilíbrio entre o influxo e efluxo; a lipoproteína de alta densidade (HDL) também ajuda a retirar o colesterol desses acúmulos. Em resposta às citocinas e quimiocinas elaboradas, as células musculares lisas migram para a íntima, proliferam e produzem matriz extracelular, incluindo colágeno e proteoglicanas. IL-1, Interleucina-1; MCP-1, proteína quimioatrativa de monócitos-1.

Morfologia

Estrias gordurosas

As estrias gordurosas são compostas por macrófagos espumosos cheios de lipídios. Começam como múltiplos diminutos pontos planos amarelados e finalmente coalescem em estrias alongadas com 1 cm ou mais de comprimento. Essas lesões não são elevadas o suficiente para causarem distúrbios significativos do fluxo (Fig. 11-12). Embora as estrias gordurosas possam evoluir para placas, nem todas se tornarão lesões avançadas. As aortas de crianças podem exibir estrias gordurosas, e essas lesões estão presentes em praticamente todos os adolescentes, mesmo aqueles sem fatores de risco conhecidos. A observação de que as estrias gordurosas coronarianas

começam a se formar na adolescência, nos mesmos locais anatômicos que, mais tarde, tendem a desenvolver placas, sugere a evolução temporal dessas lesões.

FIGURA 11-12 Estria gordurosa, uma coleção de macrófagos espumosos na íntima. **A,** Aorta com estrias gordurosas *(setas)*, amplamente associadas com o óstio da ramificação dos vasos. **B,** Fotomicrografia de estrias gordurosas em coelhos com hipercolesterolemia experimentais, demonstrando, na íntima, as células espumosas derivadas de macrófagos *(setas)*. (**B**, Cortesia de Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Canadá.)

Placa Aterosclerótica

Os processos fundamentais na aterosclerose são o espessamento da íntima e o acúmulo de lipídios, que em conjunto formam a placa (Figs. 11-7, 11-10 e 11-11). As placas ateromatosas são branco-amareladas e invadem a luz das artérias; o trombo superposto às placas ulceradas é marrom-avermelhado. As placas podem variar no tamanho, podendo também coalescer e formar grandes massas (Fig. 11-13).

FIGURA 11-13 Visão macroscópica da aterosclerose na aorta. **A,** Aterosclerose leve composta de placas fibrosas, uma das quais está apontada pela seta. **B,** Doença grave, com lesões difusas e complicadas, incluindo uma placa ulcerada *(seta aberta)* e uma lesão com trombo sobrejacente *(seta fechada)*.

As lesões ateroscleróticas são focais, geralmente envolvendo apenas uma parte de qualquer parede arterial, e raramente são circunferenciais; no corte transversal, as lesões, portanto, parecem “excêntricas” (Fig. 11-14*A*). A disposição focal das lesões ateroscleróticas — apesar da exposição uniforme das paredes vasculares a fatores como as toxinas dos cigarros, LDL elevado e hiperglicemia — é atribuível às características da hemodinâmica vascular. Distúrbios locais do fluxo, como turbulência em pontos de ramificação, deixa certas porções da parede dos vasos mais suscetíveis à formação de placa. Embora focais e esparsamente distribuídas a princípio, as lesões ateroscleróticas podem se tornar maiores, mais numerosas e mais amplamente distribuídas com o passar do tempo. Além disso, em qualquer vaso, costumam coexistir lesões em vários estágios.

FIGURA 11-14 Características histológicas da placa ateromatosa na artéria coronária. **A**, Arquitetura global demonstrando a capa fibrosa (F) e o núcleo necrótico central (C) contendo colesterol e outros lipídios. A luz (L) foi comprometida moderadamente. Note que um segmento da parede não tem placa *(seta)*; a lesão é, portanto, "excêntrica". Neste corte, o colágeno foi corado com azul (coloração tricrômico de Masson). **B,** Fotografia em grande aumento do corte histológico da placa exibida em **A**, coloração para elastina (preto), demonstra que as lâminas elásticas interna e externa estão atenuadas e a camada média aterial está mais fina sob a placa mais avançada *(seta)*. **C,** Fotomicrografia em grande aumento da junção da capa fibrosa e núcleo, exibindo células inflamatórias dispersas, calcificação *(cabeça de seta)* e neovascularização *(setas menores)*.

Em ordem descendente, **os vasos mais amplamente envolvidos são a aorta abdominal inferior, as artérias coronárias, as artérias poplíteas, as artérias carótidas internas e os vasos do círculo de Willis**. No homem, a aorta abdominal tipicamente é acometida num grau muito maior do que a aorta torácica. Os vasos das extremidades superiores geralmente são poupados, assim como as artérias mesentéricas e renais, exceto em seus óstios. Embora a maioria dos indivíduos tenda a ter um grau consistente de comprometimento aterosclerótico em um leito vascular afetado, a gravidade da doença numa distribuição arterial nem sempre prediz a severidade em outro território.

As placas ateroscleróticas têm três componentes principais: (1) células musculares lisas, macrófagos e células T; (2) matriz extracelular, incluindo colágeno, fibras elásticas e proteoglicanas; e (3) lipídios intra e extracelulares (Fig. 11-14). Esses componentes ocorrem em proporções e configurações variáveis em diferentes lesões. Caracteristicamente, há uma capa fibrosa superficial composta por células musculares lisas e colágeno relativamente denso. Abaixo da capa e ao lado dela (o "ombro"), há uma área mais celular contendo macrófagos, linfócitos T e células musculares lisas. Profundamente à capa fibrosa, há um centro (núcleo) necrótico que contém lipídios (primariamente colesterol e ésteres do colesterol), restos de células mortas, células espumosas (macrófagos e células musculares lisas contendo lipídios), fibrina, trombo com organização variável e outras proteínas plasmáticas; o conteúdo do colesterol frequentemente está presente como agregados cristalinos que são retirados durante o processamento de rotina do tecido, deixando apenas "fendas" vazias. A periferia das lesões mostra **neovascularização** (pequenos vasos em proliferação; Fig. 11-14C). A maioria dos ateromas típicos contém muitos lipídios, mas algumas placas ("placas fibrosas") são compostas quase que exclusivamente por células musculares lisas e tecido fibroso.

As placas, em geral, continuam a mudar e aumentam de volume progressivamente pela morte e degeneração das células, síntese e degradação (remodelamento) da matriz extracelular e organização de qualquer trombo superposto. Além disso, os ateromas costumam sofrer calcificação (Fig. 11-14C). Pacientes com calcificação coronariana avançada estão mais sujeitos aos eventos coronários.

As placas ateroscleróticas são suscetíveis às seguintes alterações patológicas clinicamente importantes:

- **Ruptura**, **ulceração** ou **erosão** da superfície de placas ateromatosas expõem substâncias altamente trombogênicas, acarretando **trombose**, podendo ocluir parcial ou totalmente a luz vascular (Fig. 11-15). Se o paciente sobreviver, o trombo poderá se organizar e ser incorporado à placa em crescimento.

FIGURA 11-15 Ruptura da placa aterosclerótica. **A**, Ruptura da placa sem trombo superposto, em paciente com morte súbita. **B**, Trombose coronariana aguda superposta a uma placa aterosclerótica com ruptura focal da capa fibrosa, levando a um infarto do miocárdio fatal. Tanto em **A** quanto em **B**, a *seta* aponta o local da ruptura da placa. (**B**, Reproduzida de Schoen FJ: Interv entional and Surgical Cardiov ascular Patheroscle¬rosisology: Clinical Correlations and Basic Principles. Filadélfia, WB Saunders, 1989, p 61.)

- **Hemorragia dentro da placa**. A ruptura da capa fibrosa sobrejacente ou dos vasos com paredes finas nas áreas de neovascularização pode causar hemorragia intraplaca; um hematoma contido pode expandir a placa ou induzir sua ruptura.
- **Ateroembolismo**. A ruptura da placa pode soltar resíduos ateroscleróticos na corrente sanguínea, produzindo microêmbolos.
- **Formação de aneurisma**. A pressão induzida pela aterosclerose ou a atrofia isquêmica da camada média subjacente, com perda de tecido elástico, causa fraqueza e potencial ruptura.

Consequências da Doença Aterosclerótica

As grandes artérias elásticas (p. ex., aorta, carótida e ilíaca) e as artérias musculares de grande e médio calibres (p. ex., coronárias e poplíteas) são os principais alvos da aterosclerose. A doença aterosclerótica sintomática envolve mais frequentemente as artérias que irrigam o coração, o cérebro, os rins e as extremidades inferiores. **O infarto do miocárdio (ataque cardíaco), o infarto cerebral (acidente vascular cerebral), os aneurismas da aorta e a doença vascular periférica (gangrena dos membros inferiores) são as principais consequências da aterosclerose**. A história natural, as principais características morfológicas e os principais eventos patogênicos estão esquematizados na Figura 11-16.

FIGURA 11-16 A história natural, características morfológicas, eventos patogênicos principais e complicações clínicas da aterosclerose.

Descreveremos a seguir as características das lesões ateroscleróticas que são tipicamente responsáveis pelas manifestações clinicopatológicas.

Estenose Aterosclerótica

Nas pequenas artérias, as placas ateroscleróticas podem ocluir gradualmente a luz, comprometendo o fluxo sanguíneo e causando lesão isquêmica. No estágio inicial da estenose, o remodelamento da camada média vascular tende a manter o tamanho da luz. Contudo, há limites do grau de remodelamento e, por fim, o ateroma em expansão oclui a luz a um ponto em que há comprometimento do fluxo sanguíneo. A *estenose crítica* é o estágio em que a oclusão é severa o suficiente para produzir isquemia tecidual. Na circulação coronariana (e outras), isto acontece tipicamente quando a oclusão produz uma diminuição de 70% na área de secção transversal da luz; com este grau de estenose, pode-se desenvolver dor no peito por esforço (a chamada *angina estável*; Cap. 12). Embora a ruptura da placa aguda (ver adiante) seja a evolução mais perigosa, a aterosclerose também tem consequências devido à diminuição crônica da perfusão arterial: *oclusão mesentérica e isquemia intestinal, morte súbita cardíaca, doença cardíaca isquêmica crônica, encefalopatia isquêmica* e *claudicação intermitente* (perfusão diminuída nas extremidades) são consequências da estenose com restrição de fluxo. Os efeitos da oclusão vascular finalmente dependem do suprimento arterial e da demanda metabólica do tecido afetado.

Alteração Aguda da Placa

A erosão ou ruptura da placa é seguida prontamente por trombose vascular parcial ou completa (Fig. 11-15), resultando em infarto agudo do tecido (p. ex., infarto do miocárdio ou cerebral) (Fig. 11-16). As alterações das placas estão dentro dessas três categorias gerais:

- *Ruptura/fissura*, expondo constituintes da placa altamente trombogênicos.
- *Erosão/ulceração*, expondo ao sangue a membrana basal subendotelial trombogênica.
- *Hemorragia no ateroma*, expandindo seu volume.

Já é sabido que as placas que são responsáveis pelo infarto do miocárdio e outras síndromes coronárias agudas geralmente são assintomáticas antes da alteração aguda. Desse modo, estudos clínicos e patológicos mostram que a maioria das placas que passam por ruptura abrupta e oclusão coronariana apresentou anteriormente apenas uma estenose leve a moderada da luz não importante. As conclusões preocupantes são que um grande número de adultos assintomáticos pode estar correndo risco de um evento coronariano catastrófico. Infelizmente, é impossível identificar tais indivíduos atualmente.

As placas se rompem quando elas não podem suportar o estresse mecânico gerado pelas forças de

cisalhamento vascular. Os eventos que desencadeiam as mudanças abruptas nas placas e na trombose subsequente são complexos e incluem fatores intrínsecos (p. ex., estrutura e composição de placas) e elementos extrínsecos (p. ex., pressão arterial, reatividade plaquetária, espasmos vasculares).

A composição da placa é dinâmica e pode contribuir para o risco de ruptura. Desse modo, as placas que contêm grandes áreas de células espumosas, de lipídios extracelulares, e aquelas nas quais as cápsulas fibrosas são finas ou contêm poucas células musculares lisas, ou têm agrupamentos de células inflamatórias, têm mais probabilidade de ruptura, sendo denominadas “placas vulneráveis” (Fig. 11-17).

FIGURA 11-17 Placa aterosclerótica vulnerável e estável. As *placas vulneráveis* têm cápsulas fibrosas finas, amplos núcleos de lipídios e maior inflamação. As placas estáveis têm cápsulas fibrosas de colágeno mais densas e espessas com inflamação mínima e núcleo ateromatoso subjacente. (Adaptada de Libby P: Circulation 91:2844, 1995.)

A capa fibrosa passa por remodelamento contínuo que pode estabilizar a placa, ou de modo inverso, deixá-la mais suscetível a rupturas. O colágeno é o principal componente estrutural da capa fibrosa e é responsável por suas resistência e estabilidade mecânicas. Desse modo, o equilíbrio de síntese *versus* degradação do colágeno afeta a integridade da cápsula. O colágeno na placa aterosclerótica é produzido principalmente por células musculares lisas, de modo que a perda dessas células resulta em uma cápsula menos resistente. Além disso, o ciclo do colágeno é controlado pelas metaloproteinases (MMPs), enzimas elaboradas, em sua maior parte, por macrófagos e células musculares lisas no interior da placa ateromatosa; de modo inverso, os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs, do inglês, *tissue inhibitors of metalloproteinases*), produzidos por células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos, modulam a atividade das MMPs. Em geral, a inflamação da placa resulta em um nítido aumento da degradação do colágeno e na redução de sua síntese, assim desestabilizando a integridade mecânica da capa fibrosa (ver adiante). A inflamação induzida pelo depósito de colesterol pode contribuir com a desestabilização das placas. Ao contrário, as estatinas podem ter um efeito terapêutico benéfico não apenas por reduzirem os níveis circulantes de colesterol, mas também por estabilizarem as placas através de uma redução da sua inflamação.

As influências extrínsecas às placas também contribuem para as alterações agudas. Desse modo, a estimulação adrenérgica pode aumentar a pressão arterial sistêmica ou induzir vasoconstrição local, aumentando assim as tensões físicas em uma placa. Na verdade, a estimulação adrenérgica associada ao ato de despertar e levantar pode causar aumentos na pressão arterial (seguidos de aumento da reatividade plaquetária) que estão casualmente atribuídos à periodicidade circadiana pronunciada para o surgimento de infartos agudos do miocárdio (picos entre 6 h e meio-dia). Estresse emocional intenso também pode contribuir para a ruptura da placa; isto é ilustrado mais dramaticamente com o aumento da incidência de morte súbita associada com

desastres naturais ou não, como terremotos e os ataques ao World Trade Center em 11 de setembro de 2001.

Além disso, é importante observar que nem todas as rupturas de placas resultam em tromboses oclusivas com consequências catastróficas. Na verdade, a ruptura de placas, a agregação plaquetária superficial e a trombose que se seguem provavelmente são complicações comuns, repetitivas e muitas vezes clinicamente silenciosas do ateroma. O reparo das rupturas subclínicas das placas — e a reabsorção dos trombos sobrejacentes — é um importante mecanismo de crescimento das lesões ateroscleróticas.

Trombose

Como mencionado, a trombose parcial ou total sobreposta à ruptura de uma placa é um fator central nas síndromes coronarianas agudas. Nas formas mais sérias, a trombose pode desencadear a oclusão total dos vasos afetados. Diferentemente, em outras síndromes coronarianas (Cap. 12), a obstrução da luz pelo trombo é incompleta, podendo aumentar e diminuir com o passar do tempo.

O trombo mural numa artéria coronária também pode embolizar. Na verdade, pequenos fragmentos embólicos do trombo podem ser encontrados geralmente na circulação intramiocárdica distal ou associados com microinfartos em pacientes com aterosclerose que morreram repentinamente. Por último, a trombina e outros fatores associados à trombose são ativadores potentes das células musculares lisas e, portanto, podem contribuir para o crescimento de lesões ateroscleróticas.

Vasoconstrição

A vasoconstrição compromete o tamanho da luz, e por aumentar as forças mecânicas locais, pode potencializar a ruptura da placa. A vasoconstrição em sítios de ateroma pode ser estimulada por: (1) agonistas adrenérgicos circulantes; (2) conteúdo plaquetário localmente liberado; (3) disfunção da célula endotelial com comprometimento da secreção de fatores relaxantes derivados do endotélio (óxido nítrico) relativos aos fatores de contração (endotelina), e (4) mediadores liberados das células inflamatórias perivasculares.

Conceitos-chave

Aterosclerose

- A aterosclerose é uma lesão basicamente da íntima, composta de uma capa fibrosa e um núcleo ateromatoso; os constituintes da placa incluem células musculares lisas, matriz extracelular, células inflamatórias, lipídios e restos necróticos.
- A aterogênese é determinada pela interação das lesões da parede vascular com processo inflamatório. Os múltiplos fatores de risco para aterosclerose causam disfunções nas células endoteliais, influenciando o recrutamento e a estimulação das células inflamatórias e musculares lisas.
- Placas ateroscleróticas desenvolvem-se e crescem vagarosamente através de décadas. Placas estáveis podem produzir sintomas relacionados com a isquemia crônica pelo estreitamento da luz vascular, enquanto as placas instáveis podem causar complicações isquêmicas potencialmente fatais relacionadas à ruptura aguda da placa, trombose ou embolização.
- Placas estáveis tendem a ter cápsulas fibrosas densas, acúmulo mínimo de lipídios e pouca inflamação; por outro lado, placas instáveis “vulneráveis” têm cápsulas mais finas, núcleo de lipídios mais amplos e infiltrados inflamatórios relativamente densos.

Aneurismas e Dissecção

Um aneurisma é uma dilatação anormal localizada de um vaso sanguíneo ou do coração, que pode ser congênita ou adquirida (Fig. 11-18). Quando um aneurisma envolve uma parede arterial atenuada intacta ou a parede ventricular mais fina do coração, é chamado de aneurisma “verdadeiro”. Aneurismas vasculares ateroscleróticos, sifilíticos e congênitos, bem como os aneurismas ventriculares que vêm após os infartos do miocárdio transmurais, são deste tipo. Diferentemente, um *falso aneurisma* (também chamado de *pseudoaneurisma*) é um defeito da parede vascular levando a um hematoma extravascular que se comunica

livremente com o espaço intravascular (“hematoma pulsante”). Exemplos incluem uma ruptura ventricular depois de infarto do miocárdio que é contida por uma aderência pericárdica, ou um extravasamento na junção suturada de um enxerto vascular com uma artéria natural. Uma *dissecção* arterial se origina quando o sangue penetra em um defeito na parede arterial, escavando e separando as camadas. As dissecções são frequentemente, mas nem sempre, aneurismáticas (ver adiante). Os aneurismas verdadeiros e falsos, bem como as dissecções, podem romper-se, muitas vezes com consequências catastróficas.

FIGURA 11-18 Aneurismas. **A,** Vaso normal. **B,** Aneurisma verdadeiro do tipo sacular. A parede forma uma protuberância focal e pode ser atenuada, porém se mantendo intacta. **C,** Aneurisma verdadeiro do tipo fusiforme. Há dilatação circunferencial dos vasos, sem rompimento. **D,** Falso aneurisma. A parede está rompida, há acúmulo de sangue (hematoma) que está limitado externamente pelos tecidos extravasculares aderentes. **E,** Dissecção. O sangue entra (disseca) na parede vascular, separando as camadas. Embora isto seja mostrado como ocorrendo em uma ruptura da luz, as dissecções também podem ocorrer na média por rupturas nos vasos dos *vasa vasorum*.

De forma descritiva, os aneurismas são classificados pelo tamanho e forma macroscópica (Fig. 11-18). Os *aneurismas saculares* são bolsas esféricas envolvendo apenas uma parte da parede do vaso; variam de 5 a 20 cm de diâmetro e costumam conter trombo. Os *aneurismas fusiformes* são dilatações difusas e circunferenciais de um segmento vascular longo; têm variações de diâmetro (até 20 cm) e de comprimento e podem envolver porções extensas do arco aórtico, aorta abdominal ou até das artérias ilíacas. Esses tipos não são específicos de nenhuma doença ou manifestações clínicas.

Patogenia dos Aneurismas

Para manter a integridade funcional e estrutural, as paredes arteriais são constantemente remodeladas pela síntese, degradação e reparo dos danos aos constituintes da matriz extracelular. Os aneurismas podem ocorrer quando a estrutura ou a função do tecido conjuntivo no interior da parede vascular é comprometida. Embora citemos aqui exemplos de defeitos hereditários dos tecidos conjuntivos, o enfraquecimento das paredes dos vasos também é importante nas formas mais comuns e esporádicas dos aneurismas.

- *A qualidade intrínseca do tecido conjuntivo da parede vascular é inferior*. Na *síndrome de Marfan*, por exemplo (Cap. 5), a síntese defeituosa da estrutura da proteína da *fibrilina* leva a uma atividade anormal do TGF-β e ao enfraquecimento do tecido elástico; na aorta, isto pode resultar em dilatação progressiva. A *síndrome de Loeys-Dietz* é outra causa de aneurismas; nessa disfunção, as mutações nos receptores do TGF-β acarretam a síntese defeituosa da elastina e colágenos I e II. O aneurisma nesses indivíduos pode se romper com certa facilidade (pode ocorrer com tamanho pequeno) e, portanto, é acompanhado de um curso “agressivo”. Paredes fracas de vasos devido a um defeito na síntese de colágeno tipo III também é uma característica das formas vasculares da *síndrome* de *Ehlers-Danlos* (Cap. 5), e a ligação cruzada alterada do colágeno, associada com deficiência de vitamina C (escorbuto), é um exemplo de formação de aneurismas de base nutricional, o que é raro atualmente.
- *O equilíbrio da degradação e síntese do colágeno é alterado pela inflamação e proteases associadas*. Em particular, o aumento da expressão de metaloprotease da matriz (MMP), especialmente por macrófagos na placa

aterosclerótica ou na vasculite, provavelmente contribui para o desenvolvimento de aneurismas; essas enzimas têm a capacidade de degradar praticamente todos os componentes da matriz extracelular na parede arterial (colágenos, elastina, proteoglicanas, laminina, fibronectina). A diminuição da expressão dos inibidores teciduais de metaloproteases (TIMPs) também pode contribuir com a degradação da matriz extracelular. O risco de formação de aneurismas em vigência de lesões inflamatórias (p. ex., aterosclerose) pode estar associado com MMP e/ou polimorfismos dos TIMPs, ou alterado pela natureza da resposta inflamatória local. Por exemplo, aneurismas de aorta abdominal (AAA; ver adiante) estão associados com a produção local de citocinas (como a IL-4 e a IL-10), que estimula a liberação de MMP elastolítica pelos macrófagos.

- *A parede vascular fica enfraquecida através da perda de células musculares lisas ou pela síntese de matriz extracelular não colagenosa ou não elástica*. Ocorre isquemia da média interna quando há espessamento aterosclerótico da íntima, o que aumenta a distância que o oxigênio e os nutrientes precisam para difundir-se. A hipertensão sistêmica também pode causar estreitamento significativo das arteríolas dos *vasa vasorum* (p. ex., na aorta), o que causa isquemia da média externa. A isquemia da média pode levar a "alterações degenerativas" da aorta, pelas quais a perda de células musculares lisas — ou a alteração do fenótipo de síntese — leva à formação de cicatrizes (e perda de fibras elásticas), à síntese inadequada da matriz extracelular e à produção de quantidades cada vez maiores de substância fundamental amorfa (glicosaminoglicano). Histologicamente, essas alterações são reconhecidas coletivamente como *degeneração cística da média* (Fig. 11-19), que pode ser vista em várias condições, inclusive na síndrome de Marfan e no escorbuto.

FIGURA 11-19 Degeneração cística da média. **A,** Corte transversal da camada média aórtica em paciente com síndrome de Marfan, mostrando fragmentação da elastina e áreas desprovidas de elastina que lembram espaços císticos, mas são, na verdade, preenchidas com proteoglicanas *(asteriscos)*. **B,** Média normal para comparação, exibindo o padrão de camada regular do tecido elástico. Tanto em **A** quanto em **B,** a elastina tem coloração preta.

A sífilis terciária é outra causa rara de aneurismas aórticos. A endarterite obliterativa, característica da sífilis em estágio avançado, mostra uma predileção pelos pequenos vasos, incluindo aqueles dos *vasa vasorum* da aorta torácica. Isto leva à lesão isquêmica da camada média da aorta e à dilatação aneurismática, que às vezes pode envolver o anel da válvula aórtica.

As duas causas mais importantes de aneurismas aórticos são a aterosclerose e a hipertensão; a aterosclerose é um grande fator nos AAA, enquanto a hipertensão é a etiologia mais comum associada com aneurismas da aorta ascendente. Outros fatores que enfraquecem as paredes vasculares e causam aneurismas incluem trauma, vasculite (ver adiante), defeitos congênitos (p. ex., displasia fibromuscular e *aneurismas saculares* geralmente no círculo de Willis; Cap. 28) e infecções *(aneurismas micóticos)*. Os aneurismas micóticos podem se originar: (1) da embolização de um trombo séptico, geralmente como complicação de endocardite infecciosa; (2)

como extensão de um processo supurativo adjacente; ou (3) por microrganismos circulantes que infectem diretamente a parede arterial.

Aneurisma da Aorta Abdominal (AAA)

Aneurismas que ocorrem como consequência da aterosclerose formam-se mais frequentemente na aorta abdominal e nas artérias ilíacas comuns. Vários fatores discutidos anteriormente colaboram para o enfraquecimento da média, predispondo a formação de aneurismas.

O AAA ocorre com mais frequência em homens e fumantes, desenvolvendo-se raramente antes dos 50 anos. A aterosclerose é a principal causa de AAA, mas outros fatores contribuem claramente, já que a incidência é menor que 5% em homens com idade acima de 60 anos, apesar da presença quase universal de aterosclerose aórtica abdominal nessa população.

Morfologia

Geralmente posicionados abaixo das artérias renais e acima da bifurcação da aorta, os AAAs podem ser saculares ou fusiformes, ter até 15 cm de diâmetro e até 25 cm de comprimento (Fig. 11-20). Existe complicação severa pela aterosclerose, com destruição e adelgaçamento da camada média subjacente; o aneurisma frequentemente contém um trombo mural não tão organizado, laminado e de consistência pouco firme. Ocasionalmente, o AAA pode afetar as artérias renais e as mesentéricas superior ou inferior, seja pela extensão direta, seja pela oclusão dos óstios vasculares com trombos murais. Não é infrequente que os AAAs sejam acompanhados por aneurismas menores das artérias ilíacas.

A B

FIGURA 11-20 Aneurisma da aorta abdominal. **A**, Visão externa, fotografia macroscópica de um aneurisma aórtico largo que se rompeu (o local da ruptura está indicado pela *seta*). **B,** Visão após abertura, com o local do trajeto da ruptura indicado pelo estilete. A parede do aneurisma é acentuadamente fina, e a luz está preenchida por várias camadas de trombo completamente não organizado.

Apesar de serem menos frequentes que aneurismas ateroscleróticos usuais, três variantes do AAA merecem atenção especial por conta de suas características incomuns:

- O **AAA inflamatório** é responsável por 5% a 10% de todos os AAAs; ocorrem geralmente em pacientes jovens, que apresentam dores nas costas e marcadores sorológicos inflamatórios elevados (p. ex., elevação da proteína C-reativa). Aneurismas inflamatórios são caracterizados pelo infiltrado linfoplasmocitário abundante com muitos macrófagos (e até mesmo células gigantes), associados com densas cicatrizes periaórticas que podem se estender para o retroperitônio anterior. A causa é, provavelmente, uma resposta imune localizada na parede aórtica abdominal; notadamente, a maioria dos casos não está associada com inflamações de outras artérias.
- Um subgrupo de AAA inflamatório pode ser a manifestação vascular de uma entidade descrita recentemente, chamada **doença relacionada com a imunoglobulina G4 (IgG4)**. Essa disfunção é caracterizada (na maioria dos casos) por altos níveis plasmáticos de IgG4 e fibrose tecidual associada como infiltrações frequentes de plasmócitos com expressão de IgG4. Ela pode afetar vários tecidos, incluindo o pâncreas, o sistema biliar e as glândulas salivares. Os indivíduos acometidos têm aortite e periaortite, que enfraquecem a parede vascular o suficiente, aumentado a chance de desenvolvimento de aneurisma em alguns casos. O reconhecimento dessa entidade é importante, já que ela responde bem à terapia esteroide.

- **AAAs micóticos** são lesões que foram infectadas pelo alojamento de microrganismos circulantes na parede. Em tais casos, a supuração destrói a média, potencializando a dilatação rápida e a ruptura.

Aspectos Clínicos

A maioria dos casos de AAA é assintomática e é descoberta incidentalmente em exames físicos como massa abdominal (geralmente pulsantes à palpação) que pode parecer um tumor. As outras manifestações clínicas do AAA incluem:

- Ruptura na cavidade peritoneal ou nos tecidos retroperitoneais com hemorragia maciça potencialmente fatal.
- Obstrução de um ramo de vasos da aorta, resultando em lesão isquêmica dos tecidos irrigados; por exemplo, artérias ilíacas (perna), renais (rim), mesentéricas (trato gastrointestinal) ou vertebrais (medula espinal).
- Embolia pelo ateroma ou pelo trombo mural.
- Contato com uma estrutura adjacente, por exemplo, compressão de um ureter ou erosão de vértebras.

O risco de ruptura é diretamente proporcional ao tamanho do aneurisma, variando de zero, para AAAs de 4 cm ou menos de diâmetro, a 1% por ano, para AAAs entre 4 e 5 cm, a 11% por ano, para AAAs entre 5 e 6 cm, e 25% por ano, para aneurismas com mais de 6 cm de diâmetro. A maioria dos aneurismas se expande em uma média de 0,2 a 0,3 cm/ano, mas 20% deles aumentam com mais rapidez. No geral, os aneurismas com 5 cm ou mais são tratados de forma mais agressiva, geralmente com cirurgias de revascularização com enxertos protéticos, embora esteja disponível, para pacientes selecionados, o tratamento feito através de via endoluminal (endovascular) usando *stent*-enxerto (fios expansíveis cobertos por uma camada de tecido). O tempo correto para cirurgia é crítico; a mortalidade operatória para aneurismas não rotos é de aproximadamente 5%, sendo que cirurgias emergenciais depois da ruptura apresentam taxas de mortalidade de mais de 50%. Vale a pena reiterar que, como a aterosclerose é uma doença sistêmica, um paciente com AAA também apresenta alta probabilidade de ter aterosclerose em outros leitos vasculares, possuindo um aumento significativo do risco de DCI e acidente vascular cerebral.

Aneurismas da Aorta Torácica

Os aneurismas da aorta torácica se associam, mais comumente, à hipertensão, embora sejam cada vez mais reconhecidas outras causas, como as síndromes de Marfan e de Loeys-Dietz. Eles apresentam sinais e sintomas referíveis a: (1) dificuldades respiratórias causadas por invasão dos pulmões e das vias aéreas; (2) dificuldade para deglutir pela compressão esofágica; (3) tosse persistente por compressão dos nervos laríngeos recorrentes; (4) dor causada por erosão óssea (i.e., arcos costais e corpos vertebrais); (5) doença cardíaca, pois o aneurisma aórtico leva à dilatação da valva aórtica, com insuficiência valvar ou estreitamento dos óstios coronarianos, causando isquemia do miocárdio e (6) ruptura. A maioria dos pacientes com aneurismas sifilíticos morre de insuficiência cardíaca decorrente da incompetência da valva aórtica.

Dissecção da Aorta

A dissecção aórtica ocorre quando o sangue separa os planos laminares da média, formando um canal cheio de sangue dentro da parede aórtica (Fig. 11-21); isso pode ser catastrófico se a dissecção então se romper através da adventícia e causar hemorragia nos espaços adjacentes. A dissecção aórtica pode estar associada ou não à dilatação aneurismática detectável radiologicamente.

FIGURA 11-21 Dissecção aórtica. **A,** Fotografia macroscópica de uma aorta aberta, com dissecção proximal originada de uma pequena ruptura oblíquia (estilete) na íntima, permitindo a entrada do sangue na média e criando um hematoma intramural retrógrado *(setas esteitas)*. Perceba que a ruptura da íntima ocorreu em uma região amplamente livre de placa aterosclerótica e que a propagação distal do hematoma intramural é interrompida quando começa a aterosclerose *(seta larga)*. **B,** Visão histológica da dissecção, demonstrando um hematoma aórtico intramural *(asterisco)*. As camadas elásticas da aorta são pretas e o sangue é vermelho (coloração de Movat).

A dissecção aórtica ocorre principalmente em dois grupos de pacientes: (1) homens com 40 a 60 anos com antecedente de hipertensão (mais de 90% dos casos); e (2) pacientes adultos mais jovens com anormalidades sistêmicas ou localizadas do tecido conjuntivo, afetando a aorta (p. ex., síndrome de Marfan). As dissecções podem ser iatrogênicas, por exemplo, seguindo as canulações arteriais durante os procedimentos de cateterização coronária ou de *bypass* cardiopulmonar. Raramente a gravidez está associada com dissecções aórticas (ou de outros vasos) (aproximadamente 10 a 20 casos por milhões de nascimentos). Isto acontece geralmente durante ou depois do 3° trimestre, e pode estar relacionado ao remodelamento vascular induzido por hormônios e o estresse hemodinâmico do período perinatal. A dissecção é incomum na presença de aterosclerose importante ou de outra causa de cicatriz da média, como a sífilis, presumivelmente porque a fibrose da média inibe a propagação do hematoma dissecante.

Patogenia

A hipertensão é um fator de risco importante na dissecção aórtica. As aortas de pacientes hipertensos têm hipertrofia da camada média dos *vasa vasorum* associada com alterações degenerativas, como a perda de células musculares lisas da média e matriz extracelular desorganizada, sugerindo a contribuição da lesão isquêmica no processo (devido à diminuição do fluxo pelos *vasa vasorum*, possivelmente exacerbada pela pressão alta nas paredes). Outras dissecções ocorrem nas circunstâncias de distúrbios dos tecidos conjuntivos adquiridos ou hereditários, com matriz extracelular vascular deficiente (p. ex., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, defeitos no metabolismo do cobre). No entanto, a lesão reconhecível da média parece não ser pré-requisito para dissecção nem um preditor seguro de sua ocorrência. Independentemente da causa básica, o fator desencadeante para a laceração da íntima e hemorragia aórtica intramural inicial não é conhecido na maioria dos casos. Ocorrida a laceração, o fluxo sanguíneo sob a pressão sistêmica opera através da média, estimulando a progressão do hematoma. Consequentemente, a terapia agressiva para redução da pressão pode ter efeito em limitar uma dissecção em evolução. Em alguns casos, a ruptura de vasos penetrantes dos *vasa vasorum* pode dar origem a um hematoma intramural *sem* laceração da íntima.

Morfologia

Na maioria dos casos, não se identifica uma causa básica específica na parede aórtica. A lesão preexistente mais frequente e histologicamente detectável é a **degeneração cística da média** (Fig. 11-19), e o processo inflamatório está caracteristicamente ausente. Contudo, uma vez que as dissecções podem ocorrer pelas

degenerações triviais da média e as alterações degenerativas marcantes são vistas frequentemente em autópsias de pacientes que não têm dissecção, a relação das alterações estruturais com a patogenia da dissecção é incerta.

Uma dissecção aórtica geralmente se inicia com uma laceração da íntima. Na maioria das dissecções espontâneas, a laceração ocorre na aorta ascendente, geralmente a 10 cm da valva aórtica (Fig. 11-21*A*). Essas rupturas tipicamente são transversais, com extermiadades pontiagudas variando de 1 a 5 cm de comprimento. A dissecção pode se estender retrogradamente na direção do coração, bem como distalmente, algumas vezes atingindo as artérias ilíaca e femoral. O hematoma dissecante se propaga, caracteristicamente, ao longo dos planos laminares da aorta, geralmente entre os terços médio e externo (Fig. 11-21*B*). Ela pode se romper pela adventícia, causando hemorragias maciças (p. ex., nas cavidades torácica ou abdominal) ou tamponamento cardíaco (hemorragia no saco pericárdico). Em algumas circunstâncias (de sorte), o hematoma da dissecção entra novamente na luz da aorta através de uma ruptura distal secundária da íntima, criando um novo falso canal vascular ("aorta de duplo cano"). Isso evita uma hemorragia extra-aórtica fatal, e com o tempo este canal falso tende a ser endotelializado, tornando-se uma **dissecção crônica** reconhecível.

Aspectos Clínicos

A morbidade e mortalidade associadas com a dissecção dependem da parte em que a aorta está acometida; as complicações mais sérias ocorrem com a dissecção entre a valva aórtica e o arco distal. Desse modo, as dissecções aórticas, em geral, são classificadas em dois tipos (Fig. 11-22).

DeBakey I DeBakey II DeBakey III

Tipo A Tipo B

FIGURA 11-22 Classificação das dissecções. Tipo A (proximal) envolve a aorta ascendente, tanto como parte de uma dissecção mais extensa (DeBakey I) quanto como uma mais isolada (DeBakey II). Dissecções tipo B (distal ou DeBakey III) são desencadeadas depois da saída dos grandes vasos. As dissecções do tipo A geralmente têm complicações mais sérias e estão mais associadas com a mortalidade.

- As lesões *proximais* (chamadas de *dissecções tipo A*) mais comuns (e perigosas) envolvem a aorta ascendente ou descendente ou apenas a aorta ascendente (tipos I e II da classificação DeBakey).
- *Lesões distais não envolvendo a parte ascendente* e geralmente começando distalmente à artéria subclávia (chamadas de *dissecções tipo B* ou DeBakey tipo III).

Os sintomas clínicos clássicos de dissecção da aorta são o início súbito de dor lancinante, geralmente começando na parte anterior do tórax, irradiando-se para o dorso entre as escápulas, e descendo à medida que progride a dissecção; a dor pode ser confundida com a do infarto do miocárdio.

A causa mais comum de óbito é a ruptura da dissecção nas cavidades pericárdica, pleural ou peritoneal. A dissecção retrógrada para a raiz aórtica também pode causar ruptura do anel da valva. Manifestações clínicas comuns incluem tamponamento cardíaco e insuficiência aórtica. As dissecções podem se estender para as grandes artérias do pescoço, ou para dentro das artérias coronárias, renais, mesentéricas ou ilíacas, causando obstruções vasculares e consequências isquêmicas como infartos do miocárdio; o acometimento das artérias da medula espinal pode causar mielite transversa.

Nas dissecções tipo A, o rápido diagnóstico e a instituição de terapias intensivas anti-hipertensivas, em conjunto com a plicatura cirúrgica da ruptura da íntima, podem salvar entre 65% e 85% dos pacientes. Contudo, a mortalidade se aproxima dos 70% nos que apresentam hemorragias ou sintomas relacionados à isquemia distal, e uma sobrevida de 10 anos é de apenas 40% a 60%. A maioria das dissecções tipo B pode ser tratada de forma conservadora; a sobrevida dos pacientes está em uma média de 75%, tanto se tratados cirurgicamente quanto

com medicações anti-hipertensivas.

Conceitos-chave

Aneurismas e Dissecção

- Os aneurismas são dilatações do coração ou dos vasos sanguíneos congênitas ou adquiridas, que envolvem toda a espessura da parede. As complicações estão relacionadas com rupturas, trombose e embolização.
- As dissecções ocorrem quando o sangue entra nas paredes do vaso, separando as várias camadas. As complicações se originam das rupturas ou obstruções das ramificações da aorta.
- Os aneurismas e dissecções resultam da fraqueza estrutural da parede dos vasos, causada pela perda das células musculares lisas ou matriz extracelular insuficiente, que podem ser consequentes de isquemia, de defeitos genéticos ou do remodelamento da matriz defeituosa.

Vasculite

Vasculite é um termo geral para inflamação das paredes dos vasos. O quadro clínico das várias vasculites é multiforme e depende muito do leito vascular afetado (p. ex., SNC *vs.* coração *vs.* intestino delgado). Além dos achados referentes ao tecido específico envolvido, as manifestações clínicas tipicamente incluem sinais e sintomas constitucionais, como febre, mialgias, artralgias e mal-estar.

Vasos de todos os tipos em praticamente qualquer órgão podem ser afetados, mas a maioria das vasculites afeta vasos pequenos que variam no tamanho de arteríolas a vênulas e a capilares. Contudo, há exceções, e as várias vasculites tendem a afetar apenas vasos de um tamanho ou local específicos. Portanto, há doenças que afetam primariamente a aorta e artérias de tamanho médio, enquanto outras afetam apenas arteríolas menores. São descritas umas 20 formas primárias de vasculites, e os esquemas de classificação tentam (com sucesso variável) agrupá-las de acordo com o calibre do vaso, papel dos imunocomplexos, presença de autoanticorpos específicos, formação de granuloma, especificidade dos órgãos e até mesmo a população demográfica (Tabela 11-3 e Fig. 11-23). Como será visto, há uma importante sobreposição clínica e patológica entre essas entidades.

Tabela 11-3

Formas Primárias de Vasculites

	Arterite de Células Gigantes	Granulomatose com Poliangiite	Síndrome de Churg-Strauss	Poliarterite Nodosa	Vasculite Leucocitoclástica	Doença De Buerger	Doença de Behçet
Locais de envolvimento							
Aorta	+	–	–	–	–	–	–
Artérias de médio calibre	+	+	+	+	–	+	+
Artérias de pequeno calibre	–	+	+	+	+	+	+
Capilares	–	–	–	–	+	–	+
Veias	–	–	–	–	+	+	+
Células inflamatórias presentes							
Linfócitos	+	+	+	±	±	±	±
Macrófagos	+	+	+	±	±	±	±
Neutrófilos	Raros	+	+	±	±	±	Requerido
Eosinófilos	Muito raros	±	Requeridos	±	±	±	±
Outras Características							
Granulomas	±*	Requeridos	±	–	–	–	–
Células gigantes	Frequentes; não requeridas	±	–	–	–	–	–
Trombose	±	±	±	±	±	Requerido	±
Positividade sorológica para ANCA	–	+	+	±	–	–	–
História clínica	>40 anos de idade, ± polimialgia reumática	Qualquer	Asma, atopia	Qualquer	Qualquer	Fumante jovem masculino	Úlceras orogenitais

*Os granulomas da arterite de célula gigante podem ser encontrados dentro da parede vascular como parte da inflamação que compreende a vasculite, mas não é necessária a sua presença para confirmação do diagnóstico. Os granulomas da granulomatose com poliangiite são maiores, presentes entre os vasos, associados com áreas de necrose tecidual.

De Seidman MA, Mitchell RN: Surgical pathology of small-and medium-sized vessels. In Current Concepts in Cardiovascular Pathology, Filadélfia, Saunders, 2012.

FIGURA 11-23 Sítios vasculares tipicamente envolvidos com as formas mais comuns de vasculite e suas possíveis etiologias. Perceba que há uma sobreposição evidente nas distribuições. ANCA, Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

Os dois mecanismos patogênicos mais comuns de vasculite são a inflamação imunomediada e a invasão direta das paredes vasculares por patógenos infecciosos. *As infecções também podem induzir indiretamente uma vasculite não infecciosa*, por exemplo, gerando imunocomplexos ou desencadeando uma resposta imunológica reativa cruzada. Em qualquer paciente, é primordial distinguir entre mecanismos infecciosos e imunológicos, porque a terapia imunossupressora é apropriada para a vasculite imunomediada, mas poderia ser contraprodutiva na vasculite infecciosa. Traumas físicos e químicos, como por irradiação, trauma mecânico e toxinas, também podem causar vasculite.

Vasculite não Infecciosa

A principal causa de vasculite não infecciosa é a resposta imunológica sistêmica ou local. Lesões imunológicas em vasculites não infecciosas podem ser causadas por:

- Deposição de imunocomplexos.
- Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.
- Anticorpos anticélulas endoteliais.
- Células T autorreativas.

Vasculite Associada a Imunocomplexos

Esta forma de vasculite pode ser vista em distúrbios imunológicos sistêmicos, como lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 6), que são associados com a produção de autoanticorpos e a formação de imunocomplexos que se depositam nos vasos. As lesões vasculares lembram aquelas encontradas em distúrbios experimentais mediados por imunocomplexos, como o fenômeno de Arthus e doença do soro, e em muitos casos contêm anticorpos e complementos facilmente identificáveis. Contudo, geralmente esse tipo de vasculite apresenta alguns desafios diagnósticos. O antígeno específico responsável pela formação do imunocomplexo é raramente identificado. Além disso, na maioria dos casos, não está claro se o complexo patogênico antígeno-anticorpo está sendo depositado pela circulação ou formado *in situ*. Na verdade, a sensibilidade e especificidade de ensaios de imunocomplexo circulatório em tais doenças são extremamente baixas. Em muitos casos suspeitos, até mesmo os depósitos antígeno-anticorpo são escassos. Nessas circunstâncias, os imunocomplexos podem ter se degradado pelo tempo da biópsia; alternativamente, outros mecanismos podem estar subjacentes às vasculites "pauci-imumológicas".

A deposição de imunocomplexo também está implicada nas seguintes vasculites:

- *Vasculite por hipersensibilidade medicamentosa*. Em alguns casos (p. ex., penicilina), as medicações agem como haptenos, unindo-se às proteínas séricas ou aos constituintes da parede dos vasos; outros agentes são, por si sós,

proteínas estranhas (p. ex., estreptocinase). Independentemente, os anticorpos direcionados contra as proteínas modificadas por medicamentos ou moléculas estranhas resultam na formação de imunocomplexos. As manifestações clínicas podem ser leves e autolimitadas, ou severas e até mesmo fatais; as mais comuns são as lesões na pele. É sempre importante considerar a hipersensibilidade medicamentosa como causa de vasculite, uma vez que a retirada do agente ofensivo geralmente leva a uma resolução.

- *Vasculite secundária a infecções*. Anticorpos com constituintes microbianos podem formar imunocomplexos que circulam e se depositam nas lesões vasculares. Em até 30% dos pacientes com poliarterite nodosa (ver adiante), a vasculite é atribuída a imunocomplexos compostos de antígenos de superfície de hepatite B (HBsAg) e anticorpos anti-HBsAg.

Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos

Muitos pacientes com vasculite têm anticorpos circulantes que reagem com antígenos citoplasmáticos de neutrófilos, os chamados *anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs*, do inglês, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Os ANCAs são um grupo heterogêneo de autoanticorpos dirigidos contra os constituintes (principalmente enzimas) dos grânulos primários dos neutrófilos, lisossomos dos monócitos e células endoteliais. Os ANCAs são marcadores diagnósticos muito úteis; seus títulos geralmente refletem severidades clínicas, e um aumento nos títulos depois de períodos de repouso é preditivo de recorrência. Embora vários ANCAs tenham sido descritos, dois deles são mais importantes. Estes foram previamente agrupados de acordo com a distribuição intracelular dos antígenos-alvo (citoplásmico [c-ANCA] ou perinuclear [p-ANCA], mas agora são classificados de acordo com a especificidade do antígeno:

- *Antiproteinase-3 (PR3-ANCA, anteriormente c-ANCA)*. O PR3 é um grânulo azurófilo de neutrófilo constituinte que possui homologia com vários peptídios microbianos, aumentando a possibilidade de a produção de PR3-ANCAs ser desencadeada por certas infecções. Os PR3-ANCAs estão associados com a poliangiite (ver adiante).
- *Antimieloperoxidase (MPO-ANCA, anteriormente p-ANCA)*. MPO é constituinte dos grânulos lisossômicos envolvida na produção de radicais livres de oxigênio (Cap. 3). As MPO-ANCAs são induzidas por vários agentes terapêuticos, em particular propiltiouracil. As MPO-ANCAs estão associadas com a poliangiite microscópica e a síndrome de Churg-Strauss (ver adiante).

A estreita associação entre títulos de ANCA e atividade da doença sugere um papel patogênico para esses anticorpos. Uma observação é que os ANCAs podem ativar diretamente os neutrófilos, estimulando a liberação de espécies reativas de oxigênio e enzimas proteolíticas; nos leitos vasculares, essa ativação também leva a interações destrutivas entre células inflamatórias e células endoteliais. Enquanto os alvos antigênicos dos ANCAs são primariamente intracelulares (e, portanto, não são acessíveis pelos anticorpos circulantes), está claro que os antígenos ANCA (em especial o PR3) são expressos essencialmente em baixos níveis na membrana plasmática ou são translocados para a superfície da célula em leucócitos apoptóticos e ativados.

Um mecanismo plausível para a vasculite por ANCA é o seguinte:

- Antígenos de fármacos ou da reação cruzada microbiana induzem a formação de ANCAs; alternativamente, a expressão na superfície dos leucócitos ou a liberação de PR3 e MPO (na situação de infecções) estimula o desenvolvimento de ANCA num hospedeiro suscetível.
- Infecção subsequente, exposição a endotoxinas ou estímulos inflamatórios desencadeiam citocinas, como o TNF, que suprarregulam a expressão de superfície de PR3 e MPO nos neutrófilos e em outros tipos de células.
- Os ANCAs reagem com essas células ativadas por citocinas, causando lesões diretas (p. ex., às células endoteliais) ou posterior ativação (p. ex., de neutrófilos).
- Neutrófilos ativados por ANCA causam lesões teciduais ao liberarem o conteúdo de grânulos e espécies reativas de oxigênio.

Como os anticorpos da ANCA estão direcionados contra constituintes celulares e não formam imunocomplexos circulatórios, as lesões vasculares não contêm anticorpos e complementos visíveis. Portanto, a vasculite associada a ANCA geralmente é descrita como “pauci-imunológica”. É interessante observar que são vistos ANCAs direcionados contra outras proteínas diferentes da PR3 e MPO geralmente em pacientes com distúrbios inflamatórios não relacionados à vasculite, como a doença inflamatória intestinal, colangite esclerosante e artrite reumatoide.

Anticorpos Anticélulas Endoteliais

Os anticorpos para células endoteliais, talvez por defeitos na regulação imunológica, podem predispor a certas vasculites, como, por exemplo, a doença de Kawasaki (ver adiante).

A discussão a seguir apresenta várias vasculites comumente reconhecidas e bem caracterizadas; há uma sobreposição importante entre as diferentes entidades. Além disso, deve-se ter em mente que alguns pacientes com vasculite não têm uma constelação clássica de achados que lhes permita ser ordenadamente enquadrados num diagnóstico específico.

Arterite (Temporal) de Células Gigantes

A arterite (temporal) de células gigantes é a mais comum das formas de vasculite entre idosos nos Estados Unidos e na Europa. **É uma doença inflamatória crônica em artérias de pequeno a grande calibre que afeta principalmente as artérias na cabeça** — em especial as artérias temporais — mas também as vertebrais e oftálmicas. O acometimento da artéria oftálmica pode levar a cegueira súbita permanente; consequentemente, a arterite de células gigantes é uma emergência médica que requer diagnóstico imediato e tratamento. As lesões também ocorrem em outras artérias, inclusive na aorta (aortite de células gigantes).

Patogenia

A maioria das evidências sugere que a arterite de células gigantes se origina na resposta imunológica mediada pelas células T contra um dos muitos antígenos da parede vascular que levam à subsequente produção de citocinas pró-inflamatórias (em particular TNF). Anticorpos contra células endoteliais ou células musculares lisas também podem ser demonstrados em aproximadamente dois terços de pacientes, embora não seja certo se isto é casual ou uma consequência de outras lesões imunológicas. A etiologia imunocelular é sustentada pelas características da resposta granulomatosa, pela correlação com certos haplótipos do MHC classe II e pela rápida resposta terapêutica a esteroides. Continua sem explicação a predileção extraordinária por um único vaso (artéria temporal).

Morfologia

Os segmentos arteriais envolvidos desenvolvem **espessamento da íntima** (com ocasional trombose) **que reduz o diâmetro da luz vascular**. As lesões clássicas exibem **inflamação granulomatosa** da média centrada na lâmina elástica interna, produzindo a **fragmentação da lâmina elástica**; há um infiltrado de células T (CD4+ > CD8+) e macrófagos. Embora as células gigantes multinucleadas sejam vistas em aproximadamente 75% das amostras biopsiadas de forma adequada (Fig. 11-24), os granulomas e as células gigantes podem ser raros ou ausentes. As lesões inflamatórias são distribuídas focalmente ao longo do vaso e extensos segmentos de artéria relativamente normal podem ficar interpostos. O estágio de cura é marcado pela diminuição da camada média com formação de cicatriz, além de espessamento da íntima, tipicamente com fragmentação do tecido elástico residual e fibrose da adventícia.

FIGURA 11-24 Arterite de células gigantes (temporal). **A,** Corte histológico da artéria temporal corado pela hematoxilina e eosina, mostrando células gigantes na lâmina elástica interna degenerada em uma arterite ativa *(seta)*. **B,** Tecido elástico mostrando a destruição focal da lâmina interna elástica *(seta)* e espessamento da íntima (EI), características de arterite de longa duração ou curada. **C,** A artéria temporal de um paciente com arterite de célula gigante clássica exibe um segmento macio, nodular e espesso de um vaso superficial da cabeça *(seta)*. (**C,** De Salvarani C, et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002.)

Aspectos Clínicos

A arterite de células gigantes é rara antes dos 50 anos. Os sintomas podem ser vagos e constitucionais — febre, fadiga, perda de peso — ou pode haver dor facial ou cefaleia, mais intensa no curso da artéria temporal superficial, que pode ser dolorosa à palpação. Os sintomas oculares (associados ao envolvimento da artéria oftálmica) aparecem subitamente em cerca de 50% dos pacientes; eles variam da diplopia à perda visual completa. O diagnóstico depende da confirmação histológica pela biópsia. Contudo, como a arterite de células gigantes pode ser extremamente focal dentro de uma artéria, uma biópsia adequada precisa de segmentos de pelo menos 1 cm, e mesmo assim um resultado negativo da biópsia não exclui o diagnóstico. Corticosteroides ou terapias anti-TNF geralmente são eficazes.

Arterite de Takayasu

Esta é uma vasculite granulomatosa de artérias médias e grandes, caracterizada principalmente por distúrbios oculares e acentuado enfraquecimento dos pulsos nas extremidades superiores (por isso o nome "*doença sem pulso*"). A arterite de Takayasu se manifesta com espessamento fibroso transmural da aorta — particularmente do arco aórtico e dos grandes vasos — com intenso estreitamento da luz dos principais ramos vasculares (Fig. 11-25). A aortite de Takayasu compartilha muitos atributos com a aortite da células gigantes, incluindo características clínicas e histológicas. Na verdade, a distinção é tipicamente baseada na idade do paciente: em pacientes com mais de 50 anos, o diagnóstico é de aortite de células gigantes, enquanto os que têm menos de 50 anos são diagnosticados como tendo aortite de Takayasu. Embora historicamente associada com a população japonesa e com subgrupos de haplótipos HLA, a aortite está distribuída no mundo todo. Uma etiologia autoimunológica é plausível.

FIGURA 11-25 Arterite de Takayasu. **A,** Angiograma de arco aórtico exibindo estreitamento das artérias braquicefálica, carótida e subclávia *(setas)*. **B,** Fotografia macroscópica de dois cortes transversais da artéria carótida direita obtidos da autópsia do paciente exibido em **A,** demonstrando o espessamento importante da íntima e fibrose da adventícia com luz residual mínima. **C,** Aparência histológica na aortite de Takayasu ativa, ilustrando a destruição e fibrose da camada média arterial, além de infiltrados mononucleares e células gigantes inflamatórias *(setas)*.

Morfologia

A arterite de Takayasu classicamente envolve o arco aórtico. Em um terço dos pacientes, ela também

afeta os resíduos da aorta e suas ramificações, com envolvimento da **artéria pulmonar** em metade dos casos; as **artérias coronária e renal** podem ser afetadas de forma similar. Há espessamento irregular da parede vascular com hiperplasia da íntima; quando o arco aórtico é envolvido, a luz dos grandes vasos pode ficar acentuadamente estreita ou até obliterada (Fig. 11-25*A* e *B*). Histologicamente, as alterações variam de infiltrados mononucleares da adventícia com manguito perivascular nos *vasa vasorum* até intensa inflamação mononuclear na média, além de inflamação granulomatosa, repleta de células gigantes com necrose focal da média. A histologia (Fig 11-25*C*) é indistinguível da arterite (temporal) de células gigantes. À medida que a doença evolui, ocorrem cicatrizes do colágeno com infiltrados inflamatórios crônicos mistos em todas as três camadas da parede vascular. Ocasionalmente, o acometimento da raiz da aorta causa dilatação e insuficiência da valva.

Aspectos Clínicos

Os sintomas iniciais geralmente são inespecíficos, incluindo cansaço, perda de peso e febre. Com a evolução, aparecem os sintomas vasculares e dominam o quadro clínico, inclusive com redução da pressão arterial e pulsos mais fracos nas carótidas e nas extremidades superiores; distúrbios oculares, incluindo defeitos visuais, hemorragias na retina e cegueira total; e *deficits* neurológicos. O envolvimento da aorta mais distal pode levar à claudicação dos membros inferiores; o envolvimento da artéria pulmonar pode causar hipertensão pulmonar. O estreitamento dos óstios coronários pode levar ao infarto do miocárdio, e o acometimento das artérias renais leva à hipertensão sistêmica em aproximadamente metade dos pacientes. A evolução da doença é variável. Em alguns, há uma progressão rápida, enquanto outros entram num estágio de quiescência após 1 a 2 anos, permitindo sobrevida de longo prazo, embora com *deficits* visuais ou neurológicos.

Poliarterite Nodosa

A poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite sistêmica de artérias musculares de médio e pequeno calibres, tipicamente envolvendo vasos renais e viscerais, mas poupando a circulação pulmonar. Não há associação com ANCAs, mas cerca de 30% dos pacientes com PAN têm hepatite B crônica e depósitos contendo complexos HBsAg-HBsAb nos vasos afetados, indicando uma etiologia mediada por imunocomplexos nesse subgrupo. A causa permanece desconhecida nos casos remanescentes; pode haver distinções clínicas e etiológicas entre a PAN idiopática clássica, as formas cutâneas de PAN e a PAN associada com a hepatite crônica.

Morfologia

A poliarterite nodosa clássica caracteriza-se por **inflamação necrosante transmural segmentar de artérias de pequeno e médio calibres**. Os vasos renais, cardíacos, hepáticos e do trato gastrointestinal estão envolvidos em ordem decrescente de frequência. As lesões geralmente envolvem apenas parte da circunferência do vaso, com uma predileção pelos pontos de ramificação. O processo inflamatório enfraquece a parede arterial e pode levar a aneurismas ou até mesmo à ruptura. O comprometimento da perfusão com ulcerações, infartos, atrofia isquêmica ou hemorragias pode ser o primeiro sinal de doença.

Durante a fase aguda, há inflamação transmural da parede arterial, com infiltrado misto de neutrófilos, eosinófilos e células mononucleares, frequentemente acompanhada por **necrose fibrinoide** (Fig. 11-26). Pode ocorrer trombose da luz. Tardiamente, o infiltrado inflamatório agudo é substituído por espessamento fibroso (ocasionalmente nodular) da parede do vaso que pode se estender à adventícia. Caracteristicamente, todos os estágios de atividade (do inicial ao tardio) podem coexistir em diferentes vasos ou até dentro do mesmo vaso, sugerindo agressões constantes e recorrentes.

FIGURA 11-26 Poliarterite nodosa. Há necrose fibrinoide segmental e oclusão trombótica da luz dessa pequena artéria. Note que parte da parede do vaso no canto direito superior *(seta)* não está envolvida. (Cortesia de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aspectos Clínicos

Embora tipicamente uma doença de adultos jovens, a PAN também pode ocorrer em crianças e idosos. As manifestações clínicas resultam de isquemia e infartos de tecidos e órgãos acometidos. O curso é frequentemente remitente e episódico, com longos intervalos assintomáticos. Como o envolvimento vascular é amplamente disperso, os sinais clínicos e os sintomas da PAN podem ser muito variáveis. Uma apresentação “clássica” pode envolver algumas combinações, tais como rápida aceleração da hipertensão arterial devido ao envolvimento da artéria renal; dor abdominal e sangue nas fezes causadas por lesões vasculares gastrointestinais; mialgias difusas; e neurite periférica, afetando predominantemente os nervos motores. O envolvimento renal costuma ser proeminente e uma causa importante de óbito. Quando não tratada, a PAN é geralmente fatal; contudo, a imunossupressão pode produzir remissões ou curas em 90% dos casos.

Doença de Kawasaki

A *doença de Kawasaki* é uma doença febril aguda, autolimitada, de lactentes e crianças (80% dos pacientes têm 4 anos de idade ou menos), associada com arterite que afeta vasos de grande a médio calibre, ou até mesmo pequenos vasos. Sua importância clínica se origina primariamente de uma predileção pelo envolvimento das artérias coronárias que podem causar aneurismas que se rompem ou sofrem trombose, resultando em infartos agudos do miocárdio. Originalmente descrita no Japão, a doença tem distribuição mundial e é a primeira causa de doenças cardíacas adquiridas em crianças.

A patogenia da doença de Kawasaki é desconhecida. Uma grande variedade de agentes infecciosos (em sua maioria virais) foram implicados no desencadeamento da doença em indivíduos geneticamente suscetíveis. Os danos vasculares são primariamente mediados pelas células T ativadas e monócitos/macrófagos.

Morfologia

A vasculite se parece com a observada na poliarterite nodosa. Há um infiltrado inflamatório transmural denso, embora a necrose fibrinoide seja geralmente menos proeminente na PAN. A vasculite aguda diminui tipicamente de forma espontânea ou em resposta ao tratamento, mas pode ocorrer a formação de aneurismas devido aos danos nas paredes. Como em outras arterites, as lesões curadas podem exibir o espessamento obstrutivo da íntima. As alterações patológicas fora do sistema cardiovascular raramente são significativas.

Aspectos Clínicos

A doença de Kawasaki geralmente se apresenta com eritemas conjuntival e oral, além de bolhas, edema das mãos e pés, eritema das palmas e plantas, um *rash* descamativo e linfadenomegalia cervical (por isso seu outro nome, *síndrome mucocutânea linfonodular*). Aproximadamente 20% dos pacientes sem tratamento desenvolvem sequelas cardiovasculares que variam da arterite coronária assintomática à ectasia das artérias coronárias e aneurismas coronarianos gigantes (7 a 8 mm), levando a ruptura ou trombose, infarto do miocárdio e morte súbita. Se a doença for diagnosticada no princípio, o tratamento com aspirina e imunoglobulina intravenosa reduz em muito os níveis de risco de doença arterial coronária sintomática.

Poliangiite Microscópica

A poliangiite microscópica é uma *vasculite necrosante que geralmente afeta os capilares, além de pequenas arteríolas e vênulas*. Também é chamada de vasculite por hipersensibilidade ou vasculite leucocitoclástica. Diferentemente da poliarterite nodosa, *todas as lesões da poliangiite microscópica tendem a ser da mesma idade em qualquer paciente e são distribuídas mais amplamente*. A pele, as mucosas, os pulmões, o cérebro, o coração, o trato gastrointestinal, os rins e o músculo podem ser envolvidos; *glomerulonefrite necrosante* (90% dos pacientes) e capilarite pulmonar são particularmente comuns. A angiite microscópica pode ser uma característica de vários distúrbios imunológicos, como a púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mista essencial e vasculites associadas com distúrbios de tecidos conjuntivos.

Patogenia

Em alguns casos, as respostas dos anticorpos aos antígenos como fármacos (p. ex., penicilina), microrganismos (p. ex., estreptococo), proteínas heterólogas ou proteínas tumorais foram implicadas. Isto pode levar à depoisção de imunocomplexos ou acarretar respostas imunológicas secundárias (p. ex., o desenvolvimento de ANCAs) que são patogênicas. Na verdade, a maioria dos casos está associada com MPO-ANCA. O recrutamento e a ativação dos neutrófilos dentro dos leitos vasculares afetados são igualmente responsáveis pelas manifestações da doença.

Morfologia

A poliangiite microscópica caracteriza-se por necrose fibrinoide segmentar da média e lesões necrosantes transmurais segmentares; inflamação granulomatosa está ausente. Essas lesões se assemelham morfologicamente à poliarterite nodosa, mas tipicamente poupam artérias de médio e grande calibres; consequentemente, são incomuns os infartos. Em algumas áreas (tipicamente vênulas pós-capilares), somente é visto infiltrado com neutrófilos, muitos em apoptose, dando origem ao termo **vasculite leucocitoclástica** (Fig. 11-27*A*). Embora possam ser demonstrados imunoglobulinas e componentes do complemento nas lesões iniciais da pele, encontra-se pouca ou nenhuma imunoglobulina na maioria das lesões (chamada “lesão pauci-imunológica”).

FIGURA 11-27 Vasculite de pequenos vasos. **A,** Vasculite leucocitoclástica (poliangiite microscópica) com fragmentação de neutrófilos em torno das paredes vasculares. **B** e **C,** Granulomatose com poliangiite. **B,** Vasculite de pequenas artérias com inflamação granulomatosa adjacente, contendo células gigantes e células epitelioides *(setas)*. **C,** Foto macroscópica do pulmão de um paciente com granulomatose fatal com poliangiite, demonstrando grandes lesões nodulares com cavidade central. (**A,** Cortesia de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.; **C,** Cortesia de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aspectos Clínicos

Dependendo do leito vascular acometido, o quadro clínico principal inclui hemoptise, hematúria e proteinúria, dor ou sangramento intestinal, dor ou fraqueza muscular, e púrpura cutânea palpável. Exceto em indivíduos que desenvolvem envolvimento difuso encefálico ou renal, a imunossupressão induz a remissão e melhora notoriamente a sobrevida em longo prazo.

Síndrome de Churg-Strauss

A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite necrosante de pequenos vasos, classicamente associada com asma, rinite alérgica, infiltrado pulmonar, hipereosinofilia periférica e granulomas necrosantes extravasculares. Também conhecida como granulomatose alérgica e angiite, é uma doença relativamente rara (aproximadamente um caso em um milhão). As lesões vasculares podem ser histologicamente similares à poliarterite nodosa ou poliangiite microscópica, mas também são acompanhadas de forma característica por granulomas e eosinófilos. Os ANCAs (principalmente MPO-ANCAs) estão presentes em menos de metade dos casos, sugerindo que há um distinto subgrupo de pacientes com essa síndrome. Todavia, quando presente, o ANCA provavelmente está envolvido na patogenia das lesões vasculares.

A síndrome de Churg-Strauss é uma doença multissistêmica com envolvimento cutâneo (púrpura palpável), sangramento gastrointestinal e doenças renais (primariamente como glomerulosclerose segmentar e focal). O envolvimento do miocárdio pode levar à cardiomiopatia; o coração é acometido em 60% dos pacientes e é o responsável pela metade dos óbitos na síndrome. O envolvimento do coração está associado à presença de infiltrados eosinofílicos. A síndrome pode ser uma consequência da hiper-responsividade a um estímulo alérgico; em pacientes com asma, foram referidos como desencadeadores os antagonistas dos receptores de leucotrienos.

Doença de Behçet

A doença de Behçet é uma vasculite neutrofílica de vasos de pequeno a médio calibre, que é classicamente apresentada como uma tríade clínica de úlceras aftosas orais, úlceras genitais e uveíte. Também pode haver manifestações gastrointestinais e pulmonares, com a mortalidade da doença relacionada ao envolvimento neurológico severo ou ruptura de aneurismas vasculares. Há uma associação a certos haplótipos de HLA (em particular o HLA-B51), e uma resposta imunológica de reação cruzada a certos microrganismos está implicada. As células T_H17 (Cap. 6) desempenham um papel significativo na contribuição do recrutamento de

neutrófilos, que são vistos infiltrando as paredes vasculares. Contudo, esses achados são inespecíficos, e o diagnóstico requer um histórico clínico apropriado. A imunossupressão com terapias esteroides ou antagonistas do TNF geralmente é eficaz.

Granulomatose com Poliangiite

Anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener, a granulomatose com poliangiite é uma vasculite necrosante caracterizada por uma tríade de:

- *Granulomas necrosantes* do trato respiratório superior (orelha, nariz, seios da face, orofaringe) ou do trato respiratório inferior (pulmão), ou de ambos.
- *Vasculite necrosante ou granulomatosa* afetando vasos pequenos a médios (p. ex., capilares, vênulas, arteríolas e artérias), mais proeminente nos pulmões e vias aéreas superiores, mas envolvendo outros sítios também.
- *Glomerulonefrite, geralmente crescente, focal necrosante.*

As formas "limitadas" da doença podem ficar restritas ao trato respiratório. Inversamente, uma forma generalizada da doença pode afetar olhos, pele e outros órgãos, especialmente o coração; clinicamente, este quadro se assemelha à PAN, exceto pelo acometimento do trato respiratório.

Patogenia

A granulomatose com poliangiite provavelmente representa uma forma de resposta de hipersensibilidade mediada pela célula T, possivelmente a um agente microbiano inócuo inalado ou a outros agentes ambientais; tal patogenia é sustentada pela presença de granulomas e uma resposta significativa à terapia imunossupressora. Também estão presentes PR3-ANCAs em até 95% dos casos; eles são um marcador útil de atividade da doença e podem ter papel na patogenia. Depois da imunossupressão, um título elevado de PR3-ANCA geralmente indica uma recidiva; a maioria dos pacientes em remissão tem um teste negativo ou títulos em declínio.

Morfologia

As lesões do trato respiratório alto variam de sinusite inflamatória com granulomas de mucosa a lesões ulcerativas do nariz, palato ou faringe, **rodeadas por granulomas com padrões geográficos de necrose central e acompanhados de vasculite** (Fig. 11-27*B*). Os granulomas necrosantes são cercados por uma zona de proliferação fibroblástica, associados às células gigantes e infiltrado de leucócitos, remanescentes de infecções por micobactérias ou fúngicas. Múltiplos granulomas podem coalescer para produzir nódulos radiograficamente visíveis que também podem cavitar; a doença em estágio avançado pode ser marcada por envolvimento granulomatoso necrosante extenso do parênquima (Fig. 11-27*C*), e a hemorragia alveolar pode ser proeminente. Por fim, as lesões podem sofrer fibrose e organização progressivas.

Pode ser visto um espectro de lesões renais (Cap. 20). Nos estágios iniciais, os glomérulos exibem apenas necrose focal com trombose de alças capilares isoladas (**glomerulonefrite necrosante focal e segmentar**); há proliferação mínima de células parietais na cápsula de Bowman. As lesões glomerulares mais avançadas caracterizam-se por necrose difusa e proliferação exuberante de células parietais, resultando em formações em crescente (**glomerulonefrite crescêntica**).

Aspectos Clínicos

O sexo masculino é afetado mais frequentemente do que o feminino, numa média de idade de cerca de 40 anos. O quadro clássico inclui pneumonite persistente com infiltrados nodulares e cavitários bilaterais (95%), sinusite crônica (90%), ulcerações da mucosa da nasofaringe (75%) e evidências de doença renal (80%). Outras características incluem *rash* cutâneo, mialgias, envolvimento articular, inflamação neural e febre. Sem tratamento, a doença costuma ser rapidamente fatal, com taxas de mortalidade de 80% em 1 ano. O tratamento com esteroides, ciclofosfamidas e mais recentemente com antagonistas do TNF tornou essa condição anteriormente fatal em uma doença remitente e recidivante crônica.

Tromboangiite Obliterante (Doença de Buerger)

***A tromboangiite obliterante (doença de Buerger)* caracteriza-se por inflamação segmentar trombosante aguda e crônica de artérias de médio e pequenos calibres, principalmente as artérias tibial e radial, com ocasional extensão secundária às veias e nervos das extremidades**. É uma doença distinta que costuma levar à insuficiência vascular, geralmente nas extremidades. Ela se desenvolve quase que exclusivamente em fumantes inveterados, geralmente antes dos 35 anos de idade.

Patogenia

A forte relação com tabagismo pode se originar tanto de uma toxicidade celular endotelial idiossincrásica direta, causada por algum componente do tabaco, quanto por uma resposta imunológica aos componentes do fumo que modificam as proteínas das paredes vasculares do hospedeiro. A maioria dos pacientes tem hipersensibilidade a extratos de tabaco injetados por via intradérmica, e seus vasos exibem comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio quando estimulados com acetilcolina. Há um aumento da prevalência em certos grupos étnicos (israelenses, subcontinente indiano, japoneses) e uma associação a certos haplótipos de HLA.

Morfologia

A tromboangiite obliterante caracteriza-se por uma **vasculite focal aguda e crônica das artérias de médio e pequeno calibres**, predominantemente nas extremidades. Na histologia, há inflamação aguda e crônica, acompanhada por trombose da luz vascular. O trombo pode conter pequenos **microabscessos** compostos por neutrófilos cercados por inflamação granulomatosa (Fig. 11-28); o trombo finalmente pode se organizar e recanalizar. O processo inflamatório se estende às veias e nervos contíguos (raro com outras formas de vasculite) e, com o passar do tempo, todas as três estruturas podem ser envolvidas por tecido fibroso.

FIGURA 11-28 Tromboangiite obliterante (doença de Buerger). A luz está ocluída por um trombo contendo abscessos *(seta)*, e a parede do vaso está infiltrada por leucócitos.

Aspectos Clínicos

As manifestações precoces incluem o fenômeno Raynaud induzido pelo frio (ver adiante), dores nas pernas induzidas por exercícios, que diminuem com o repouso (*claudicação intermitente*), dor no dorso do pé induzida por exercícios (*claudicação do dorso do pé*), e uma flebite nodular superficial (inflamação venosa). A insuficiência vascular da doença de Buerger tende a ser acompanhada de dor severa, mesmo em repouso, sem dúvidas devido ao envolvimento neural. As ulcerações crônicas das extremidades se desenvolvem, progredindo com o tempo (em geral rapidamente) para gangrena evidente. A abstinência do cigarro nos estágios iniciais da doença geralmente pode melhorar ataques futuros; contudo, assim que estabelecidas, as lesões vasculares geralmente não respondem à abstinência do cigarro.

Vasculite Associada a Outras Doenças não Infecciosas

Uma vasculite semelhante à angiite por hipersensibilidade ou à poliarterite nodosa clássica algumas vezes pode associar-se a outros distúrbios, como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias malignas ou doenças sistêmicas como a crioglobulinemia mista, a síndrome do anticorpo antifosfolipídio (Cap. 4) e a púrpura de Henoch-Schönlein. A *vasculite reumatoide* ocorre predominantemente na circunstância de artrite reumatoide severa de longa duração e geralmente afeta as artérias de calibres pequeno e médio, levando a infartos viscerais; ela também pode causar uma aortite clinicamente significativa. Identificar a patologia básica tem valor terapêutico. Por exemplo, embora a *vasculite do lúpus* e a síndrome dos anticorpos antifosfolipídios sejam morfológica e clinicamente semelhantes, é necessária terapia imunossupressora na primeira, enquanto na segunda é indicada terapia com anticoagulantes.

Vasculite Infecciosa

A arterite pode ser causada pela invasão direta de agentes infecciosos, geralmente bactérias (o exemplo clássico são *Pseudomonas*) ou fungos, em particular, espécies de *Aspergillus* e *Mucor*. A invasão vascular pode fazer parte de uma infecção tecidual localizada (p. ex., pneumonia bacteriana ou adjacente a abscessos) ou — menos comumente — pode originar-se da propagação hematogênica de microrganismos durante septicemia ou embolização por endocardite infecciosa.

As infecções vasculares podem enfraquecer as paredes arteriais e culminar em *aneurismas micóticos* (ver anteriormente) ou podem induzir trombose e infarto. Desse modo, a trombose dos vasos meníngeos induzida por inflamação, na meningite bacteriana, eventualmente pode causar infarto do cérebro subjacente.

Conceitos-chave

Vasculite

- A vasculite é definida como uma inflamação das paredes dos vasos; ela está frequentemente associada a manifestações sistêmicas (incluindo febre, mal-estar, mialgias e artralgias) e disfunções orgânicas que dependem do padrão de envolvimento vascular.
- A vasculite pode resultar de infecções, mas geralmente ela tem uma base imunológica, incluindo o depósito de imunocomplexos, a formação de anticorpos antineutrófilos (ANCAs), ou respostas da célula T a antígenos da parede vascular.
- As diferentes formas de vasculite tendem a afetar especificamente os vasos de calibre e local específicos, e as manifestações clínicas dependem do padrão de envolvimento vascular.

Distúrbios de Hiperatividade dos Vasos Sanguíneos

Vários distúrbios são caracterizados por vasoconstrições inapropriadas ou exageradas dos vasos sanguíneos.

Fenômeno de Raynaud

O *fenômeno de Raynaud* resulta de vasoconstrições exageradas das artérias e arteríolas nas extremidades,

geralmente nos dedos das mãos e dos pés, mas também ocasionalmente no nariz, lóbulos das orelhas ou lábios. O fluxo sanguíneo restrito induz uma palidez paroxística ou até mesmo cianose, nos casos mais graves; os dedos envolvidos geralmente mostram alterações de cor "vermelhas, brancas e azuis" da parte mais proximal para a mais distal, correlacionando-se com vasodilatação proximal, vasoconstrição central e cianose mais distal (Fig. 11-29). O fenômeno de Raynaud pode ser uma entidade primária ou decorrente de outros distúrbios.

A B

FIGURA 11-29 Fenômeno de Raynaud. **A,** Palidez bem definida dos dedos distais resultante dos espasmos das artérias digitais. **B,** Cianose das pontas dos dedos. (Reproduzida de Salvarani C, et al: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002.)

O *fenômeno de Raynaud primário* (anteriormente chamado de doença de Raynaud) é causado pela resposta vasomotora local e central exagerada ao frio ou a emoções; ele afeta entre 3% e 5% da população geral e tem predileção por mulheres jovens. Ele tende a afetar simetricamente as extremidades, e a severidade e extensão do envolvimento geralmente permanecem estáticas ao longo do tempo. Estão ausentes alterações estruturais das paredes arteriais, exceto em doenças de longa duração, quando pode ocorrer espessamento da íntima. A evolução geralmente é benigna, mas, quando crônica, pode levar à atrofia da pele, dos tecidos subcutâneos e dos músculos. São raras a ulceração e a gangrena isquêmica.

O *fenômeno de Raynaud secundário* se refere à insuficiência vascular devido a uma doença arterial causada por outras entidades, incluindo o LES, a esclerodermia, a doença de Buerger ou até a aterosclerose. Clinicamente, o fenômeno de Raynaud secundário tende a ter envolvimento assimétrico das extremidades e piora progressivamente com o tempo em extensão e severidade.

Como o fenômeno de Raynaud pode ser a primeira manifestação das vasculites imunomediadas, qualquer paciente com sintomas novos deve ser avaliado. Destes indivíduos, cerca de 10% manifestarão uma doença de base.

Vasospasmo dos Vasos Miocárdicos

A constrição acentuada das artérias coronárias ou arteríolas miocárdicas pode causar isquemia, e os vasospasmos persistentes podem causar infartos do miocárdio. Além da hiper-reatividade intrínseca das células musculares lisas da média, como descrito anteriormente para a doença primária de Raynaud, altos níveis de mediadores vasoativos podem precipitar a contração prolongada dos vasos miocárdicos. Tais agentes podem ser endógenos (p. ex., adrenalina liberada por feocromocitomas) ou exógenos (cocaína ou fenilefrina). A elevação do hormônio tireoidiano causa um efeito similar aumentando a sensibilidade dos vasos às catecolaminas da circulação, enquanto os autoanticorpos e as células T na esclerodermia (Cap. 6) podem causar instabilidade vascular e

vasospasmos. Em alguns indivíduos, o estresse psicológico extremo e a liberação concomitante de catecolaminas podem levar a vasospasmos patológicos.

Quando os vasospasmos dos leitos arteriais ou arteriolares cardíacos (também chamados de *Raynaud cardíaco*) têm duração suficiente (20 a 30 minutos), ocorre um infarto do miocárdio. Níveis elevados de catecóis também aumentam a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, exacerbando a isquemia causada pelo vasospasmo. O resultado pode ser morte súbita cardíaca (geralmente causada por uma arritmia fatal) ou cardiomiopatia dilatada isquêmica, também conhecida como *cardiomiopatia de Takotsubo* (chamada de "síndrome do coração partido" por causa da associação com pressão emocional; Cap. 12). Histologicamente, os casos agudos podem apresentar áreas microscópicas de necrose, caracterizadas por hipercontrações do miócito (*necrose em banda de contração*); nos casos subagudos e crônicos, focos microscópicos de tecido de granulação e/ou cicatriz podem estar presentes.

Veias e Linfáticos

Veias varicosas e flebotrombose/tromboflebite são responsáveis, em conjunto, por pelo menos 90% das doenças venosas clínicas.

Veias Varicosas

As veias varicosas são anormalmente dilatadas e tortuosas, produzidas por pressão intraluminal aumentada e prolongada, acarretando a vasodilatação e incompetência das válvulas venosas. As *veias superficiais* das partes superior e inferior das pernas estão comumente envolvidas, pois a pressão venosa nesses sítios pode ser notoriamente elevada (até 10 vezes o normal) pela postura dependente prolongada. Aproximadamente 10% a 30% dos adultos desenvolvem varizes nas extremidades inferiores; obesidade e gravidez aumentam o risco por criarem efeito de massa que impede a drenagem venosa. Uma predileção hereditária por varizes venosas reflete um defeito no desenvolvimento das paredes.

Aspectos Clínicos

A incompetência das valvas venosas leva a estase, congestão, edema, dor e trombose. A isquemia tecidual secundária à congestão venosa crônica e à deficiência da drenagem vascular acarreta *dermatite de estase* (também conhecida como "endurecimento acastanhado" ou dermatite ocre; a cor castanha se deve à hemólise das hemácias extravasadas) e ulcerações; a cicatrização inadequada e infecções sobrepostas são complicações adicionais comuns. *Em especial, a embolia dessas veias superficiais é muito rara, em contraste com o tromboembolismo relativamente frequente que se origina em veias profundas trombosadas* (veja adiante e no Cap. 4).

As varizes em outros dois sítios também merecem atenção:

- *Varizes esofágicas*. A cirrose hepática (menos frequentemente, obstrução da veia porta ou trombose da veia hepática) causa hipertensão porta (Cap. 18). A hipertensão porta leva à abertura de desvios (*shunts*) portossistêmicos que aumentam o fluxo sanguíneo para as veias na junção gastroesofágica (formando *varizes esofágicas*), no reto (formando *hemorroidas*) e nas veias periumbilicais da parede abdominal (formando uma *cabeça de Medusa*). As varizes esofágicas são as mais importantes, já que sua ruptura pode levar a uma hemorragia gastrointestinal alta maciça, até mesmo fatal.
- As *hemorroidas* também podem resultar da dilatação varicosa primária do plexo venoso na junção anorretal (p. ex., através de congestão vascular pélvica prolongada, causada por gravidez ou esforço para defecar). As hemorroidas são desconfortáveis e podem ser fonte de sangramento; também podem trombosar e são propensas à ulceração dolorosa.

Tromboflebite e Flebotrombose

A tromboflebite e flebotrombose são designações alternativas para trombose e inflamação venosas; o acometimento de veias profundas nas pernas está presente em mais de 90% dos casos. O plexo venoso periprostático, no homem, e o plexo venoso pélvico, na mulher, são locais adicionais, assim como as grandes veias do crânio e os seios durais

(especialmente na situação de infecção ou inflamação). A trombose da veia porta pode ocorrer com infecções peritoneais (peritonite, apendicite, salpingite e abscessos pélvicos), como também em determinadas condições trombofílicas associadas com a hiperatividade plaquetária (p. ex., policitemia vera; Cap. 13).

A imobilização prolongada que resulta em estase venosa é o fator de risco mais importante para a trombose venosa profunda (TVP) nas extremidades inferiores. Isso pode ocorrer com repouso prolongado no leito ou sentado durante viagens longas de avião ou automóvel; pacientes em pós-operatório também são de alto risco, em parte devido à imobilização. Claramente, a TVP pode se desenvolver em qualquer outra situação mecânica que diminua o retorno venoso, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, gravidez e obesidade.

A hipercoagulabilidade sistêmica, incluindo síndromes de hipercoagulabilidade genética (Cap. 4), *também desempenha um papel importante na potencialização da tromboflebite*. Em pacientes com câncer, particularmente adenocarcinomas, a hipercoagulabilidade ocorre como síndrome paraneoplásica relacionada com a elaboração de fatores pró-coagulantes pelas células tumorais (Cap. 7). Nessa situação, as tromboses venosas classicamente aparecem em um local, desaparecem e depois surgem novamente em outro lugar; a chamada *tromboflebite migratória (sinal de Trousseau)*.

Trombos nas pernas tendem a produzir pouco ou nenhum sinal ou sintoma de certeza. Na verdade, manifestações locais, incluindo a dilatação das veias, edema, cianose, calor, eritema ou dor podem estar completamente ausentes, especialmente em pacientes acamados. Em alguns casos, a dor pode ser desencadeada por pressão sobre as veias afetadas, compressão dos músculos das panturrilhas ou dorsiflexão forçada do pé (*sinal de Homan*). Contudo, esses sintomas são notoriamente duvidosos, já que sua ausência não exclui o diagnóstico da TVP.

A complicação clínica séria mais comum da TVP é a embolia pulmonar, sendo com frequência a primeira manifestação da tromboflebite (Cap. 4). Ela resulta da fragmentação ou destacamento dos trombos venosos. Dependendo do tamanho e do número de êmbolos, o resultado pode variar de assintomático ao óbito.

Síndromes das Veias Cavas Superior e Inferior

A *síndrome da veia cava superior* geralmente é causada por neoplasias que comprimem ou invadem a veia cava superior, como o carcinoma broncogênico ou o linfoma do mediastino. De maneira menos comum, outras lesões que ocupam espaço no mediastino, como aneurismas aórticos, podem ser a causa da compressão. A obstrução resultante produz um complexo clínico característico que inclui acentuada dilatação das veias da cabeça, pescoço e membros superiores, além de cianose. Os vasos pulmonares também podem ser comprimidos, levando à dificuldade respiratória.

A *síndrome da veia cava inferior* pode ser causada por neoplasias que comprimem ou invadem a veia cava inferior (VCI) ou pela trombose das veias hepática, renal ou das extremidades inferiores que se propague cranialmente. Certas neoplasias — particularmente o carcinoma hepatocelular e o carcinoma de células renais — mostram grande tendência para crescer no interior de veias, e elas podem finalmente ocluir a VCI. A obstrução da veia cava inferior induz acentuado edema das extremidades inferiores, distensão das veias colaterais superficiais da parte inferior do abdome e — com acometimento da veia renal — proteinúria maciça.

Linfangite e Linfedema

Embora os distúrbios primários dos vasos linfáticos sejam extremamente incomuns, os processos secundários frequentemente ocorrem associados a uma inflamação ou a neoplasias malignas.

A *linfangite* representa a inflamação aguda desencadeada pela disseminação de infecções bacterianas nos linfáticos; *Streptococcus* β-hemolíticos do grupo A são os agentes mais comuns, embora qualquer microrganismo seja causal. Os linfáticos afetados ficam dilatados e repletos de um exsudato com neutrófilos e monócitos; estes infiltrados podem atravessar a parede dos vasos e, nos casos graves, produzir celulite ou abscessos focais. A linfangite se manifesta por estrias subcutâneas dolorosas e eritematosas (os linfáticos inflamados) e por aumento doloroso de volume dos linfonodos de drenagem *(linfadenite)*. Se não houver sucesso em conter as bactérias dentro dos linfonodos, o subsequente escape para a circulação venosa pode resultar em bacteremia ou sepse.

Pode ocorrer *linfedema primário* como um defeito congênito isolado (linfedema congênito simples) ou como a *doença de Milroy* familiar *(linfedema congênito heredofamiliar)*, que resulta em agenesia ou hipoplasia de linfáticos.

O *linfedema secundário* ou *obstrutivo* se origina do bloqueio de um linfático previamente normal; os exemplos incluem:

- Tumores malignos que obstruem os canais linfáticos ou os linfonodos regionais.
- Procedimentos cirúrgicos que removem grupos regionais de linfonodos (p. ex., linfonodos axilares na mastectomia radical).
- Fibrose pós-irradiação.
- Filariose.
- Trombose pós-inflamatória e formação de cicatriz.

Independentemente da causa, o linfedema aumenta a pressão hidrostática nos linfáticos distais à obstrução e causa aumento do acúmulo de líquido intersticial. Edemas persistentes e a subsequente deposição de tecido conjuntivo intersticial acarretam, na pele sobrejacente, a aparência de casca de laranja (*peau d'orange*) vista tipicamente na pele sobrejacente ao câncer de mama depois que os linfáticos de drenagem são obstruídos por células neoplásicas. Podem-se desenvolver úlceras devido a perfusões inadequadas do tecido. A ruptura de linfáticos dilatados (p. ex., decorrente de obstruções por um tumor) leva ao acúmulo leitoso da linfa designado como *ascite quilosa* (abdome), *quilotórax* e *quilopericárdio*.

Tumores Vasculares

Os tumores de vasos sanguíneos e linfáticos constituem um espectro de hemangiomas benignos a lesões intermediárias que são localmente agressivas mas que raramente dão metástase, aos angiossarcomas raros de alta malignidade (Tabela 11-4). As malformações congênitas ou do desenvolvimento e as proliferações vasculares reativas não neoplásicas (p. ex., *angiomatose bacilar*) também podem se apresentar como lesões semelhantes a tumor. Como o crescimento das neoplasias vasculares parece depender das mesmas vias de sinalização que regulam a angiogênese, o tratamento com inibidores de formação de vasos sanguíneos (terapia antiangiogênica) é uma terapia racional que está sendo explorada.

Tabela 11-4

Classificação dos Tumores Vasculares e Condições Semelhantes a Tumores

Neoplasias Benignas, Condições do Desenvolvimento e Adquiridas
Hemangioma
Hemangioma capilar
Hemangioma cavernoso
Granuloma piogênico
Linfangioma
Linfangioma simples (capilar)
Linfangioma cavernoso (higroma cístico)
Tumor glômico
Ectasias vasculares
Nevo flâmeo
Telangiectasias em aranha (aranha arterial)
Telangiectasia hemorrágica hereditária (doença de Osler-Weber-Rendu)
Proliferações vasculares reativas
Angiomatose bacilar
Neoplasias de Grau Intermediário
Sarcoma de Kaposi
Hemangioendotelioma
Neoplasias Malignas
Angiossarcoma
Hemangiopericitoma

As neoplasias vasculares podem ser derivadas do endotélio (p. ex., hemangioma, linfangioma, angiossarcoma) ou podem originar-se de células que sustentam ou circundam os vasos (p. ex., tumor glômico, hemangiopericitoma). Os tumores primários dos grandes vasos (aorta, artéria pulmonar e veia cava) são principalmente sarcomas do tecido conjuntivo. Embora um hemangioma benigno e bem diferenciado geralmente possa ser facilmente distinguido de um angiossarcoma anaplásico de alto grau, a distinção entre benigno e maligno ocasionalmente pode ser difícil. Duas regras práticas gerais são úteis:

- Os tumores benignos geralmente produzem canais vasculares evidentes cheios de células sanguíneas ou (p. ex., capilares cheios de hemácias), sendo eles revestidos por uma camada única de células endoteliais com aspecto normal.
- Os tumores malignos são mais celulares e mais proliferativos, e exibem atipia citológica; geralmente não formam vasos bem organizados. A origem endotelial das proliferações neoplásicas que não formam luz vascular distinta geralmente pode ser confirmada por imuno-histoquímica com marcadores específicos de células endoteliais, como CD31 ou o fator de von Willebrand.

Tumores Benignos e Condições Semelhantes a Tumores

Ectasias Vasculares

A *ectasia* é um termo genérico para qualquer dilatação local de uma estrutura, enquanto a *telangiectasia* é usada para descrever uma dilatação permanente de pequenos vasos preexistentes (capilares, vênulas e arteríolas) que formam uma lesão vermelha discreta, geralmente na pele ou nas membranas mucosas. Elas podem ser congênitas ou adquiridas e *não são neoplasias verdadeiras*; algumas delas são malformações e outras são hamartomas.

- *Nevo flâmeo* (uma "marca de nascença"), a forma mais comum de ectasia vascular, é uma lesão plana rosa-clara ou roxo-escura na cabeça ou no pescoço, composta de vasos dilatados. Em sua maioria, regride espontaneamente.
- A chamada *mancha em vinho do porto* é uma forma especial de nevo flâmeo. A lesão tende a crescer durante a infância, espessar a superfície da pele e não sumir com o tempo. Tais lesões, na distribuição do nervo trigêmeo, associam-se à *síndrome de Sturge-Weber* (também chamada de *angiomatose encefalotrigeminal*). Esse incomum distúrbio congênito está associado com o nevo facial em vinho do porto, angiomas venosos ipsolaterais nas leptomeninges corticais, retardo mental, convulsões, hemiplegias e radiopacidades no crânio. Desse modo, uma grande telangiectasia facial numa criança com deficiência mental pode indicar a presença de malformações vasculares adicionais.
- As *telangiectasias ou aranhas vasculares* são lesões não neoplásicas que lembram rudemente uma aranha. Apresentam uma disposição radial, muitas vezes pulsátil, das artérias ou arteríolas subcutâneas dilatadas (lembrando as pernas da aranha), com um núcleo central (lembrando o corpo da aranha) que fica pálido quando pressionado. Geralmente ocorre na face, pescoço ou na parte superior do tórax e está mais frequentemente associada com estados hiperestrogênicos, como gravidez ou cirrose.
- A *telangiectasia hemorrágica hereditária (doença de Osler-Weber-Rendu)* é uma doença autossômica dominante causada por mutações nos genes que codificam os componentes da via de sinalização do TGF-β. As telangiectasias são malformações compostas de capilares e veias dilatadas que estão presentes ao nascimento. Elas são amplamente distribuídas na pele e mucosas orais, bem como nos tratos respiratório, gastrointestinal e urinário. As lesões podem se romper espontaneamente, causando epistaxe importante (sangramento pelo nariz), hemorragia gastrointestinal ou hematúria.

Hemangioma

Os hemangiomas são tumores muito comuns, caracterizados por aumento do número de vasos normais ou anormais preenchidos por sangue (Fig. 11-30). Essas lesões constituem 7% de todos os tumores benignos da infância e da adolescência; a maioria está presente desde o nascimento e inicialmente aumenta de tamanho, mas muitos podem, eventualmente, regredir de maneira espontânea. Caracteristicamente, os hemangiomas são localizados, confinados na cabeça e pescoço, porém eles podem ser mais extensos (*angiomatose*) e acometer órgãos internos. Aproximadamente um terço dessas lesões internas é encontrado no fígado. Raramente se

transforma em maligno. Muitas variantes clínicas e histológicas foram descritas:

FIGURA 11-30 Hemangiomas. **A,** Hemangioma da língua. **B,** Histologia de hemangiomas capilares juvenis. **C,** Histologia de hemangioma cavernoso. **D,** Granuloma piogênico labial. (**A** e **D,** Cortesia de John Sexton, MD, Beth Israel Hospital, Boston, Mass.; **B,** Cortesia de Christopher DM Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.; **C,** Cortesia de Thomas Rogers, MD, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

- Os *hemangiomas capilares* são os mais comuns; ocorrem na pele, tecidos subcutâneos e mucosas das cavidades orais e lábios, bem como no fígado, baço e rins (Fig. 11-30*A*). Histologicamente, eles são compostos de capilares com paredes finas com escasso estroma (Fig. 11-30*B*).
- Os *hemangiomas juvenis* (chamados hemangiomas tipo "morango") em recém-nascidos são extremamente comuns (1 em cada 200 nascimentos) e podem ser múltiplos. Eles se originam na pele e crescem rapidamente por alguns meses, porém diminuem com 1 a 3 anos de idade e desaparecem completamente com 7 anos na grande maioria dos casos.
- Os *hemangiomas cavernosos* são compostos de canais vasculares amplos e dilatados, Quando comparados com hemangiomas capilares, os *hemangiomas cavernosos* são mais infiltrativos, frequentemente acometem estruturas profundas, e não regridem espontaneamente. Nos exames histológicos, a massa não possui cápsula, tem margens infiltrativas e é composta de grandes espaços *vasculares cavernosos cheios de sangue,* separados por estroma de tecido conjuntivo (Fig. 11-30*C*). São comuns a trombose intravascular e a calcificação distrófica associada. Elas podem ser destrutivas localmente e, como resultado, algumas podem necessitar de cirurgia. Geralmente, os tumores têm pouca importância clínica, mas podem apresentar problemas cosméticos e podem ser vulneráveis à ulceração traumática e ao sangramento. Além disso, os hemangiomas cavernosos detectados por estudos de imagens podem ser difíceis de distinguir das contrapartes malignas. Os hemangiomas cerebrais também são problemáticos, pois podem causar sintomas relacionados com a compressão de tecidos adjacentes ou ruptura. Hemangiomas cavernosos fazem parte da *doença de Hippel-Lindau* (Cap. 28), em que as lesões vasculares são comumente encontradas no cerebelo, tronco encefálico, retina, pâncreas e fígado.
- Os *granulomas piogênicos* são hemangiomas capilares que exibem lesões pediculadas e avermelhadas, de crescimento rápido na pele, gengiva ou mucosa oral. Eles sangram com facilidade e geralmente são ulcerados

(Fig. 11-30*D*). Aproximadamente um quarto das lesões se desenvolve depois de trauma, chegando a um tamanho de 1 a 2 cm em algumas semanas. A curetagem e a cauterização são, geralmente, curativas. O *tumor da gravidez* (granuloma gravídico) é um granuloma piogênico raro (1% das pacientes) na gengiva de mulheres grávidas. Essas lesões podem regredir espontaneamente (especialmente depois da gravidez) ou sofrer fibrose; ocasionalmente, é necessária a excisão cirúrgica.

Linfangiomas

Os linfangiomas são a contraparte linfática benigna dos hemangiomas.

- *Linfangiomas simples (capilares)* são lesões discretamente elevadas ou pediculadas de até 1-2 cm de diâmetro que ocorrem predominantemente nos tecidos subcutâneos da cabeça, pescoço e axilas. Histologicamente, os linfangiomas exibem uma rede de espaços revestidos por endotélio que podem ser *distinguidos dos canais capilares somente pela ausência de hemácias*.
- Os *linfangiomas cavernosos (higromas císticos)* são geralmente encontrados no pescoço ou axilas de crianças, e mais raramente o retroperitônio. Os linfangiomas cavernosos ocasionalmente podem ser enormes (até 15 cm de diâmetro) e podem preencher a axila ou produzir deformidades macroscópicas no pescoço. De fato, os linfangiomas cavernosos no pescoço são mais comuns na síndrome de Turner. Essas lesões são compostas por espaços linfáticos amplamente dilatados e revestidos por células endoteliais e separados por estroma de tecido conjuntivo de permeio contendo agregados linfoides. As margens do tumor são indistintas e não apresentam cápsula, dificultando a ressecção definitiva.

Tumor Glômico (Glomangioma)

Os tumores glômicos são benignos, peculiarmente dolorosos e se *originam de células musculares lisas modificadas do corpúsculo glômico*, uma estrutura arteriovenosa envolvida na termorregulação. Embora se assemelhem superficialmente com hemangiomas cavernosos, os glomangiomas são compostos mais por células musculares lisas do que por células endoteliais. São mais comumente encontrados na porção distal dos dedos, especialmente sob as unhas. A excisão é curativa.

Angiomatose Bacilar

A *angiomatose bacilar* é uma proliferação vascular em hospedeiros imunocomprometidos (p. ex., pacientes com AIDS) causada por bacilos oportunistas Gram-negativos da família *Bartonella*. As lesões envolvem a pele, ossos, cérebro e outros órgãos. São implicadas duas espécies:

- A *Bartonella henselae*, que tem como reservatório principal o gato doméstico; este organismo causa a *doença da arranhadura do gato* (doença granulomatosa necrosante de linfonodos) em hospedeiros imunocompetentes.
- A *Bartonella quintana*, que é transmitida por piolhos do corpo humano; esse agente foi o causador da "febre de trincheira" na I Guerra Mundial.

Morfologia

As lesões da pele são pápulas e nódulos eritematosos ou massas subcutâneas arredondadas; histologicamente, há proliferação capilar com células endoteliais epitelioides proeminentes exibindo atipia nuclear e mitoses (Fig. 11-31). As lesões contêm neutrófilos no estroma, fragmentos nucleares e as bactérias responsáveis.

FIGURA 11-31 Angiomatose bacilar. **A,** Lesão cutânea característica **B,** Aparência histológica com inflamação neutrofílica aguda e proliferação vascular (capilar). Detalhe, impregnação pela prata modificada (Warthin-Starry) evidenciando grupamentos de bacilos emaranhados (em preto). (**A**, Cortesia de Richard Johnson, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston; **B** e *detalhe*, cortesia de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Embora difíceis de cultivar em laboratório, a *Bartonella* responsável pode ser inequivocamente demonstrada usando-se métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase com iniciadores específicos para a espécie. Todas as espécies têm a habilidade de aderir às células endoteliais e ser incorporadas em vacúolos. Na infecção por *B. henselae*, a proliferação vascular ocorre pela produção, estimulada pela bactéria, do fator induzível por hipoxia 1 (HIF-1) do hospedeiro, que por sua vez aumenta a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). As infecções (e lesões) são debeladas pelos antibióticos macrolídeos (incluindo a eritromicina).

Tumores de Grau Intermediário (Limítrofes)

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia vascular causada pelo herpesvírus humano 8 (HHV8), que é altamente associado com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Também ocorre com menos frequência em outras situações. São conhecidas quatro formas de SK, com base na população demográfica e riscos:

- *SK clássico* é uma doença que ocorre com homens mais velhos descendentes do Mediterrâneo, Oriente Médio ou Europa Oriental (especialmente judeus Ashquenazi); não é comum nos Estados Unidos. Pode estar associada com malignidade ou imunidade alterada, mas não está associada com a infecção pelo HIV. O SK clássico se manifesta como placas ou nódulos de pele eritematosos a purpúreos, geralmente na parte distal das extremidades inferiores; eles aumentam de tamanho e em número progressivamente e se propagam proximalmente. Embora persistentes, os tumores são tipicamente assintomáticos e permanecem localizados na pele e tecido subcutâneo.
- O *SK africano endêmico* geralmente acontece em indivíduos soronegativos para HIV com idade abaixo dos 40 anos e pode seguir um curso indolente ou agressivo; ele pode envolver linfonodos com mais frequência que a variante clássica. Juntamente com o SK associado com a AIDS (ver adiante), o SK atualmente é o tumor mais comum na África central. Uma forma particularmente grave, com linfonodos proeminentes e envolvimento visceral, ocorre em crianças pré-púberes; essa lesão possui péssimo prognóstico com quase 100% de mortalidade em 3 anos.
- O *SK associado a transplantes* ocorre em órgãos sólidos transplantados devido à imunossupressão das células T. O risco de SK aumenta 100 vezes nos pacientes transplantados, segue um curso agressivo, envolvendo caracteristicamente linfonodos, mucosa e vísceras, podendo não ocorrer lesões cutâneas. As lesões geralmente regridem com a diminuição da imunossupressão, mas sob o risco de rejeição do órgão.
- O *SK associado com AIDS (epidêmico)* é uma doença associada à AIDS com distribuição mundial, *representando a malignidade mais comum relacionada ao HIV* (Cap. 6). Embora a incidência do SK tenha caído em mais de 80% com o advento das terapias antirretrovirais agressivas, ela ainda ocorre em indivíduos infectados com HIV

numa média acima de 100 vezes maior que na população geral, e afeta 2%-3% da população infectada com HIV nos EUA. O SK associado com AIDS geralmente envolve linfonodos e se dissemina amplamente para as vísceras no início do seu curso. A maioria dos pacientes eventualmente morre de infecções oportunistas, e não do SK.

Patogenia

Praticamente todas as lesões SK estão infectadas pelo *herpesvírus humano 8 (HHV8)*, também conhecido como herpesvírus do sarcoma de Kaposi. Como o vírus Epstein-Barr, o HHV8 é um herpesvírus-γ. É transmitido sexualmente e por vias não sexuais pouco compreendidas, incluindo, em potencial, secreções orais e exposições cutâneas (em nota, a prevalência do SK africano endêmico está inversamente relacionada com o uso de sapatos). O HHV8 e a imunidade alterada pelas células T são igualmente necessários para o desenvolvimento do SK; em adultos mais idosos, a imunidade da célula T pode estar relacionada com a idade. Como o desenvolvimento e a progressão do SK estão fortemente ligados à função imunológica, sua patogenia molecular está discutida em mais detalhes no Capítulo 6.

Morfologia

No **SK clássico** (e, às vezes, em outras variantes), as lesões cutâneas progridem através de três estágios:

- As **manchas** são máculas vermelhas a purpúreas tipicamente confinadas à parte distal das extremidades (Fig. 11-32*A*). A histologia mostra apenas espaços vasculares revestidos por células endoteliais com linfócitos, plasmócitos e macrófagos (algumas vezes contendo hemossiderina) intercalados. As lesões podem ser difíceis de distinguir de tecido de granulação.

FIGURA 11-32 Sarcoma de Kaposi. **A,** Fotografia macroscópica, ilustrando máculas coalescentes vermelho-arroxeadas e placas na pele. **B,** Aparência histológica do estágio nodular de SK, demonstrando proliferação de células fusiformes abauladas que formam feixes. (**B,** Cortesia de Christopher DM Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

- Com o passar do tempo, as lesões se propagam proximalmente e se tornam **placas elevadas** maiores e violáceas (Fig. 11-32*A*), compostas por acúmulos dérmicos de canais vasculares dilatados e entalhados, revestidos e cercados por células fusiformes largas. Dispersos entre os canais vasculares estão eritrócitos extravasados, macrófagos repletos de hemossiderina e outras células inflamatórias mononucleares.
- Finalmente, as lesões se tornam **nodulares** e mais tipicamente neoplásicas. Essas lesões são compostas por feixes de células fusiformes abauladas e proliferadas, principalmente na derme ou nos tecidos subcutâneos (Fig. 11-32*B*), envolvendo pequenos vasos e fendas contendo hemácias. Hemorragia acentuada, pigmento de hemossiderina e inflamação mononuclear estão presentes; são comuns as figuras de mitose, assim como glóbulos redondos róseos citoplasmáticos que representam hemácias degeneradas dentro dos fagolisossomas. O estágio nodular costuma anunciar o envolvimento nodal e visceral, particularmente nas variantes africana e associada à AIDS.

Aspectos Clínicos

A evolução do SK varia amplamente e é significativamente influenciada pela situação clínica. A maioria das infecções primárias por KSHV é assintomática. O SK clássico é — pelo menos inicialmente — amplamente restrito à superfície do corpo, e a ressecção cirúrgica geralmente é adequada para um excelente prognóstico. A radiação pode ser usada para múltiplas lesões em uma área restrita, e a quimioterapia produz resultados satisfatórios para doença mais disseminada, incluindo o envolvimento nodal. No SK associado à imunossupressão, a suspensão desta última (talvez com quimioterapia adjuvante ou radioterapia) costuma ter efeito. O tratamento com terapia antirretroviral diminuiu muito a frequência de SK em pacientes infectados com HIV, enfatizando o papel central que a imunodeficiência da célula T tem na doença. O interferon-*α* e inibidores de angiogênese são efetivos de forma variável, enquanto há promessas de novas estratégias visando cinases específicas que diminuam a ativação dos mensageiros pelos receptores do VEGF.

Hemangioendotelioma

O *hemangioendotelioma* abrange um amplo espectro de neoplasmas vasculares com *comportamentos clínicos intermediários entre hemangiomas benignos bem diferenciados e verdadeiros angiossarcomas anaplásicos*, que serão descritos adiante.

O *hemangioendotelioma epitelioide* é um exemplo; trata-se de um tumor vascular de adultos e que ocorre nas veias de médio e grande calibres. Os canais vasculares bem definidos são discretos, e as células neoplásicas são globosas e cuboidais (lembrando células epiteliais). O comportamento clínico é extremamente variável; a maioria é curada por excisão, mas até 40% recorrem, 20% a 30% eventualmente dão metástase e talvez 15% dos pacientes morram dos tumores.

Tumores Malignos

Angiossarcoma

O *angiossarcoma* é um neoplasia endotelial maligna que afeta principalmente adultos mais velhos. A predileção por gêneros é igual, o tumor pode se desenvolver em qualquer lugar, mas frequentemente envolve a pele, tecidos moles, mamas e fígado.

Os *angiossarcomas hepáticos* se associam a exposições a carcinogênicas, incluindo o arsênico (p. ex., em pesticidas), Thorotrast (um contraste radioativo antigamente usado para imagens radiológicas) e cloreto de polivinila (um plástico amplamente usado). Todos esses agentes têm longos períodos de latência entre a exposição inicial e o desenvolvimento final do tumor. O aumento de frequência dos angiossarcomas entre os trabalhadores com cloreto de polivinila é uma das circunstâncias bem documentadas de carcinogênese química humana.

Os angiossarcomas também se originam na presença de linfedema, classicamente na extremidade superior ipsolateral após vários anos da mastectomia radical (p. ex., com ressecção de linfonodos) para câncer de mama; o tumor presumivelmente se origina dos vasos linfáticos *(linfangiossarcoma)*. Os angiossarcomas também são induzidos por radiação e raramente se associam a material estranho introduzido no corpo de forma iatrogênica ou acidental.

Os angiossarcomas são localmente invasivos e podem dar mestástase; as taxas de sobrevida em 5 anos são de 30%.

Morfologia

Angiossarcomas cutâneos podem começar de forma enganosa como várias pequenas pápulas e nódulos eritematosos assintomáticos, que eventualmente se tornam massas carnosas extensas, de coloração vermelho-acastanhada a cinza-esbranquiçada, com margens mal definidas e imperceptíveis nas estruturas circunjacentes (Fig. 11-33*A*). São frequentes as áreas centrais de necrose e hemorragia.

FIGURA 11-33 Angiossarcoma. **A,** Angiossarcoma envolvendo o ventrículo direito. **B,** Angiossarcoma moderadamente diferenciado com grupamentos densos de células atípicas revestindo a luz dos vasos. **C,** Imuno-histoquímica para os marcadores das células endoteliais CD31, demonstrando a origem endotelial das células tumorais.

Microscopicamente, **todos os graus de diferenciação podem ser vistos**, de células endoteliais atípicas globosas formando canais vasculares (Fig. 11-33*B*) a tumores altamente indiferenciados com sólida aparência fusiforme e sem vasos sanguíneos discerníveis, o que pode dificultar a distinção com os carcinomas e melanomas. A origem desses tumores endoteliais pode ser demonstrada pela marcação imuno-histoquímica para CD31 ou o fator de von Willebrand (Fig. 11-33*C*).

Hemangiopericitoma

Os hemangiopericitomas foram considerados tumores que derivam de pericitos, células semelhantes ao miofibroblasto associadas com capilares e vênulas. Estudos recentes sugerem que os tumores de pericito são muito raros e a grande maioria dos que foram atribuídos anteriormente a este grupo é derivada de outras células, como fibroblastos, sendo classificada como tal. Um exemplo é o tumor fibroso solitário que se origina na pleura.

Conceitos-chave

Tumores Vasculares

- Ectasias vasculares não são neoplasias, são dilatações dos vasos existentes.
- As neoplasias dos vasos podem derivar de vasos sanguíneos ou linfáticos e podem ser compostas de células endoteliais (hemangioma, linfangioma, angiossarcoma) ou outros componentes das células das paredes vasculares.
- A maioria dor tumores vasculares é benigna (p. ex., hemangiomas), alguns têm comportamento local agressivo intermediário (p. ex., sarcoma de Kaposi), e outros são altamente malignos (p. ex., angiossarcoma).
- Tumores benignos geralmente formam canais vasculares característicos, revestidos por células endoteliais aparentemente normais. Tumores malignos geralmente são sólidos e celulares, exibem atipia citológica e ausência de vasos bem definidos.

Patologia das Intervenções Vasculares

As alterações morfológicas que ocorrem nos vasos depois de intervenção terapêutica (p. ex., colocação de *stent* ou cirurgia de revascularização) recapitulam muitas das alterações que ocorrem em qualquer situação de agressão

vascular. Trauma local ou trombose (p. ex., por um *stent*) ou forças mecânicas anormais (p. ex., veia safena inserida na circulação arterial como enxerto para revascularização miocárdica) induzem as mesmas respostas reparativas estereotipadas. Análogos às várias agressões que levam à aterosclerose, qualquer intervenção terapêutica que cause lesão endotelial também tende a produzir espessamento da íntima pelo recrutamento de células musculares lisas e promoção da deposição de matriz extracelular.

Stent Endovascular

Estenoses arteriais (especialmente aquelas em artérias coronárias) podem ser dilatadas por insuflação transitória de um cateter-balão, devido à pressão suficiente para romper uma placa oclusiva (*angioplastia com balão*), ocasionando (esperançosamente) uma *dissecção arterial* limitada. Embora a maioria dos pacientes apresente melhoras sintomáticas depois da angioplastia, *uma nova obstrução abrupta* pode ocorrer, resultante da compressão da luz por uma dissecção extensa longitudinal ou circunferencial, espasmos das paredes vasculares ou trombose. Além disso, mais de 90% dos procedimentos coronarianos endovasculares atuais envolvem tanto a angioplastia como a colocação de *stent coronário*.

Stents coronários são tubos expansíveis de malha metálica. Eles proporcionam uma luz maior e mais regular, “prendem” os retalhos e dissecções da íntima que ocorrem durante a angioplastia e limitam mecanicamente o espasmo vascular. Todavia, devido às lesões endoteliais, a *trombose* é uma importante complicação imediata pós-*stent*, e os pacientes devem receber agentes antitrombóticos potentes (principalmente antagonistas plaquetários) para evitar a oclusão trombótica catastrófica aguda. O sucesso de longo prazo da angioplastia é limitado pelo desenvolvimento de *reestenose no stent proliferativa*. Esse espessamento da íntima é devido ao recrutamento e proliferação das células musculares lisas e síntese de matriz, estimulados pela lesão inicial da parede vascular; tal espessamento causa oclusão da luz clinicamente significativa em até um terço dos pacientes dentro de 6 a 12 meses depois da colocação do *stent* (Fig. 11-34).

FIGURA 11-34 Reestenose depois da angioplastia e colocação de *stent*. **A,** Visão macroscópica demonstrando placa aterosclerótica amarelada residual *(setas)* e uma nova lesão concêntrica da íntima de coloração branco-acastanhada no interior da placa. **B,** Visão histológica exibindo neoíntima espessada que separa os e se sobrepõe aos fios do *stent* (o diamante preto indicado pela *seta*), invadindo a luz (indicada pelo *asterisco*); coloração de Movat com matriz corada em cinza-esverdeado. (**B,** Reproduzida de Schoen FJ, Edwards WD. Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ (eds): Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Filadélfia, Churchill Livingstone, 2001.)

A nova geração de *stents farmacológicos* foi projetada para evitar essa complicação pela utilização de

substâncias antiproliferativas lixiviantes (p. ex., paclitaxel ou sirolimus) nas paredes de vasos adjacentes, inibindo a ativação das células musculares lisas. Embora a duração da eluição medicamentosa seja curta (dias ou semanas), esses *stents* farmacológicos reduzem a incidência de reestenose em 50% a 80% em 1 ano. Contudo, por causa do efeito antiproliferativo do *stent* farmacológico, o tempo de reendotelialização é demorado e os pacientes necessitam de terapia anticoagulativa prolongada para prevenir a trombose no *stent*.

Substituição Vascular

Os enxertos vasculares sintéticos ou autólogos são cada vez mais usados para substituir vasos lesados ou para *bypass* em artérias doentes. Condutos sintéticos de grande calibre (12 a 18 mm) funcionam bem em localizações de alto fluxo, como a aorta; infelizmente, enxertos artificiais de pequeno diâmetro (≤ 8 mm de diâmetro) em geral falham em razão de trombose precoce ou hiperplasia da íntima tardia, esta última na junção do enxerto com a vasculatura original (Fig. 11-35).

FIGURA 11-35 Hiperplasia da íntima na anastomose distal de enxertos sintéticos poplíteos femorais. **A,** Angiograma demonstrando constrição *(seta)*. **B,** Fotomicrografia demonstrando o enxerto de Gore-Tex *(seta)* com proliferação proeminente da íntima e luz residual bem diminuída *(asterisco)*. (**A**, Cortesia de Anthony D. Whittemore, MD, Brigham e Women's Hospital, Boston, Mass.)

Consequentemente, quando a substituição dos vasos de pequeno calibre é necessária (p. ex., em cirurgias de *bypass* coronariano), os enxertos são realizados com veias safenas (extraídas da perna do próprio paciente) ou artérias mamárias internas esquerdas. A viabilidade de enxertos da veia safena em longo prazo é de apenas 50% em 10 anos; os enxertos obstruem em razão de trombose (tipicamente precoce), espessamento da íntima (meses a anos após a cirurgia) e aterosclerose do enxerto venoso — algumas vezes com ruptura de placa superposta, trombos ou aneurismas (geralmente em mais de 2-3 anos). Diferentemente, 90% ou mais dos enxertos de artéria torácica interna estão pérvios até 10 anos. Com o advento da colocação de *stents* (e melhor controle dos fatores de risco, como hiperlipidemia), a frequência da cirurgia de *bypass* coronariano diminuiu nos últimos anos.

Leituras sugeridas

Estrutura e Função dos Vasos

Monahan-Earley, R., Dvorak, A. M., Aird, W. C. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(Suppl 1):46. *[Interessante discussão sobre a base evolucionária para o desenvolvimento vascular, incluindo explicações convincentes para heterogeneidade endotelial.]*

Semenza, G. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem*. 2007; 102:840. *[Boa visão geral de formação e remodelação fisiológicas e de desenvolvimento de vasos sanguíneos.]*

Resposta da Parede Vascular à Lesão

Gimbrone, M. A., Jr., Garcia-Cardeña, G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22:9. *[Análise bem escrita sobre respostas endoteliais a forças mecânicas de um dos principais grupos no campo.]*

Pober, J. S., Min, W., Bradley, J. R. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2009; 4:71. *[Análise erudita e bem escrita da avaliação acadêmica da etiologia e dos resultados da lesão endotelial.]*

Doença Vascular Hipertensiva

Coffman, T. M. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nature Med*. 2011; 17:1402. *[Avaliação atual e bem escrita sobre o estado atual do campo, incluindo avanços translacionais recentes.]*

Lifton, R. P., et al. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001; 104:545. *[Uma visão geral bem escrita sobre a genética e as vias moleculares que causam a hipertensão; embora não seja atual, ainda oferece uma boa estrutura para a compreensão dos múltiplos mecanismos cruzados da hipertensão essencial.]*

Singh, M., Mensah, G. A., Bakris, G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin*. 2010; 28:545. *[Excelente e atualizada visão geral sobre a regulação da pressão arterial normal e a interação da genética e do ambiente na fisiopatologia da hipertensão.]*

Aterosclerose

Finn, A. V., et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:1282. *[Boa visão geral dos conceitos de evolução relacionados à estabilidade de placas.]*

Grebe, A., Latz, E. Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15:313. *[Uma análise da ativação do inflamassomo por cristais de colesterol e seu papel na aterosclerose.]*

Libby, P., et al. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:2129. *[Excelente visão geral da função da inflamação na doença aterosclerótica.]*

Ridker, P. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis towards consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:2129. *[Um sólido artigo opinativo a respeito da utilidade de marcadores inflamatórios no fornecimento de informação adicional independente para a previsão de eventos cardiovasculares.]*

Rocha, V. Z., Libby, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6:399. *[Boa avaliação da interação de fatores de risco, incluindo a função potencial da síndrome metabólica na doença aterosclerótica.]*

Ross, R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115. *[O artigo-chave que fundamentou eloquentemente a hipótese de resposta à lesão para a aterosclerose.]*

Witztum, J. L., Lichtman, A. H. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014; 9:73. *[Uma atualização recente sobre o envolvimento de diferentes componentes da resposta inflamatória na aterosclerose.]*

Aneurismas e Dissecção

Gillis, E., Van Laer, L., Loeys, B. L. Genetics of Thoracic Aortic Aneurysm: At the Crossroad of Transforming Growth Factor-β Signaling and Vascular Smooth Muscle Cell Contractility. *Circ Res*. 2013; 113:327. *[Discussão atualizada sobre a base molecular e celular para aneurismas e dissecções torácicos.]*

Michel, J. B., et al. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res*. 2011; 90:18. *[Boa discussão sobre as vias moleculares que sustentam a formação de aneurisma aórtico abdominal humano.]*

Vasculite

Jennette, J., et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody- associated small vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2013; 8:139. *[Recente e excelente análise da discussão a respeito de como ANCAs ativam neutrófilos e outras células inflamatórias.]*

Kallenberg, C. G. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12:399. *[Recente visão geral da patogenia das vasculites associadas ao ANCA.]*

Veias e Linfáticos

Goldhaber, S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25:235. *[Minuciosa visão geral clinicamente orientada sobre trombose venosa profunda e embolia pulmonar, incluindo epidemiologia, mecanismo da doença e terapia.]*

Tumores Vasculares

Ganem, D. KSHV infection and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1:273. *[Excelente e erudita análise dos mecanismos patológicos que sustentam o sarcoma de Kaposi.]*

Penel, N., et al. Angiossarcoma: State of the art and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010. *[Resumo clínico extensivo desse tumor vascular agressivamente maligno.]*

Patologia das Intervenções Vasculares

Inoue, T., et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4:1057. *[Excelente visão geral das vias inflamatórias que influenciam os resultados das intervenções percutâneas em vasos.]*

Kim, F. Y., et al. Saphenous vein graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment. *Cardiol Rev*. 2013; 21:101. *[Boa visão geral da patogenia e dos problemas clínicos relativos à cirurgia de revascularização por enxerto venoso, pertinente a qualquer estenose de enxerto.]*

CAPÍTULO 12

O Coração

Frederick J. Schoen e Richard N. Mitchell

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

- Arritmias
  - Morte Súbita Cardíaca (MSC)
- Cardiopatia Hipertensiva
  - Cardiopatia Hipertensiva Sistêmica (Esquerda)
  - Cardiopatia Hipertensiva Pulmonar (Direita) *(Cor Pulmonale)*
- Cardiopatia Valvar
  - Degeneração Valvar por Calcificação
    - Estenose Aórtica Calcificada
    - Estenose Calcificada da Valva Aórtica Bicúspide de Origem Congênita
    - Calcificação do Anel Mitral
  - Prolapso da Valva Mitral (Degeneração Mixomatosa da Valva Mitral)
  - Febre Reumática e Cardiopatia Reumática
  - Endocardite Infecciosa
  - Vegetações não Infectadas
    - Endocardite Trombótica não Bacteriana
    - Endocardite do Lúpus Eritematoso Sistêmico (Doença de Libman-Sacks)
  - Cardiopatia Carcinoide
  - Complicações das Valvas Artificiais
- Cardiomiopatias
  - Cardiomiopatia Dilatada
  - Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito
  - Cardiomiopatia Hipertrófica
  - Cardiomiopatia Restritiva
  - Miocardite
  - Outras Causas de Doença Miocárdica
- Doença Pericárdica
  - Derrame Pericárdico e Hemopericárdio
  - Pericardite
    - Pericardite Aguda
- Cardiopatia Associada a Distúrbios Reumatológicos
- Tumores do Coração
  - Tumores Cardíacos Primários
  - Efeitos Cardíacos das Neoplasias não Cardíacas
- Transplante Cardíaco

O coração humano é uma bomba muito eficiente, durável e confiável, que distribui diariamente mais de 6.000 litros de sangue para todo o corpo e bate 30 a 40 milhões de vezes por ano, fornecendo nutrientes vitais aos tecidos e facilitando a excreção de resíduos. Logo, a disfunção cardíaca pode ter consequências fisiológicas devastadoras. A doença cardiovascular (incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) é a principal causa de mortalidade no mundo, sendo que cerca de 80% ocorre nos países em desenvolvimento. Somente nos Estados Unidos, a doença cardiovascular é responsável por aproximadamente um terço de todas as mortes, totalizando cerca de 800.000 indivíduos — ou quase 1,5 vez o número de mortes causadas por todas das formas de câncer combinadas.

O rompimento de *qualquer* elemento do coração — miocárdio, valvas, sistema de condução e vasculatura

coronariana — pode afetar adversamente a eficiência do bombeamento, levando assim a morbidade e mortalidade. As principais categorias de cardiopatia descritas neste capítulo incluem anormalidades cardíacas congênitas, cardiopatia isquêmica, cardiopatia hipertensiva, doenças das valvas cardíacas e distúrbios primários do miocárdio. Algumas informações sobre doenças pericárdicas, neoplasias cardíacas e transplante cardíaco também são apresentadas. Este capítulo tem início com uma breve revisão sobre o coração normal, uma vez que a maioria das doenças cardíacas se manifesta como alterações estruturais e/ou funcionais em um ou mais de seus componentes. Também serão discutidos os princípios gerais da hipertrofia e da insuficiência cardíaca — os pontos finais comuns das muitas formas diferentes de cardiopatias.

Estrutura e Especializações Cardíacas

O peso do coração varia de acordo com o biotipo do corpo, com média de aproximadamente 0,4% a 0,5% do peso corporal (250 a 320 g nas mulheres e 300 a 360 g nos homens); a espessura da parede do ventrículo direito é normalmente de 0,3 a 0,5 cm, enquanto a do ventrículo esquerdo tem 1,3 a 1,5 cm de espessura. Aumentos acima desses limites normais, no peso do coração ou na espessura do ventrículo, indicam *hipertrofia*, e o aumento do tamanho de uma câmara indica uma *dilatação*; ambos podem representar alterações compensatórias, em resposta à cardiopatia e às sobrecargas de volume e/ou pressão (ver adiante). O aumento do peso ou do tamanho do coração (ou de ambos) — resultante da hipertrofia e/ou dilatação — é chamado de *cardiomegalia*.

Miocárdio

A função de bombeamento do coração é realizada pela coordenação da contração (durante a *sístole*) e do relaxamento (durante a *diástole*), dos cardiomiócitos que compreendem o *miocárdio*. Os miócitos do ventrículo esquerdo estão dispostos de modo circunferencial, em uma orientação em espiral que ajuda a gerar uma onda coordenada de contração que se estende do ápice até a base do coração. Por outro lado, os miócitos do ventrículo direito têm uma organização um pouco menos estruturada. O aparelho contrátil nos miócitos é organizado em uma série de subunidades chamadas *sarcômeros*, compostos de redes altamente ordenadas de filamentos espessos (principalmente *miosina* no centro do sarcômero) entrelaçados com filamentos finos (predominantemente *actina*, inserida na extremidade do sarcômero) e proteínas reguladoras, como a troponina e a tropomiosina. Os filamentos de actina e miosina se sobrepõem parcialmente uns aos outros, dando origem à aparência estriada dos cardiomiócitos (as áreas de sobreposição de actina e miosina são escuras, enquanto as áreas intervenientes são claras).

A contração ocorre quando os filamentos de miosina tracionam, como num movimento de catraca, os filamentos de actina adjacentes em direção ao centro — encurtando os sarcômeros individuais, e coletivamente levando ao encurtamento do miócito. A quantidade de força gerada é determinada pela distância de cada sarcômero contraído. Assim, a dilatação ventricular moderada durante a diástole cria uma distância maior sobre a qual o sarcômero poderá posteriormente encurtar e aumentar a força de contração sistólica. Esse mecanismo compensatório serve para acomodar as diferentes demandas de volume e pressão. Infelizmente, há um limite superior para o benefício do estiramento aumentado durante a diástole. Com a dilatação excessiva, a sobreposição dos filamentos de actina e miosina é reduzida e a força de contração diminui rapidamente, levando à insuficiência cardíaca.

Os miócitos atriais são arranjados de um modo relativamente casual, gerando assim forças contráteis mais fracas do que os ventrículos. Algumas células atriais apresentam grânulos de armazenamento elétron-densos no citoplasma, que contêm *peptídeo natriurético atrial*; este é um hormônio peptídeo que promove a vasodilatação arterial e estimula a eliminação renal de sal e água (*natriurese* e *diurese*), ações que são benéficas no cenário de hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

O batimento coordenado dos cardiomiócitos depende dos *discos intercalados* —junções intercelulares especializadas que facilitam o acoplamento mecânico e elétrico (iônico) entre células. No interior dos discos intercalados (e nas bordas laterais dos miócitos adjacentes), as *junções comunicantes* facilitam as ondas sincronizadas de contração dos miócitos ao permitirem o movimento rápido de íons (p. ex., sódio, potássio, cálcio) entre as células adjacentes. As anormalidades na distribuição espacial das junções comunicantes, em diversas

cardiopatias, podem causar disfunção eletromecânica (*arritmia*) e/ou insuficiência cardíaca.

Valvas

As quatro valvas cardíacas — tricúspide, pulmonar, mitral e aórtica — mantêm o fluxo sanguíneo unidirecional. A função delas depende da mobilidade, flexibilidade e integridade estrutural dos *folhetos* das valvas *atrioventriculares* (tricúspide e mitral) ou das *cúspides* das valvas *semilunares* (aórtica e pulmonar). As valvas cardíacas são revestidas por endotélio e apresentam uma arquitetura similar de três camadas:

- Um núcleo colagenoso denso (*fibrosa*) na superfície da via de saída e ligado às estruturas de suporte das valvas.
- Um núcleo central de tecido conjuntivo frouxo (*esponjosa*).
- Uma camada rica em elastina (*ventricular* ou *atrial*, dependendo da câmara para a qual está voltada), na superfície do fluxo de entrada.

O colágeno da camada ventricular é, em grande parte, responsável pela integridade mecânica de uma valva, enquanto o tecido elástico da camada atrial/ventricular confere uma retração rápida, que realiza o fechamento imediato da valva. A camada esponjosa, rica em proteoglicanas, facilita as interações entre as camadas colagenosas (relativamente rígidas) e elásticas durante o ciclo cardíaco. Cruciais para a função são as células intersticiais valvares, o tipo de célula mais abundante nas valvas cardíacas, distribuídas por todas as suas camadas. Elas sintetizam a matriz extracelular (MEC) e expressam as enzimas de degradação (incluindo as metaloproteinases da matriz [MMPs], juntamente com os inibidores que remodelam o colágeno e outros componentes da matriz). As células intersticiais valvares compreendem uma população variada e dinâmica de células residentes que podem alterar seus fenótipos e funções em resposta às alterações dos estresses hemodinâmicos.

A função das valvas semilunares depende da integridade e dos movimentos coordenados das inserções das cúspides. Assim, a dilatação da raiz da aorta pode dificultar a coaptação das cúspides da valva aórtica durante o fechamento e resultar em regurgitação valvar. Por outro lado, a competência das valvas atrioventriculares não depende somente da função adequada dos folhetos, mas também das cordas tendíneas e dos músculos papilares inseridos da parede ventricular. A dilatação do ventrículo esquerdo, a ruptura de uma corda tendínea, ou a disfunção do músculo papilar podem interferir no fechamento da valva, causando insuficiência valvar.

Como eles são finos o suficiente para serem nutridos por difusão do sangue, os folhetos e cúspides normais apresentam pouquíssimos vasos sanguíneos, limitados à sua parte proximal. **Há três tipos predominantes de alterações patológicas das valvas: lesão ao colágeno com enfraquecimento dos folhetos, exemplificado pelo prolapso da valva mitral; calcificação nodular que se inicia nas células intersticiais, como na estenose aórtica calcificada; e espessamento fibrótico, o aspecto principal na cardiopatia reumática** (ver adiante).

Sistema de Condução

A contração coordenada do músculo cardíaco depende da propagação de impulsos elétricos — realizada através de miócitos excitatórios e condutores especializados, dentro do sistema de condução cardíaco, que regula a frequência e o ritmo cardíaco. A frequência dos impulsos elétricos que percorrem o sistema de condução é sensível aos estímulos neurais (p. ex., estimulação vagal), agentes adrenérgicos extrínsecos (p. ex., adrenalina), hipoxia, e concentração de potássio (i.e., a hipercalemia pode bloquear completamente a transmissão de sinal). Os estímulos oriundos do sistema nervoso autônomo podem aumentar a frequência cardíaca em duas vezes mais do que o normal dentro de segundos, e são importantes nas respostas fisiológicas ao exercício ou outros estados associados à maior demanda por oxigênio.

Os componentes do sistema de condução incluem:

- O *nó ou marca-passo sinoatrial (SA)* (localizado na junção do apêndice do átrio direito com a veia cava superior).
- O *nó atrioventricular (AV)* (localizado no átrio direito ao longo do septo atrial).
- O *feixe de His*, que liga o átrio direito ao septo ventricular.
- Divisões subsequentes do feixe de His em ramos direito e esquerdo, que estimulam seus respectivos ventrículos através de ramificações até a *rede de Purkinje*.

As células do sistema de condução cardíaco despolarizam-se espontaneamente, fazendo com que elas

funcionem como marca-passos cardíacos. Como a frequência normal da despolarização espontânea no nó SA (60 a 100 batimentos/minuto) é mais rápida do que os outros componentes, ela normalmente define o ritmo. O nó AV age como um porteiro; ao atrasar a transmissão dos sinais do átrio para os ventrículos, ele assegura que a contração do átrio ocorra antes da sístole do ventrículo.

Suprimento Sanguíneo

Para atender suas necessidades energéticas, os cardiomiócitos contam quase que exclusivamente com a fosforilação oxidativa. Além de uma alta densidade de mitocôndrias (20% a 30% do volume do miócito), a geração de energia do miocárdio também requer um suprimento constante de sangue oxigenado — tornando o miocárdio extremamente vulnerável a isquemia. Os nutrientes e o oxigênio são distribuídos pelas *artérias coronárias*, que se originam imediatamente distal à valva aórtica. Elas iniciam o seu percurso ao longo da superfície externa do coração *(artérias coronárias epicárdicas)* e depois penetram no miocárdio *(artérias intramurais)*, posteriormente ramificando-se em arteríolas e, por fim, formando uma rica rede vascular de capilares, com cada miócito entrando em contato com cerca de três capilares.

Há três artérias coronárias epicárdicas principais (assim chamadas por formarem uma coroa ou *corona* na base do coração):

- Artéria descendente anterior esquerda (DAE) e artéria circunflexa esquerda (CE), que surgem da artéria coronária esquerda (principal).
- Artéria coronária direita.

As divisões da artéria DAE são chamadas de ramos *diagonais*, e as da artéria CE são os *ramos marginais*. As artérias coronárias direita e esquerda atuam como artérias terminais, embora anatomicamente a maioria dos corações apresente numerosas anastomoses intercoronarianas (conexões chamadas de circulação colateral). O fluxo sanguíneo para o miocárdio ocorre durante a diástole ventricular, após o fechamento da valva aórtica, e quando a microcirculação não está comprimida pela contração cardíaca. Em repouso, a diástole compreende aproximadamente dois terços do ciclo cardíaco; com a taquicardia (aumento da frequência cardíaca), a duração relativa da diástole também diminui, comprometendo potencialmente a perfusão cardíaca.

Células-tronco Cardíacas

Embora a regeneração cardíaca nos metazoários (p. ex., tritões e peixes-zebras) seja bem descrita na literatura, o miocárdio de animais de ordem superior é classicamente descrito como uma população de células permanentes sem potencial replicativo. Entretanto, evidências cada vez maiores apontam para a presença de precursores derivados da medula óssea — assim como uma pequena população de células-tronco no interior do miocárdio — que são capazes de repovoar o coração dos mamíferos. Além da autorrenovação, essas células-tronco cardíacas geram todas as linhagens celulares vistas no miocárdio. Elas constituem até 5% a 10% da celularidade normal do átrio, mas representam somente cerca de uma em 100.000 células em um ventrículo normal.

As células-tronco cardíacas têm uma taxa muito lenta de proliferação, que é maior em neonatos e diminui com a idade. O coração humano adulto substitui cerca de 1% de sua população total a cada ano, de modo que, aos 50 anos de idade, quase 45% do total de cardiomiócitos foram renovados. Embora o número e a progênie das células-tronco aumentem após a lesão ou hipertrofia do miocárdio, ainda que de forma limitada, os corações que sofrem perda de células miocárdicas (p. ex., devido a infarto) não recuperam qualquer função significativa na zona de necrose (um dos vários aspectos que distinguem os seres humanos de peixes e tritões). No entanto, o potencial para o estímulo da proliferação e diferenciação destas células *in vivo* é intrigante, uma vez que isso poderia facilitar a recuperação da função do miocárdio após o dano irreversível. Da mesma forma, a expansão *ex vivo* e a administração subsequente de células-tronco são uma outra estratégia que está sendo explorada na busca, ainda não cumprida, por uma cura do coração partido. Até isso acontecer, uma visita a joalheria terá de ser suficiente!

Efeitos do Envelhecimento sobre o Coração

A prevalência da maioria das formas de cardiopatia aumenta com o avanço das décadas. Consequentemente,

conforme a população média nos países desenvolvidos envelhece, as alterações no sistema cardiovascular, resultantes do envelhecimento, tornam-se cada vez mais significativas (Tabela 12-1).

Tabela 12-1

Alterações no Coração do Idoso

Câmaras
Aumento do tamanho da cavidade atrial esquerda
Diminuição do tamanho da cavidade ventricular esquerda
Septo ventricular sigmoide
Valvas
Depósitos calcificados na valva aórtica
Depósitos calcificados no anel da valva mitral
Espessamento fibroso dos folhetos
Projeção dos folhetos mitrais na direção do átrio esquerdo
Excrescências de Lambl
Artérias Coronárias Epicárdicas
Tortuosidade
Diminuição da complacência
Depósitos calcificados
Placa aterosclerótica
Miocárdio
Diminuição da massa
Aumento da gordura subepicárdica
Atrofia parda
Deposição de lipofuscina
Degeneração basofílica
Depósitos de amiloide
Aorta
Aorta ascendente dilatada com desvio para a direita
Aorta torácica alongada (tortuosa)
Depósitos calcificados na junção sinotubular
Fragmentação das fibras elásticas e acúmulo de colágeno
Placa aterosclerótica

A gordura epicárdica aumenta, enquanto os detritos formados por anos de catabolismo intracelular e estresse oxidativo acumulam-se como lipofuscina intracelular. Também há aumento da *degeneração basofílica*, um subproduto cinza-azulado do metabolismo do glicogênio no interior dos cardiomiócitos. O tamanho da cavidade do ventrículo esquerdo, particularmente na distância da base até o ápice, é reduzido; essa alteração do volume é exacerbada pela hipertensão sistêmica e pelo desvio do septo basal do ventrículo para dentro da via de saída do ventrículo esquerdo (denominado *septo sigmoide*).

As alterações valvares do envelhecimento incluem calcificação do anel mitral e valva aórtica, e a calcificação desta última valva provoca com frequência estenose aórtica. Além disso, as valvas podem desenvolver um espessamento fibroso e os folhetos mitrais tendem a curvar-se para trás na direção do átrio esquerdo durante a sístole ventricular, simulando um prolapso (mixomatoso) da valva mitral. Quando isso acontece, o aumento das sobrecargas de volume e pressão resulta na dilatação do átrio esquerdo, e consequentemente em uma maior incidência de arritmias atriais (p. ex., fibrilação). Com o tempo, pequenos processos filiformes *(excrescências de Lambl)* formam-se sobre as linhas de fechamento das valvas aórtica e mitral, que provavelmente se originam da organização de pequenos trombos.

A aorta torna-se progressivamente mais rígida devido à fragmentação, à perda de tecido elástico e ao aumento da deposição de colágeno, juntamente com o acúmulo da placa aterosclerótica. O resultado é menos elasticidade

e maiores picos de pressão com cada contração cardíaca transmitida aos órgãos distais.

Comparado com o miocárdio mais jovem, o miocárdio "idoso" também apresenta menos miócitos, aumento do colágeno no tecido conjuntivo e, muitas vezes, deposição de amiloide extracelular (mais comum devido ao catabolismo deficiente da transtirretina; Cap. 6).

E o mais importante, a aterosclerose progressiva (Cap. 11) — durante um período de 50 a 60 anos — acaba por causar uma estenose significativa ou enfraquecer a parede o suficiente para dar origem à dissecção catastrófica da parede da aorta (ver adiante).

Visão Geral da Fisiopatologia Cardíaca

A disfunção cardiovascular pode ser atribuída a um (ou mais) dos seis mecanismos principais:

- *Falência da bomba*. Em algumas condições, o miocárdio contrai-se fracamente durante a sístole, e há débito cardíaco inadequado. Por outro lado, o miocárdio pode não relaxar o suficiente durante a diástole para permitir o enchimento ventricular adequado.
- *Obstrução ao fluxo*. Lesões podem obstruir o fluxo sanguíneo de um vaso (p. ex., placa aterosclerótica) ou impedir a abertura de uma valva ou provocar um aumento da pressão da câmara ventricular (p. ex., estenose da valva aórtica, hipertensão sistêmica ou coarctação da aorta). No caso de um bloqueio valvar, o aumento da pressão sobrecarrega a câmara, que bombeia contra a obstrução.
- *Fluxo regurgitante*. Uma parte do débito de cada contração flui para trás através de uma valva incompetente, adicionando uma sobrecarga de volume aos átrios ou ventrículos afetados (p. ex., o ventrículo esquerdo na regurgitação aórtica; o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo na regurgitação mitral).
- *Fluxo colateral*. O sangue pode ser desviado de uma parte do coração para outra (p. ex., do ventrículo esquerdo para o ventrículo direito) por defeitos que podem ser congênitos ou adquiridos (p. ex., após um infarto do miocárdio). O fluxo colateral também pode ocorrer entre os vasos sanguíneos, como na persistência do canal arterial (PCA).
- *Distúrbios da condução cardíaca*. Os defeitos de condução ou as arritmias devido à geração ou transmissão descoordenada de impulsos (p. ex., fibrilação atrial ou ventricular) levam a contrações miocárdicas não uniformes e ineficientes, e podem ser de fato letais.
- *Ruptura do coração ou de um vaso principal*. Em tais circunstâncias (p. ex., ferimento por disparo de arma de fogo ao ventrículo esquerdo, ou dissecção e ruptura da aorta), há sangramento maciço dentro das cavidades corporais ou externamente.

A maioria das doenças cardiovasculares resulta de uma relação complexa de fatores genéticos e ambientais; eles podem romper as vias de sinalização que controlam a morfogênese, afetar a sobrevida do miócito após a lesão, ou afetar a contratilidade ou condução elétrica em face dos estressores biomecânicos. Além disso, a patogenia de muitos defeitos cardíacos congênitos envolve uma anormalidade genética subjacente cuja expressão é modificada por fatores ambientais ou maternos (ver adiante). E mais, os genes que controlam o desenvolvimento do coração também podem regular a resposta a várias formas de lesão, incluindo o envelhecimento. Polimorfismos sutis podem ter um impacto significativo no risco de muitas formas de cardiopatia e, como discutido adiante, diversos distúrbios cardíacos de início na idade adulta apresentam uma base essencialmente genética. Assim, a genética cardiovascular fornece uma importante perspectiva para a patogenia da cardiopatia, e os diagnósticos moleculares estão se tornando, cada vez mais, uma parte crítica de sua classificação.

Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca, frequentemente chamada de *insuficiência cardíaca congestiva (ICC)*, é uma condição geralmente progressiva e comum, com prognóstico ruim. A cada ano, nos Estados Unidos, a ICC afeta mais de 5 milhões de indivíduos (aproximadamente 2% da população), necessitando de mais de um milhão de internações hospitalares e contribuindo para a morte de quase 300.000 pessoas.

A ICC ocorre quando o coração é incapaz de bombear o sangue em uma proporção suficiente para atender às demandas metabólicas dos tecidos, ou é capaz disso apenas na presença de uma pressão de enchimento elevada. Ela é o estágio final comum de muitas formas de cardiopatia crônica, frequentemente se desenvolvendo de modo

insidioso devido aos efeitos cumulativos da sobrecarga crônica de trabalho (p. ex., na doença valvar ou hipertensão) ou da cardiopatia isquêmica (p. ex., após infarto do miocárdio com lesão cardíaca). Entretanto, os estresses hemodinâmicos agudos, tais como sobrecarga líquida, disfunção valvar súbita ou infarto do miocárdio, podem precipitar a ICC súbita.

Quando a carga de trabalho aumenta ou a função cardíaca está comprometida, vários mecanismos fisiológicos mantêm a pressão arterial e perfusão dos órgãos:

- *Mecanismo de Frank-Starling*, no qual o aumento dos volumes de enchimento dilata o coração e aumenta a formação subsequente de pontes transversais de actina-miosina, aumentando a contratilidade e o volume de derrame
  - *Adaptações miocárdias, incluindo hipertrofia com ou sem dilatação das câmaras cardíacas*. Em muitos estados patológicos, a insuficiência cardíaca é precedida por hipertrofia cardíaca, que é a resposta compensatória do miocárdio ao maior trabalho mecânico. O conjunto de alterações moleculares, celulares e estruturais que ocorrem em resposta à lesão ou às alterações nas condições de carga é chamado de *remodelamento ventricular*.
  - *Ativação dos sistemas neuro-humorais* para aumentar a função cardíaca e/ou regular volumes e pressões de enchimento
    - Liberação de noradrenalina (norepinefrina) pelos nervos cardíacos adrenérgicos do sistema nervoso autônomo (que aumenta a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e a resistência vascular).
    - Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
    - Liberação do peptídeo natriurético atrial. Os dois últimos fatores agem para ajustar os volumes e as pressões de enchimento.

Esses mecanismos adaptativos podem ser adequados para manter o débito cardíaco normal em face de transtornos agudos, porém a capacidade desses mecanismos em manter o desempenho cardíaco pode, com o tempo, ser excedida. Além disso, alterações patológicas sobrepostas, tais como a apoptose dos miócitos, as alterações intracelulares do citoesqueleto e a deposição da matriz extracelular, podem causar distúrbios estruturais e funcionais adicionais. A insuficiência cardíaca pode resultar da deterioração progressiva da função contrátil do miocárdio *(disfunção sistólica)* —refletida como uma diminuição na fração de ejeção (FE, a porcentagem do volume de sangue ejetado do ventrículo durante a sístole; a fração normal é de aproximadamente 45% a 65%). A redução na FE pode ocorrer com lesão isquêmica, adaptação inadequada à sobrecarga de pressão ou volume devido à hipertensão ou doença valvar, ou dilatação ventricular. Cada vez mais, a insuficiência cardíaca é reconhecida como o resultado da incapacidade de a câmara cardíaca expandir-se e ser preenchida de modo suficiente durante a diástole (disfunção diastólica) devido a, por exemplo, hipertrofia do ventrículo esquerdo, fibrose miocárdica, pericardite constritiva, ou deposição de amiloide.

Hipertrofia Cardíaca: Fisiopatologia e Progressão até a Insuficiência Cardíaca

O aumento persistente do trabalho mecânico devido à sobrecarga de pressão ou volume (p. ex., hipertensão sistêmica ou estenose aórtica) ou a sinais tróficos (p. ex., aqueles mediados pela ativação dos receptores β-adrenérgicos), leva ao aumento do tamanho dos miócitos *(hipertrofia)*; cumulativamente, isso aumenta o tamanho e o peso do coração (Fig. 12-1). A hipertrofia requer o aumento da síntese de proteínas, o que possibilita a organização de sarcômeros adicionais, assim como um número maior de mitocôndrias. Os miócitos hipertróficos também apresentam núcleos aumentados, atribuídos ao aumento da ploidia de DNA, resultante da replicação do DNA na ausência de divisão celular. O padrão de hipertrofia reflete a natureza do estímulo. Na *hipertrofia por sobrecarga de pressão* (p. ex., devido à hipertensão ou à estenose aórtica), os novos sarcômeros estão predominantemente depositados em paralelo aos eixos longos das células, expandindo a área transversal dos miócitos nos ventrículos e causando um aumento concêntrico na espessura da parede. Por outro lado, a *hipertrofia por sobrecarga de volume* é caracterizada pelos novos sarcômeros que são depositados em série com os sarcômeros existentes, levando principalmente a dilatação ventricular. Como resultado, na dilatação devido à sobrecarga de volume, ou na dilatação que acompanha a insuficiência de um coração com sobrecarga anterior de pressão, a espessura da parede pode ser maior, normal ou menor do que o normal. Consequentemente, o peso do coração, em vez da espessura da parede, é a melhor medida de hipertrofia em corações dilatados.

FIGURA 12-1 Hipertrofia do ventrículo esquerdo. **A**, Hipertrofia por pressão devido a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. O ventrículo esquerdo está na parte inferior direita dessa vista apical das quatro câmaras do coração. **B**, Hipertrofia do ventrículo esquerdo com e sem dilatação, vista em cortes transversais do coração. Comparados com o coração normal (centro), os corações hipertrofiados por pressão (*à esquerda* e em **A**) apresentam massa aumentada e uma parede espessa do ventrículo esquerdo, enquanto o coração hipertrofiado e dilatado (*à direita*) apresenta massa aumentada e uma espessura de parede normal. **C**, Miocárdio normal. **D**, Miocárdio hipertrofiado (os painéis **C** e **D** são fotomicrografias na mesma amplificação). Observe os aumentos do tamanho da célula e do núcleo nos miócitos hipertrofiados. (**A**,**B**, Reproduzidos com permissão de Edwards WD: Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens. In Emmanouilides GC, et al [eds]: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults, 5th ed. Filadélfia, Williams & Wilkins, 1995, p 86.)

A hipertrofia cardíaca pode ser substancial na cardiopatia clínica. Os corações com peso duas a três vezes maior do que o normal são comuns em pacientes com hipertensão sistêmica, cardiopatia isquêmica, estenose aórtica, regurgitação mitral ou cardiomiopatia dilatada; e corações podem ter o peso três a quatro vezes maior do que o normal naqueles com regurgitação aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

Alterações importantes ao nível tecidual e celular ocorrem na hipertrofia cardíaca. O mais importante é que a hipertrofia de miócitos não é acompanhada por um aumento proporcional do número de capilares. Como resultado, o suprimento de oxigênio e nutrientes para o coração hipertrofiado, particularmente aquele que está com sobrecarga de pressão, é mais tênue do que para o coração normal. No mesmo momento, o consumo de oxigênio pelo coração hipertrofiado está elevado devido ao aumento da carga de trabalho que controla o processo. A hipertrofia também é frequentemente acompanhada pela deposição de tecido fibroso (fibrose intersticial). As alterações moleculares incluem a expressão de genes precoces imediatos (p. ex., *FOS*, *JUN*, *MYC* e *EF12-01-9788535281637*) (Cap. 2). Com a sobrecarga hemodinâmica prolongada, pode existir um estímulo para ativação do padrão de expressão gênica, que é semelhante ao visto durante o desenvolvimento cardíaco fetal (incluindo a expressão seletiva de formas embrionárias/fetais da cadeia pesada da β-miosina, peptídeos natriuréticos e colágeno).

Em nível funcional, a hipertrofia cardíaca está associada à maior demanda metabólica devido ao aumento da massa, frequência cardíaca e contratilidade (estado inotrópico ou força de contração), todos os quais aumentam o consumo de oxigênio pelo coração. *Como resultado dessas alterações, o coração hipertrofiado é vulnerável à descompensação relacionada à isquemia*, que pode evoluir para insuficiência cardíaca e, por fim, levar à morte.

A sequência proposta dos eventos inicialmente benéficos — e posteriormente prejudiciais — em resposta ao maior trabalho cardíaco está resumida na Figura 12-2. *As alterações moleculares e celulares nos corações hipertrofiados que inicialmente medeiam a função aumentada podem contribuir para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca*. Isso pode ocorrer em função:

HIPERTENSÃO
Sobrecarga de pressão

DOENÇA VALVAR
Sobrecarga de pressão e/ou de volume

INFARTO DO MIOCÁRDIO
Disfunção regional com sobrecarga de volume

↑ Trabalho cardíaco

↑ Estresse das paredes

Estiramento de células

Hipertrofia e/ou dilatação

Caracterizada por:
- ↑ Tamanho e massa cardíacos
- ↑ Síntese de proteínas
- Indução dos genes precoces imediatos
- Indução do programa genético fetal
- Proteínas anormais
- Fibrose
- Vasculatura inadequada

Disfunção cardíaca

Caracterizada por:
- Insuficiência cardíaca (sistólica/diastólica)
- Arritmias
- Estimulação neuro-humoral

FIGURA 12-2 Representação esquemática das causas e consequências da hipertrofia cardíaca.

- Do metabolismo anormal do miocárdio.
- Das alterações na utilização intracelular dos íons cálcio.
- Da apoptose dos miócitos.
- Da reprogramação da expressão gênica, que pode ocorrer, em parte, através de alterações na expressão de miRNAs, pequenos RNAs não codificantes que inibem a expressão gênica (Cap. 1).

O grau de anormalidade estrutural do coração na ICC nem sempre reflete a gravidade da disfunção, e a base estrutural, bioquímica e molecular para a insuficiência contrátil do miocárdio pode ser desconhecida.

À necropsia, os corações de pacientes com ICC geralmente são pesados e dilatados, e podem ser relativamente delgados; eles exibem evidência microscópica de hipertrofia, mas a extensão dessas alterações é extremamente variável. Em corações que sofreram infarto do miocárdio, a perda da capacidade de bombeamento devido à morte de miócitos leva à hipertrofia associada ao trabalho do miocárdio viável circundante. Na cardiopatia valvar, a pressão ou volume elevado sobrecarrega o miocárdio inteiro. O aumento da massa do coração, devido à doença, está correlacionado com o excesso de mortalidade e morbidade cardíacas; de fato, a cardiomegalia é um fator de risco independente para a morte súbita.

Em contraste com a hipertrofia patológica (que frequentemente está associada à lesão contrátil), a hipertrofia induzida pelo exercício físico regular e vigoroso apresenta efeitos variados no coração, dependendo do tipo de exercício. O exercício aeróbico (p. ex., corrida de longa distância) tende a estar associado à hipertrofia por volume, que pode ser acompanhada pelo aumento da densidade capilar (ao contrário de outras formas de hipertrofia) e pela diminuição na frequência cardíaca e pressão arterial de repouso — efeitos que são benéficos. Essas alterações algumas vezes são denominadas *hipertrofia fisiológica*. O exercício estático (p. ex., levantamento de peso) está associado à hipertrofia por pressão e parece estar relacionado a alterações deletérias.

Seja qual for a sua base, a ICC é caracterizada por graus variáveis de débito cardíaco e perfusão tecidual reduzidos (algumas vezes denominada insuficiência anterógrada), bem como pelo represamento do sangue no sistema venoso de capacitância (insuficiência retrógrada); o último pode provocar edema pulmonar, edema periférico, ou ambos. Como resultado, muitos aspectos clínicos significativos e alterações morfológicas observados na ICC são, na verdade, decorrentes de lesões induzidas pela hipoxia e congestão nos tecidos distantes do coração.

O sistema cardiovascular é um circuito fechado. Então, embora a insuficiência do lado direito ou esquerdo possa ocorrer de modo independente, a insuficiência de um lado (particularmente do lado esquerdo) frequentemente resulta em esforço excessivo do outro, provocando a insuficiência cardíaca global. Apesar dessa interdependência, é mais fácil entender a patologia da insuficiência cardíaca considerando a insuficiência cardíaca direita e esquerda separadamente.

Insuficiência Cardíaca Esquerda

A insuficiência cardíaca esquerda é mais frequentemente causada por:

- Cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão.
- Doenças das valvas aórtica e mitral.
- Doenças miocárdicas primárias.

Os efeitos clínicos e morfológicos da ICC esquerda são uma consequência da congestão passiva (acúmulo de sangue na circulação pulmonar), estase do sangue nas câmaras esquerdas e perfusão inadequada dos tecidos levando à disfunção do órgão.

Morfologia

Coração

Os achados do coração dependem do processo de doença, variando de infartos do miocárdio, valvas estenóticas ou regurgitantes, até doença miocárdica intrínseca. Com exceção da insuficiência causada pela estenose da valva mitral ou cardiomiopatias restritivas incomuns (descritas adiante), o ventrículo esquerdo geralmente está hipertrofiado e frequentemente dilatado, algumas vezes de forma maciça. As alterações microscópicas são inespecíficas: há principalmente hipertrofia de miócitos e graus variados de fibrose intersticial. A função deficiente do ventrículo esquerdo geralmente causa a dilatação secundária do átrio esquerdo, o que aumenta o risco de fibrilação atrial. Como resultado, há estase do sangue, particularmente no apêndice atrial, que é uma região comum de formação de trombo.

Pulmões

A congestão e **edema** pulmonares deixam os pulmões pesados e úmidos, conforme descrito em outros lugares (Caps. 4 e 15). As alterações pulmonares — da mais leve para a mais grave — incluem (1) edema perivascular e intersticial, particularmente nos septos interlobulares, que são responsáveis pelas características linhas B e C de Kerley, observadas no estudo de radiografia do tórax sobre a ICC, (2) alargamento edematoso progressivo dos septos alveolares, e (3) acúmulo de líquido de edema nos espaços alveolares. Algumas hemácias e proteínas plasmáticas extravasam para o líquido de edema dentro dos espaços alveolares, onde são fagocitadas e digeridas pelos macrófagos, que armazenam o ferro recuperado pela hemoglobina, na forma de hemossiderina. Esses *macrófagos que contêm hemossiderina* (também chamados de **células da insuficiência cardíaca**) são sinais indicativos de episódios anteriores de edema pulmonar. Os derrames pleurais surgem da pressão elevada dos capilares da pleura e da transudação resultante do líquido na cavidade pleural.

Os sintomas iniciais da insuficiência cardíaca esquerda estão relacionados à congestão e ao edema pulmonar e podem ser muito sutis. Inicialmente, tosse e *dispneia* (falta de ar) podem ocorrer somente com esforço. Conforme a ICC progride, a piora do edema pulmonar pode causar a *ortopneia* (dispneia ao deitar-se, aliviada ao sentar-se ou ficar de pé) ou a *dispneia paroxística noturna* (dispneia que geralmente ocorre à noite, tão grave que induz a sensação de sufocação). A dispneia em repouso pode ocorrer a seguir. A *fibrilação atrial*, uma contração descoordenada e caótica do átrio, exacerba a ICC devido à perda do “kick” atrial e sua contribuição de 10% a 15% ao enchimento ventricular.

A fração de ejeção reduzida leva à diminuição da perfusão renal, provocando a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona como um mecanismo compensatório para corrigir a hipotensão “aparente”. Isso leva à retenção de sal e água, com expansão dos volumes dos líquidos intersticial e intravascular (Caps. 4 e 11), que então exacerbam o edema pulmonar em desenvolvimento. Se a hipoperfusão do rim se torna grave o suficiente, a excreção deficiente dos produtos de nitrogênio pode provocar azotemia (chamada de *azotemia pré-renal* por causa da sua origem vascular; Cap. 20). Na ICC bem avançada, a hipoperfusão cerebral pode dar origem à *encefalopatia hipóxica* (Cap. 28), com irritabilidade, perda de atenção e inquietude, podendo progredir para estupor e coma com lesão cerebral isquêmica.

A insuficiência cardíaca esquerda pode ser dividida em insuficiência sistólica e diastólica:

- A *insuficiência sistólica* é definida pela fração de ejeção insuficiente (insuficiência da bomba), e pode ser causada por qualquer um dos muitos distúrbios que danificam ou desorganizam a função contrátil do ventrículo esquerdo.
- Na *insuficiência diastólica*, o ventrículo esquerdo está anormalmente rígido e não consegue relaxar durante a diástole. Assim, embora a função cardíaca esteja relativamente preservada em repouso, o coração é incapaz de aumentar seu débito em resposta ao aumento da demanda metabólica dos tecidos periféricos (p. ex., durante o exercício). Além disso, como o ventrículo esquerdo não consegue expandir-se normalmente, qualquer aumento na pressão de enchimento é imediatamente transferido de volta à circulação pulmonar, produzindo rápido início de edema pulmonar (*edema pulmonar rápido*). A insuficiência diastólica ocorre de modo predominante em pacientes com mais de 65 anos e, por razões ainda não conhecidas, é mais comum em mulheres. A hipertensão é a etiologia subjacente mais comum; diabetes melito, obesidade e estenose bilateral da artéria renal também podem contribuir para o risco. O relaxamento reduzido do ventrículo esquerdo pode originar-se da fibrose miocárdica (p. ex., em cardiomiopatias e na cardiopatia isquêmica) e de distúrbios infiltrativos associados a cardiomiopatias restritivas (p. ex., amiloidose cardíaca). A insuficiência diastólica pode aparecer em pacientes idosos sem qualquer fator predisponente conhecido, possivelmente como um aumento da inflexibilidade normal do coração com a idade. A pericardite constritiva (ver adiante) também pode limitar o relaxamento do miocárdio e, portanto, imita a disfunção diastólica primária.

Insuficiência Cardíaca Direita

A insuficiência cardíaca direita é mais comumente causada pela insuficiência cardíaca esquerda, uma vez que qualquer aumento na pressão da circulação pulmonar, decorrente da insuficiência cardíaca esquerda, inevitavelmente produz uma carga no lado direito do coração. Consequentemente, as causas da insuficiência cardíaca direita incluem todas as que induzem a insuficiência cardíaca esquerda. A insuficiência cardíaca direita

isolada não é frequente e normalmente ocorre em pacientes com um dos vários distúrbios que afetam os pulmões; logo, muitas vezes ela é denominada *cor pulmonale*. Além das doenças parenquimais pulmonares, o *cor pulmonale* também pode surgir em decorrência dos distúrbios que afetam a vasculatura pulmonar, como, por exemplo, a hipertensão pulmonar primária (Cap. 15), o tromboembolismo pulmonar recorrente (Cap. 4), ou condições que causam vasoconstrição pulmonar (apneia obstrutiva do sono, doença da altitude). *O aspecto comum desses distúrbios é a hipertensão pulmonar* (ver adiante), que resulta em hipertrofia e dilatação do lado direito do coração. Nos casos extremos, o desvio para esquerda do septo interventricular pode até causar a disfunção do ventrículo esquerdo. Os principais efeitos morfológicos e clínicos da insuficiência cardíaca direita primária diferem daqueles da insuficiência cardíaca esquerda quanto à congestão pulmonar, que é mínima, enquanto o ingurgitamento dos sistemas venosos portal e sistêmico é pronunciado.

Morfologia

Coração

Do mesmo modo que na insuficiência cardíaca esquerda, a morfologia cardíaca varia de acordo com a causa. Raramente, podem estar presentes defeitos estruturais, como anormalidades das valvas tricúspide e pulmonar ou fibrose endocárdica (como na cardiopatia carcinoide). Entretanto, uma vez que a insuficiência cardíaca direita isolada é mais frequentemente causada pela doença pulmonar, a maioria dos casos exibe somente a hipertrofia e a dilatação do átrio e ventrículo direitos.

Fígado e Sistema Portal

A congestão dos vasos hepáticos e portais pode produzir alterações patológicas no fígado, baço e trato GI. O fígado geralmente aumenta em tamanho e peso **(hepatomegalia congestiva)** devido a uma **congestão passiva** proeminente, maior em torno das veias centrais (Cap. 4). No exame macroscópico, isso aparece como zonas pericentrais congestas, vermelho-acastanhadas, com regiões periportais pálidas e de coloração relativamente normal, produzindo a aparência característica de “fígado em noz moscada” (Cap. 4). Em alguns casos, principalmente quando a insuficiência cardíaca esquerda com hipoperfusão também está presente, a hipoxia centrolobular grave produz necrose centrolobular. Na insuficiência cardíaca direita grave de longa duração, as áreas centrais podem tornar-se fibróticas, eventualmente culminando em **cirrose cardíaca** (Cap. 18). A hipertensão portal também causa o aumento do baço com sequestro plaquetário **(esplenomegalia congestiva)**, e pode contribuir para congestão e edema crônicos da parede do intestino. Esse último pode ser grave o suficiente para interferir na absorção de nutrientes (e/ou medicamentos).

Espaços Pleural, Pericárdico e Peritoneal

A congestão venosa sistêmica pode levar ao acúmulo de líquido nos espaços pleural, pericárdico e peritoneal (**derrames**; derrames peritoneais são também são chamados de **ascites**). Grandes derrames pleurais podem afetar a distensão do pulmão, causando atelectasia, e ascites substanciais também podem limitar a excursão diafragmática, causando dispneia em uma base puramente mecânica.

Tecidos Subcutâneos

O edema periférico das porções inferiores do corpo, especialmente do tornozelo (pedioso) e pré-tibial, é uma característica inconfundível da insuficiência cardíaca direita. Nos pacientes cronicamente acamados, o edema pode ser principalmente pressacral. O edema maciço e generalizado (**anasarca**) também pode ocorrer.

O rim e o cérebro também são também muito afetados na insuficiência cardíaca direita. A congestão renal é mais acentuada na insuficiência cardíaca direita do que na esquerda, levando a maior retenção de líquido, edema periférico e azotemia mais pronunciada. A congestão venosa e a hipoxia do sistema nervoso central também podem produzir *deficits* da função mental que são semelhantes àqueles vistos na insuficiência cardíaca esquerda com perfusão sistêmica deficiente.

Embora tenhamos discutido a insuficiência cardíaca direita e esquerda separadamente, é importante enfatizar novamente que, em muitos casos, de descompensação cardíaca crônica, os pacientes apresentam um quadro de ICC biventricular com sintomas que refletem tanto a insuficiência cardíaca direita quanto a esquerda.

A terapia padrão para a ICC é principalmente farmacológica. Os fármacos que provocam liberação de líquido (p. ex., diuréticos), bloqueiam o eixo renina-angiotensina-aldosterona (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina) e diminuem o tônus adrenérgico (p. ex., bloqueadores β1-adrenérgicos) são particularmente benéficos. A eficácia dessas duas últimas classes de medicamentos suporta o conceito de que as alterações neuro-humorais na ICC (p. ex., elevações de renina e noradrenalina) são contribuições mal adaptativas para a insuficiência cardíaca.

Abordagens mais recentes para melhorar a função cardíaca incluem dispositivos de auxílio mecânico e ressincronização dos impulsos elétricos para aumentar a eficiência cardíaca. Curiosamente, alguns pacientes tratados com auxílio mecânico podem recuperar a função o suficiente para não mais depender do dispositivo. Também há um entusiasmo considerável por novas terapias, incluindo abordagens baseadas em células, embora ainda existam vários obstáculos na implantação das mesmas.

Conceitos-chave

Insuficiência Cardíaca

- A ICC ocorre quando o coração é incapaz de fornecer a perfusão adequada para atender às necessidades metabólicas dos tecidos periféricos; o débito cardíaco inadequado é geralmente acompanhado por congestão aumentada na circulação venosa.
- A insuficiência cardíaca esquerda é mais comumente causada por cardiopatia isquêmica, hipertensão sistêmica, doença da valva mitral ou aórtica, e doenças primárias do miocárdio; os sintomas são principalmente uma consequência da congestão e edema pulmonares, embora a hipoperfusão sistêmica possa causar disfunção renal e cerebral secundária.
- A insuficiência cardíaca direita é mais frequentemente causada pela insuficiência cardíaca esquerda, e menos comumente por distúrbios pulmonares primários; os sintomas são principalmente relacionados a edema periférico e congestão visceral.

Cardiopatia Congênita

A cardiopatia congênita (CC) é um termo geral usado para designar as anormalidades do coração ou dos grandes vasos, que estão presentes ao nascimento. A maioria das cardiopatias congênitas origina-se de um defeito na embriogênese durante a 3ª e a 8ª semana de gestação, quando as principais estruturas cardiovasculares se formam e começam a funcionar. As anomalias mais graves são incompatíveis com a sobrevida intrauterina, e malformações cardíacas significativas são comuns em lactentes prematuros e natimortos. Por outro lado, os defeitos que afetam câmaras individuais ou regiões isoladas do coração são frequentemente compatíveis com a maturação embrionária e o nascimento. Essa categoria inclui defeitos na septação, obstruções unilaterais e anomalias da via de saída. Os defeitos na septação, ou "buracos no coração", incluem defeitos do septo atrial (DSAs) ou defeitos do septo ventricular (DSVs). A lesão estenótica pode estar ao nível da valva cardíaca ou de toda a câmara cardíaca, como na síndrome da hipoplasia do coração esquerdo. As anomalias da via de saída incluem o percurso inadequado dos grandes vasos a partir da massa ventricular. Em geral, essas formas de cardiopatia congênita apresentam manifestações clinicamente importantes somente após o nascimento — reveladas pela transição de circulação fetal para perinatal.

Incidência

Com uma incidência de até 5%, as malformações cardiovasculares congênitas estão entre os defeitos mais prevalentes ao nascimento e são o tipo mais comum de cardiopatia pediátrica. Aproximadamente 1% dos indivíduos apresenta formas significativas de cardiopatia congênita que são diagnosticadas no primeiro ano de vida. Entretanto, as formas mais leves de cardiopatia congênita — tais como valvas semilunares bicúspides, com uma incidência de 1%-2% — podem não se tornar evidentes até a idade adulta. Doze distúrbios são responsáveis por cerca de 85% dos casos; suas frequências são listadas na Tabela 12-2.

Tabela 12-2

Frequências das Malformações Cardíacas Congênitas*

Malformação	Incidência de Nascidos Vivos por Milhão	%
Defeito do septo ventricular	4.482	42
Defeito do septo atrial	1.043	10
Estenose pulmonar	836	8
Persistência do canal arterial	781	7
Tetralogia de Fallot	577	5
Coarctação da aorta	492	5
Defeito do septo atrioventricular	396	4
Estenose aórtica	388	4
Transposição das grandes artérias	388	4
Tronco arterial	136	1
Drenagem venosa pulmonar anômala total	120	1
Atresia da tricúspide	118	1
Total	9.757	

*Apresentadas na forma de quartil superior de 44 estudos publicados. A soma das porcentagens não atinge 100% por causa do arredondamento.

Fonte: Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.

O número de indivíduos que sobrevivem com cardiopatia congênita até a idade adulta está aumentando rapidamente e estima-se que ela esteja em cerca de 1 milhão de pessoas nos Estados Unidos. Muitas dessas pessoas se beneficiaram dos avanços no reparo cirúrgico pós-natal (ou mesmo intrauterino) precoce de seus defeitos estruturais. Entretanto, em alguns casos, os reparos cirúrgicos podem não restaurar completamente a normalidade; os pacientes podem já ter sofrido alterações pulmonares ou miocárdicas que não são mais reversíveis, ou podem sofrer de arritmias devido à cicatrização cirúrgica. Outros fatores que afetam o resultado em longo prazo incluem os riscos associados ao uso de materiais e dispositivos protéticos (p. ex., substitutos de valvas ou *patches* miocárdicos) e os estressores cardiovasculares associados à gestação que podem levar à insuficiência um coração reparado.

Desenvolvimento Cardíaco

As diversas malformações observadas na cardiopatia congênita são causadas por erros que ocorrem durante a morfogênese cardíaca (Fig. 12-3). Os primeiros precursores cardíacos originam-se no mesoderma lateral e se movem para a linha média em duas ondas migratórias, para gerar um crescente de células, consistindo no primeiro e no segundo campo cardíaco, próximo ao 15° dia do desenvolvimento. Ambos os campos contêm células progenitoras multipotentes que podem produzir todos os principais tipos de células do coração: endocárdio, miocárdio e células musculares lisas. No entanto, cada campo cardíaco é diferencialmente marcado pela expressão de grupos de genes distintos. Assim, o primeiro campo cardíaco expressa o fator de transcrição Hand1, ao passo que o segundo campo cardíaco expressa o fator de transcrição Hand2 e o fator de crescimento de fibroblastos-10.

Primeiro campo cardíaco
Segundo campo cardíaco
Crista neural cardíaca

A Modelo do primeiro campo cardíaco
B Migração do segundo campo cardíaco
C Migração da crista neural
D Formação completa do coração com quatro câmaras

FIGURA 12-3 Desenvolvimento cardíaco humano, enfatizando as três principais fontes de células. **A**, 15° dia. As células do primeiro campo cardíaco (PCC) (mostradas em vermelho) formam um crescente no embrião anterior com as células do segundo campo cardíaco (SCC) (mostradas em amarelo) próximas ao PCC. **B**, 21° dia. As células do SCC repousam dorsais ao tubo cardíaco reto e começam a migrar (*setas*) para as extremidades anterior e posterior do tubo para formar o ventrículo direito, conetronco (CT) e parte dos átrios (A). **C**, 28° dia. Após o dobramento para direita do tubo cardíaco, as células da crista neural cardíaca (mostradas em azul) também migram (*seta*) para o interior da via de saída a partir das dobras neurais para septar a via de saída e criar o padrão bilateral simétrico das artérias do arco aórtico. **D**, 50° dia. A septação dos ventrículos, átrios e valvas atrioventriculares (VAV) resulta no coração com quatro câmaras apropriadamente configurado. ACD, artéria carótida direita; ACE, artéria carótida esquerda; AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; AP, artéria pulmonar; ASCD, artéria subclávia direita; ASCE, artéria subclávia esquerda; CA, canal arterial; SA, saco aórtico; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo; V, ventrículo. (Modificada com permissão de Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.)

Mesmo nesse estágio inicial de desenvolvimento, cada campo cardíaco é destinado a dar origem a partes isoladas do coração. Desse modo, as células derivadas do primeiro campo cardíaco originam o ventrículo esquerdo, ao passo que as células derivadas do segundo campo cardíaco dão origem à via de saída, ao ventrículo direito e à maior parte do átrio. Em torno do 20° dia, o crescente inicial das células se desenvolve e forma o tubo cardíaco, que se dobra para direita e inicia a formação das câmaras cardíacas básicas cerca de 8 dias depois. Nesse momento, dois outros eventos críticos ocorrem: (1) as células derivadas da crista neural migram para a via de saída, onde elas participam da septação da via de saída e da formação dos arcos aórticos, e (2) o tecido conjuntivo intersticial, que será o futuro canal atrioventricular, e a via de saída aumentam para produzir tumefações conhecidas como coxins endocárdicos. Por volta do 50° dia, uma maior septação dos ventrículos, átrios e valvas atrioventriculares produz o coração com quatro câmaras.

A orquestração adequada dessas importantes transformações depende de uma rede de fatores de transcrição que são regulados por várias vias de sinalização, particularmente as vias Wnt, Hedgehog, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator morfogenético ósseo, TGF-β, fator de crescimento de fibroblastos e Notch (Cap. 1). Além disso, micro-RNAs específicos desempenham papéis críticos no desenvolvimento cardíaco, coordenando padrões e níveis de expressão de fator de transcrição. O coração é um órgão mecânico que gera sangue pulsátil desde seus estágios iniciais de desenvolvimento. Portanto, é provável que as forças hemodinâmicas desempenhem um papel importante no desenvolvimento cardíaco, da mesma forma que elas influenciam as adaptações no coração adulto, tais como hipertrofia e dilatação.

Muitos dos defeitos hereditários que afetam o desenvolvimento cardíaco envolvem genes que codificam os fatores de transcrição; normalmente, eles causam perda parcial da função e são autossômicos dominantes (ver adiante). Até mesmo diminuições relativamente pequenas na atividade podem resultar em defeitos significativos. Além disso, é possível que estresses ambientais transitórios, durante o primeiro trimestre da gestação, que alteram a atividade desses mesmos genes, levem a defeitos adquiridos que imitam aqueles produzidos por mutações hereditárias.

Etiologia e Patogenia

As principais causas conhecidas da cardiopatia congênita são as anormalidades genéticas esporádicas. Elas podem ter a forma de mutações monogênicas, pequenas perdas cromossômicas, e adições ou deleções de cromossomos inteiros (trissomias e monossomias). No caso de mutações monogênicas, os genes afetados codificam proteínas que pertencem a várias classes funcionais diferentes (Tabela 12-3); como mencionado, muitos desses genes envolvem fatores de transcrição. Como os pacientes afetados são heterozigotos para essas mutações, uma redução de 50% da atividade desses fatores (ou até menos) pode ser o suficiente para prejudicar o desenvolvimento cardíaco.

Tabela 12-3

Exemplos Selecionados dos Defeitos Genéticos Associados à Cardiopatia Congênita*

Distúrbio	Gene(s)	Função do Produto Genético
Não Sindrômicos		
DSA ou defeitos de condução	*NKX2.5*	Fator de transcrição
DSA ou DSV	*GATA4*	Fator de transcrição
Tetralogia de Fallot	*ZFPM2* ou *NKX2.5*	Fatores de transcrição
Sindrômicos†		
Síndrome de Alagille —estenose da artéria pulmonar ou tetralogia de Fallot	*JAG1* ou *NOTCH2*	Proteínas de sinalização ou receptores
Síndrome de Char — PCA	*TFAP2B*	Fator de transcrição
Síndrome CHARGE —DSA, DSV, PCA, ou lado direito do coração hipoplásico	*CHD7*	Proteína de ligação helicase
Síndrome de Di George —DSA, DSV, ou obstrução da via de saída	*TBX1*	Fator de transcrição
Síndrome de Holt-Oram —DSA, DSV, ou defeito de condução	*TBX5*	Fator de transcrição
Síndrome de Noonan —estenose da valva pulmonar, DSV, ou cardiomiopatia hipertrófica	*PTPN11, KRAS, SOS1*	Proteínas de sinalização

CHARGE, *C*oloboma posterior, defeito cardíaco (do inglês, *h*eart), *a*tresia coanal, *r*etardo, anomalias *g*enitais e auditivas (do inglês, *ear*); DSA, defeito do septo atrial; DSV, defeito do septo ventricular; PCA, persistência do canal arterial.

*Mutações diferentes podem causar o mesmo fenótipo, e mutações em alguns genes podem causar vários fenótipos (p. ex., *NKX2.5*). Muitas dessas lesões congênitas também podem ocorrer esporadicamente, sem mutação genética específica.

†Somente as manifestações cardíacas da síndrome estão listadas; as outras alterações esqueléticas, faciais, neurológicas e viscerais não foram incluídas.

Além disso, muitos dos fatores de transcrição interagem com grandes complexos proteicos, justificando o motivo pelo qual as mutações em qualquer um dos inúmeros genes podem produzir defeitos similares. Assim, os três fatores de transcrição GATA4, TBX5 e NKX2-5, que estão mutados em alguns pacientes com defeitos dos septos atrial e ventricular, ligam-se entre si e coordenam a expressão de genes-alvo necessários para o desenvolvimento cardíaco adequado. GATA4 e TBX20 também estão mutados, em formas raras de cardiomiopatia, de início na idade adulta (ver adiante), indicando seus papéis importantes não só no desenvolvimento, mas na manutenção da função normal do coração pós-natal.

Outras mutações monogênicas associadas à cardiopatia congênita podem alterar as proteínas estruturais ou afetar as moléculas das vias de sinalização. Assim, as mutações em genes que codificam vários componentes da via Notch (Cap. 1) estão associadas a diversos defeitos cardíacos congênitos, incluindo valva aórtica bicúspide (*NOTCH1*, discutido adiante) e tetralogia de Fallot (*JAG1* e *NOTCH2*). Como descrito no Capítulo 11, mutações na fibrilina formam a base para a síndrome de Marfan — associada a defeitos valvares e aneurismas aórticos. Embora a fibrilina seja uma proteína estrutural importante na MEC, ela também é um regulador negativo importante da sinalização de TGF-β, e a sinalização hiperativa de TGF-β contribui para as anormalidades cardiovasculares na síndrome de Marfan e síndrome de Loeys-Dietz.

Um exemplo notável de uma pequena lesão cromossômica que causa a cardiopatia congênita é a deleção do cromossomo 22q11.2, que ocorre em até 50% dos pacientes com síndrome de DiGeorge. Nessa síndrome, o quarto arco branquial e as estruturas derivadas da terceira e quarta bolsas faríngeas (que contribuem para a

formação do timo, paratireoide e coração) desenvolvem-se de modo anormal. A síndrome é, portanto, associada a múltiplos *deficits* (memoráveis pelo mnemônico CATCH-22, do inglês, c*ardiac abnormality,* a*bnormal facies,* t*hymic aplasia,* c*left palate, and* h*ypocalcemia* — anormalidade cardíaca, fácies anormal, aplasia tímica, fenda palatina e hipocalcemia, todos no cromossomo 22). Entre os 30 ou mais genes presentes nesse segmento do cromossomo, a deleção específica do gene do fator de transcrição *TBX1* é provavelmente a lesão ofensiva. O TBX1 regula a migração da crista neural, bem como a expansão dos progenitores cardíacos no segundo campo cardíaco. Curiosamente, as deleções nessa região também estão associadas a doenças mentais, incluindo a esquizofrenia.

Outras causas genéticas importantes da cardiopatia congênita incluem as aneuploidias cromossômicas, particularmente a síndrome de Turner (monossomia do X) e trissomias do 13, 18 e 21. Além disso, *a causa genética mais comum da cardiopatia congênita é a trissomia do 21 (síndrome de Down)*; cerca de 40% dos pacientes com síndrome de Down apresentam um ou mais defeitos cardíacos, e a maioria frequentemente afeta as estruturas derivadas do segundo campo cardíaco (p. ex., o septo atrioventricular). Os mecanismos pelos quais a aneuploidia provoca a cardiopatia congênita provavelmente envolvem a expressão desregulada de múltiplos genes.

Apesar desses avanços genéticos, nosso conhecimento sobre os mecanismos subjacentes à cardiopatia congênita permanece rudimentar. A maioria dos pacientes afetados não apresenta risco genético identificável, e mesmo aqueles que o apresentam, a natureza e gravidade do defeito são altamente variáveis. Assim, os *fatores ambientais*, isolados ou em combinação com fatores genéticos, também são implicados cada vez mais na cardiopatia congênita. Exemplos incluem infecção por rubéola congênita, diabetes gestacional e exposição a agentes teratogênicos (incluindo alguns agentes terapêuticos). Fatores nutricionais também podem influenciar o risco. Por exemplo, a ingestão de suplementos de folato durante o início da gestação pode reduzir o risco de cardiopatia congênita.

Aspectos Clínicos

A maioria das várias anomalias estruturais na cardiopatia congênita pode ser organizada em três categorias principais:

- Malformações que causam um *shunt da esquerda para a direita*.
- Malformações que causam um *shunt da direita para a esquerda*.
- Malformações que causam *obstrução*.

Um *shunt* é uma comunicação anormal entre as câmaras ou vasos sanguíneos. Os canais anormais permitem que o sangue flua do lado esquerdo (sistêmico) para o lado direito (pulmonar) da circulação ou vice-versa. Quando o sangue do lado direito da circulação flui diretamente para o lado esquerdo (*shunt da direita para a esquerda*), o resultado é a hipoxemia e a *cianose* (uma tonalidade azul-escura na pele e nas membranas mucosas), uma vez que a circulação pulmonar é "ignorada"(*bypassed*) e o sangue venoso pouco oxigenado é desviado diretamente para o suprimento arterial sistêmico. Além disso, os *shunts* da direita para a esquerda podem permitir que os êmbolos das veias periféricas desviem-se dos pulmões e entrem diretamente na circulação sistêmica *(embolia paradoxal)*. A cianose grave de longa duração também provoca um peculiar arrendondamento e aumento distal ("baqueteamento") das pontas dos dedos das mãos e dos pés (chamado de *osteoartropatia hipertrófica*) e *policitemia*. As causas mais importantes dos shunts da direita para a esquerda são a tetralogia de Fallot, a transposição das grandes artérias, a persistência do tronco arterial, a atresia da tricúspide e a drenagem venosa pulmonar anômala total.

Em contraste, os *shunts* da esquerda para a direita (p. ex., DSA, DSV e persistência do canal arterial [PCA]) aumentam o fluxo sanguíneo pulmonar, mas não estão *inicialmente* associados à cianose. Entretanto, os *shunts* da esquerda para a direita elevam cronicamente o volume e a pressão na circulação pulmonar, normalmente de baixa pressão e baixa resistência. Para manter as pressões capilar e venosa pulmonares distais em níveis relativamente normais, as artérias pulmonares musculares (menos de 1 mm de diâmetro) inicialmente respondem com hipertrofia medial e vasoconstrição. No entanto, a vasoconstrição arterial pulmonar prolongada estimula o desenvolvimento de lesões obstrutivas irreversíveis na camada íntima, análogas às alterações arteriolares observadas na hipertensão sistêmica; as artérias pulmonares podem até desenvolver lesões ateroscleróticas evidentes (Cap. 11). O ventrículo direito também responde às alterações vasculares pulmonares por meio de hipertrofia progressiva. Eventualmente, a resistência vascular pulmonar atinge níveis sistêmicos, e o *shunt*

original da esquerda para a direita se torna um *shunt* da direita para a esquerda que introduz o sangue pouco oxigenado à circulação sistêmica *(síndrome de Eisenmenger)*.

Uma vez desenvolvida a hipertensão pulmonar irreversível, os defeitos estruturais da cardiopatia congênita são considerados irreparáveis; a insuficiência cardíaca direita subsequente pode levar à morte do paciente. Isso justifica a intervenção precoce para fechar *shunts* significativos da esquerda para a direita.

A *cardiopatia congênita obstrutiva* ocorre quando há um estreitamento anormal das câmaras, valvas ou vasos sanguíneos, o que inclui coarctação da aorta, estenose da valva aórtica e estenose da valva pulmonar. A obstrução completa é chamada de *atresia*. Em alguns distúrbios (p. ex., tetralogia de Fallot [TOF]), uma obstrução (estenose pulmonar) e um *shunt* (da direita para a esquerda através de um DSV) também estão presentes.

A hemodinâmica alterada na cardiopatia congênita geralmente causa dilatação ou hipertrofia cardíaca (ou ambas). Entretanto, alguns defeitos induzem uma redução no volume e na massa muscular da câmara cardíaca; isso é chamado de *hipoplasia*, se ocorre antes do nascimento, e *atrofia*, quando se desenvolve após o nascimento.

Shunts da Esquerda para a Direita

Os *shunts* da esquerda para a direita são a cardiopatia congênita mais comum; eles incluem DSA, DSV e PCA, conforme mostrado na Figura 12-4. O DSA normalmente aumenta apenas os volumes do fluxo de saída ventricular e pulmonar direitos, enquanto o DSV e a PCA causam o aumento no fluxo sanguíneo e na pressão pulmonares. Dependendo do tamanho e da localização, as manifestações desses *shunts* variam em gravidade, de nenhum sintoma até insuficiência cardíaca fulminante.

FIGURA 12-4 *Shunts* congênitos comuns da esquerda para a direita (as *setas* indicam a direção do fluxo sanguíneo). **A,** Defeito do septo atrial (DSA). **B,** Defeito do septo ventricular (DSV). No DSV, o *shunt* é da esquerda para a direita, e as pressões são iguais em ambos os ventrículos. Geralmente há presença de hipertrofia por pressão do ventrículo direito e hipertrofia por volume do ventrículo esquerdo. **C,** Persistência do canal arterial (PCA). AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

Defeito do Septo Atrial

DSAs são aberturas anormais, fixas no septo atrial, causadas pela formação tecidual incompleta, que permite a comunicação de sangue entre os átrios esquerdo e direito; DSAs são geralmente assintomáticos até a idade adulta (Tabela 12-2 e Fig. 12-4*A*). O DSA não deve ser confundido com *forame oval patente* (*FOP*; veja adiante), que representa a falha no fechamento de um forame (orifício) que é parte do desenvolvimento normal. Tanto o DSA quanto o FOP resultam de defeitos na formação do septo interatrial; segue um breve resumo dos estágios de desenvolvimento dessa estrutura:

- O *septo primo* (*septum primum*) é um crescimento interno membranoso, em forma de crescente, posicionado posteriormente entre os átrios direito e esquerdo, dividindo-os parcialmente; a abertura anterior restante, chamada óstio primo, permite a circulação de sangue do átrio direito para o esquerdo durante o desenvolvimento fetal.
- Antes do septo primo em crescimento obliterar completamente o *óstio primo*, ele desenvolve uma segunda abertura posterior, chamada *óstio segundo*.
- O *septo segundo* (*septum secundum*) é um crescimento interno membranoso subsequente, localizado à direita e anterior ao septo primo.
- O crescimento do septo segundo deixa uma pequena abertura chamada *forame oval*, que está na mesma altura do óstio segundo — o forame oval/óstio segundo permite a continuação do *shunt* da direita para a esquerda do sangue durante o desenvolvimento intrauterino.
- O septo segundo continua a aumentar até formar uma aba de tecido que cobre o forame oval no seu lado esquerdo.

Essa aba de tecido abre e fecha, em resposta aos gradientes de pressão entre os átrios direito e esquerdo; a valva abre somente quando a pressão é maior no átrio direito. Na vida fetal, os pulmões não estão funcionantes, e a pressão na *circulação pulmonar* é maior do que na *circulação sistêmica*; assim, o átrio direito está sob pressões mais elevadas do que o átrio esquerdo, e a valva do forame oval está normalmente aberta. Ao nascimento, com a expansão do pulmão, há uma queda nas pressões vasculares pulmonares, e as pressões do átrio direito estão abaixo daquelas no átrio esquerdo. Como resultado, a valva do forame oval se fecha — geralmente de modo permanente (ver adiante).

Morfologia

Os DSAs são classificados de acordo com sua localização. O **DSA do tipo *secundum*** (90% de todos os DSAs) resulta da formação deficiente do septo segundo próximo ao centro do septo atrial. Eles geralmente não estão associados a outras anomalias, podem ser de qualquer tamanho, e múltiplos ou fenestrados. As **anomalias do tipo *primum*** (5% dos DSAs) ocorrem adjacentes às valvas AV e estão frequentemente associadas às anormalidades da valva AV e/ou de um DSV. Os **defeitos do tipo *sinus venosus*** (5%) estão localizados próximo à entrada da veia cava superior e podem estar associados ao retorno venoso pulmonar anômalo para o átrio direito.

Aspectos Clínicos

Os DSAs acarretam um *shunt* da esquerda para a direita, em grande parte porque a resistência vascular pulmonar é consideravelmente menor do que a resistência vascular sistêmica e porque a complacência (distensibilidade) do ventrículo direito é muito maior que a do esquerdo. O fluxo sanguíneo pulmonar pode estar duas a oito vezes acima do normal. Um sopro frequentemente está presente em decorrência de um fluxo excessivo através da valva pulmonar e/ou através do DSA. Apesar da sobrecarga de volume do lado direito, os DSAs geralmente são bem tolerados e não se tornam sintomáticos antes dos 30 anos; uma hipertensão pulmonar irreversível não é comum. O fechamento (cirúrgico ou por cateter) de um DSA reverte as anormalidades hemodinâmicas e previne complicações, incluindo a insuficiência cardíaca, embolia paradoxal e doença vascular pulmonar irreversível. A mortalidade é baixa, e a sobrevida em longo prazo é semelhante à de uma população normal.

Forame Oval Patente

O forame oval se fecha de modo permanente em cerca de 80% das pessoas ao atingirem 2 anos de idade. Entretanto, nos 20% restantes, a aba não fechada pode abrir se as pressões do lado direito se tornarem elevadas. Assim, a hipertensão pulmonar persistente ou mesmo o aumento transitório das pressões do lado direito — por exemplo, durante o movimento do intestino, tosse ou espirro — podem produzir curtos períodos de *shunt* da direita para a esquerda, com possibilidade de embolia paradoxal.

Defeito do Septo Ventricular

Os DSVs são fechamentos incompletos do septo ventricular que permitem a livre comunicação do sangue entre os ventrículos esquerdo e direito; eles são a forma mais comum de cardiopatia congênita (Tabela 12-2 e Fig. 12-4*B*).

Morfologia

Os DSVs são classificados de acordo com sua localização e tamanho. A maioria tem, aproximadamente, o tamanho do orifício da valva aórtica, e cerca de 90% ocorrem na região de septo interventricular membranoso (**DSV membranoso**; Fig. 12-5). Os demais ocorrem abaixo da valva pulmonar **(DSV infundibular)** ou dentro do septo muscular. Embora a maioria dos DSVs seja composta por uma única lesão, aqueles localizados no septo muscular podem ser múltiplos.

FIGURA 12-5 Um defeito do septo ventricular (tipo membranoso), indicado pela seta. (Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

Aspectos Clínicos

A maioria dos DSVs que se manifestam clinicamente na faixa etária pediátrica está associada a outras anomalias cardíacas congênitas, tais como a tetralogia de Fallot; somente 20% a 30% estão isolados. Por outro lado, se um DSV é somente detectado pela primeira vez em um adulto, ele geralmente é um defeito isolado. As consequências funcionais de um DSV dependem do tamanho do defeito e se há ou não malformações do lado direito associadas. Assim, grandes DSVs causam dificuldades praticamente desde o nascimento; lesões menores, em geral, são bem

toleradas durante anos e podem não ser reconhecidas até bem tarde em vida. Além disso, aproximadamente 50% dos DSVs musculares pequenos fecham de modo espontâneo. Os defeitos grandes normalmente são membranosos ou infundibulares e, em geral, provocam um *shunt* significativo da esquerda para a direita, levando a hipertrofia do ventrículo direito e hipertensão pulmonar precoce. Com o passar do tempo, praticamente todos os DSVs grandes, sem fechamento, levam a doença vascular pulmonar irreversível, resultando, por fim, em reversão do *shunt*, cianose e morte. O fechamento cirúrgico ou por cateter do DSV assintomático geralmente não é realizado durante a lactância, na esperança de que ocorra o fechamento espontâneo. Entretanto, a correção precoce deve ser realizada em defeitos grandes, para prevenir o desenvolvimento de doença vascular pulmonar obstrutiva irreversível.

Persistência do Canal Arterial

O *canal arterial* se origina da artéria pulmonar e se junta à aorta imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda. Durante a vida intrauterina, ele permite o fluxo sanguíneo da artéria pulmonar para a aorta, desviando assim dos pulmões não oxigenados. Logo após o nascimento, em lactentes saudáveis a termo, o canal arterial se contrai e é fechado funcionalmente após 1 a 2 dias; isso ocorre em resposta à oxigenação arterial aumentada, à resistência vascular pulmonar reduzida, e aos níveis locais decrescentes de prostaglandina E_2. A obliteração estrutural completa ocorre dentro dos primeiros meses de vida extrauterina, de modo a formar o *ligamento arterial*. O fechamento do canal frequentemente é retardado (ou mesmo não ocorre) em lactentes com hipoxia (devido a distúrbio respiratório ou cardiopatia) ou quando a PCA ocorre em associação a outros defeitos congênitos, particularmente DSVs que aumentam as pressões vasculares pulmonares. As PCAs são responsáveis por cerca de 7% dos casos de cardiopatia congênita (Tabela 12-2 e Fig. 12-4*C*), e 90% destes são defeitos isolados.

A PCA produz um sopro característico que é áspero, contínuo e "semelhante ao som produzido por uma máquina". O impacto clínico de uma PCA depende do seu diâmetro e do estado cardiovascular do indivíduo. A PCA é geralmente assintomática ao nascimento, e uma PCA estreita pode não apresentar efeito no crescimento e desenvolvimento da criança. Como o *shunt* é inicialmente da esquerda para a direita, não há cianose. Entretanto, com *shunts* grandes, as sobrecargas adicionais de volume e pressão eventualmente produzem alterações obstrutivas em artérias pulmonares pequenas, levando à reversão do fluxo e às suas consequências. Em geral, a PCA isolada deve ser fechada o mais cedo possível. Por outro lado, a preservação da persistência do canal (por meio da administração de prostaglandina E) pode salvar a vida de lactentes com inúmeras malformações congênitas que obstruem as vias de saída pulmonar ou sistêmica. Por exemplo, na atresia de valva aórtica, uma PCA pode fornecer todo o fluxo sanguíneo sistêmico.

Shunts da Direita para a Esquerda

As doenças nesse grupo causam cianose no início da vida pós-natal (cardiopatia congênita *cianótica*). A tetralogia de Fallot, a mais comum neste grupo, e a transposição das grandes artérias estão ilustradas na Figura 12-6. As outras incluem a persistência do tronco arterial, a atresia da tricúspide e a drenagem venosa pulmonar anômala total.

A Tetralogia de Fallot clássica

Com DSV

Sem DSV

B Transposição completa

FIGURA 12-6 *Shunts* congênitos comuns da direita para a esquerda (cardiopatia congênita cianótica). **A,** Tetralogia de Fallot. A direção do *shunt* através do defeito do septo ventricular (DSV) depende do grau de estenose subpulmonar; quando for grave, resulta em *shunt* da direita para a esquerda (*seta*). **B,** Transposição das grandes artérias com e sem DSV. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

Tetralogia de Fallot

Os quatro aspectos cardinais da TF são (1) DSV, (2) obstrução da via de saída do ventrículo direito (estenose subpulmonar), (3) uma aorta que se sobrepõe ao DSV, e (4) hipertrofia do ventrículo direito (Fig. 12-6*A*). Todos esses aspectos resultam embriologicamente do deslocamento anterossuperior do septo infundibular.

Morfologia

O coração geralmente está aumentado e tem a forma clássica de "uma bota" devido à acentuada hipertrofia do ventrículo direito. Geralmente, o DSV é grande, com a valva aórtica na borda superior, sobrepondo-se assim ao defeito e às duas câmaras ventriculares. A obstrução da via de saída do ventrículo direito é mais frequente devido ao estreitamento do infundíbulo (estenose subpulmonar), mas pode estar acompanhada de estenose da valva pulmonar. Às vezes, observa-se atresia completa da valva pulmonar e de porções variáveis das artérias pulmonares, de tal modo que o fluxo sanguíneo que passa pela PCA, artérias brônquicas dilatadas, ou por ambas, torna-se necessário para a sobrevida. Também pode haver a insuficiência da valva aórtica ou DSA, e um arco aórtico direito está presente em cerca de 25% dos casos.

Aspectos Clínicos

Mesmo se não forem tratados, pacientes com TF podem sobreviver até a vida adulta; 10% deles estão vivos aos 20 anos e 3% sobrevivem por 40 anos. As consequências clínicas dependem principalmente da gravidade da estenose subpulmonar, uma vez que isso determina a direção do fluxo sanguíneo. Se a estenose subpulmonar for leve, a anormalidade assemelha-se a um DSV isolado, e o *shunt* pode ser da esquerda para a direita, sem cianose (a chamada "tetralogia cor-de-rosa"). *Na obstrução mais grave da via de saída do ventrículo direito, as pressões do lado direito se aproximam ou excedem as pressões do lado esquerdo, e o* shunt *da direita para a esquerda se desenvolve, produzindo cianose (TF clássica)*. A maioria dos lactentes com TF é cianótica desde o nascimento ou torna-se cianótica pouco tempo depois. Quanto mais grave for a estenose subpulmonar, mais hipoplásicas são as artérias pulmonares (i.e., menores e mais delgadas), e maior é a aorta sobreposta. À medida que a criança cresce e seu coração aumenta de tamanho, o orifício pulmonar não se expande de modo proporcional, tornando a obstrução progressivamente pior. Contudo, a estenose subpulmonar protege a vasculatura pulmonar da sobrecarga de pressão, e a insuficiência ventricular direita é rara, pois o ventrículo direito é descomprimido graças à passagem do sangue para dentro do ventrículo esquerdo e aorta. O reparo cirúrgico completo é possível, mas se torna mais complicado para indivíduos com atresia pulmonar e artérias brônquicas dilatadas.

Transposição das Grandes Artérias

A TGA exprime uma discordância ventriculoarterial. Assim, a aorta origina-se do ventrículo direito e permanece anterior, enquanto a artéria pulmonar está relativamente posterior e origina-se do ventrículo esquerdo (Fig. 12-7; veja também a Fig. 12-6*B*). As conexões átrio-a-ventrículo são normais (concordantes), com o átrio direito unindo-se ao ventrículo direito e o átrio esquerdo esvaziando-se no ventrículo esquerdo. O defeito embrionário fundamental na TGA completa é a formação anormal do tronco e septo aortopulmonar. Isso provoca a separação das circulações pulmonar e sistêmica, uma condição incompatível com a vida pós-natal, a menos que exista um *shunt* que possibilite a mistura adequada de sangue.

FIGURA 12-7 Transposição das grandes artérias. (Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

O prognóstico dos lactentes com TGA depende do grau de "mistura" do sangue, da magnitude da hipoxia tecidual e da capacidade do ventrículo direito de manter a circulação sistêmica. Os pacientes com TGA e um DSV (aproximadamente 35%) frequentemente apresentam um *shunt* estável. Entretanto, é problemático depender das persistências do forame oval ou do canal arterial para a mistura do sangue (aproximadamente 65%). Essas conexões sistêmicas-a-pulmonares tendem a se fechar precocemente, e por essa razão necessitam de intervenção para criar um *shunt* dentro dos primeiros dias de vida (p. ex., septostomia atrial por cateter-balão). Com o passar do tempo, a hipertrofia do ventrículo direito torna-se acentuada, uma vez que essa câmara age como um ventrículo sistêmico. Simultaneamente, a parede do ventrículo esquerdo torna-se delgada (atrófica), visto que esse ventrículo suporta a circulação pulmonar de baixa resistência. Sem cirurgia, a maioria dos pacientes morre dentro de meses. Entretanto, os avanços dos procedimentos cirúrgicos permitem que muitos pacientes com TGA sobrevivam até a idade adulta.

Atresia da Tricúspide

A atresia da tricúspide representa a oclusão completa do orifício da valva tricúspide. Ela resulta embriologicamente da divisão desigual do canal AV; assim, a valva mitral é maior que o normal, e há um subdesenvolvimento (hipoplasia) do ventrículo direito. A circulação pode ser mantida por um *shunt* da direita para a esquerda através de uma comunicação interatrial (DSA ou persistência do forame oval), além de um DSV que propicia a comunicação entre o ventrículo esquerdo e a artéria pulmonar originada no ventrículo direito hipoplásico. A cianose está presente praticamente desde o nascimento, e existe uma alta mortalidade precoce.

Lesões Obstrutivas

A obstrução congênita ao fluxo sanguíneo pode ocorrer ao nível das valvas cardíacas ou dentro de um grande

vaso. Exemplos comuns incluem estenose ou atresia da valva aórtica ou pulmonar, e coarctação da aorta. A obstrução também pode ocorrer dentro de uma câmara, como acontece com a estenose subpulmonar na TF.

Coarctação da Aorta

A coarctação (estreitamento, constrição) da aorta possui uma alta frequência quando comparada com as demais anomalias estruturais comuns. Ela é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres; curiosamente, mulheres com síndrome de Turner também são frequentemente afetadas (Cap. 5). Há duas formas clássicas: (1) uma forma "infantil" — frequentemente sintomática no início da infância — com hipoplasia tubular do arco aórtico proximal à PCA, e (2) uma forma "adulta" com uma prega discreta da aorta em forma de crista, imediatamente oposta ao canal arterial fechado *(ligamento arterial)* e distal aos vasos do arco (Fig. 12-8). A invasão na luz aórtica é variável, algumas vezes deixando apenas um pequeno canal, e, em outras, produzindo apenas um estreitamento mínimo. Embora a coarctação da aorta possa ocorrer como um defeito isolado, em 50% dos casos ela é acompanhada de uma valva aórtica bicúspide, e também pode estar associada à estenose aórtica congênita, ao DSA, ao DSV, à regurgitação mitral ou aos aneurismas saculares do círculo de Willis.

FIGURA 12-8 Representação esquemática da coarctação da aorta com e sem persistência do canal arterial (PCA). AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; PCA, persistência do canal arterial; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo. (Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

As manifestações clínicas dependem da gravidade do estreitamento e da persistência do canal arterial. *A coarctação da aorta com uma PCA* geralmente manifesta-se no início da vida; além disso, ela pode provocar sinais e sintomas imediatamente após o nascimento. Nesses casos, a passagem de sangue insaturado através da PCA produz cianose localizada na metade inferior do corpo. Muitos lactentes com essa anomalia não sobrevivem ao período neonatal sem intervenção cirúrgica ou por cateter para ocluir a PCA.

O prognóstico da *coarctação da aorta sem uma PCA é diferente*, a menos que a constrição aórtica seja grave. A maioria das crianças é assintomática e a doença pode prosseguir sem ser identificada até a idade adulta. Normalmente, há hipertensão nas extremidades superiores, com pulso fraco e hipotensão nas extremidades inferiores, que estão associadas a manifestações de insuficiência arterial (i.e., claudicação e hipotermia). Uma característica particular é o desenvolvimento da circulação colateral entre as artérias pré-coarctação e pós-coarctação, através das artérias intercostais e mamárias internas com volume aumentado, o que frequentemente

produz erosões (“incisuras”) das superfícies inferiores das costelas, visíveis nas radiografias.

Nas coarctações significativas, os sopros estão presentes durante toda a sístole; às vezes, um frêmito também está presente. A sobrecarga de pressão de longa duração leva à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Na coarctação da aorta não complicada, a ressecção cirúrgica seguida de anastomose terminoterminal ou a substituição do segmento aórtico afetado por um enxerto protético produz excelentes resultados.

Estenose e Atresia Pulmonares

A estenose ou atresia pulmonar é uma malformação relativamente frequente que leva a obstrução ao nível da valva pulmonar. Ela pode variar de leve a grave; a lesão também pode ser isolada ou parte de uma anomalia mais complexa — TF ou TGA. Normalmente desenvolve-se uma hipertrofia do ventrículo direito, e há, algumas vezes, dilatação pós-estenótica da artéria pulmonar decorrente de lesão na parede provocada pelo “fluxo em jato”. Quando há uma estenose subpulmonar coexistente (como na TF), o tronco pulmonar não é dilatado e pode estar hipoplásico. Quando a valva está completamente atrésica, não há comunicação entre o ventrículo direito e os pulmões. Nesses casos, a anomalia está associada a um ventrículo direito hipoplásico e a um DSA; o sangue penetra nos pulmões através de uma PCA. A estenose leve pode ser assintomática e compatível com uma vida longa, ao passo que os casos sintomáticos necessitam de correção cirúrgica.

Estenose e Atresia Aórticas

O estreitamento e a obstrução congênitos da valva aórtica podem ocorrer em três localizações: valvar, subvalvar e supravalvar. Em 80% dos casos, a estenose aórtica congênita ocorre isoladamente. Na *estenose aórtica valvar*, as cúspides podem estar hipoplásicas (pequenas), displásicas (espessadas e nodulares) ou em número anormal (geralmente acomissurais ou unicomissurais). Na estenose ou atresia aórtica congênita grave, a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo leva a hipoplasia do ventrículo esquerdo e da aorta ascendente, algumas vezes acompanhada por fibroelastose endocárdica densa, com aspecto de porcelana. O canal precisa estar aberto para permitir o fluxo sanguíneo para a aorta e artérias coronárias, e essa constelação de achados é chamada de *síndrome do coração esquerdo hipoplásico*. A menos que um procedimento paliativo seja realizado para preservar a PCA, o fechamento do canal na primeira semana de vida é geralmente letal. Entretanto, a estenose aórtica congênita menos grave pode ser compatível com uma sobrevida longa.

A *estenose subaórtica* é causada por um anel ou colar espesso, formado por tecido endocárdico fibroso e denso situado abaixo do nível das cúspides. A *estenose aórtica supravalvar* é uma displasia aórtica congênita com espessamento da parede da aorta ascendente e constrição luminal resultante. Em alguns casos, ela é componente de um distúrbio multiorgânico de desenvolvimento, resultante das deleções do cromossomo 7, que inclui o gene para elastina. Outros aspectos da síndrome incluem hipercalcemia, anormalidades cognitivas e anomalias faciais características (*síndrome de Williams-Beuren*). Mutações no gene da elastina podem causar a estenose supravalvar por meio da ruptura das interações entre as células musculares lisas e a elastina durante a morfogênese aórtica.

A estenose subaórtica geralmente está associada a um sopro sistólico forte e, algumas vezes, a um frêmito. A hipertrofia por pressão do ventrículo esquerdo se desenvolve em consequência da obstrução do fluxo sanguíneo, mas as estenoses congênitas são bem toleradas, a menos que sejam muito graves. Embora muitas vezes as estenoses leves possam ser tratadas conservadoramente com profilaxia antibiótica (para prevenir a endocardite) e evitando-se atividades vigorosas, a resultante hipertrofia do ventrículo esquerdo ainda apresenta um risco de morte súbita aos esforços.

Conceitos-chave

Cardiopatia Congênita

- A cardiopatia congênita representa defeitos das câmaras cardíacas ou dos grandes vasos; eles resultam em *shunts* do sangue entre a circulação direita e a esquerda ou causam obstruções da via de saída. As lesões variam de relativamente assintomáticas a rapidamente fatais. As causas ambientais (tóxicas ou infecciosas) e genéticas contribuem, e as manifestações dependem do momento da agressão ambiental ou da etapa na qual o desenvolvimento cardíaco foi afetado.

- *Shunts* da esquerda para a direita são os mais comuns e normalmente estão associados aos DSAs, DSVs, ou a uma PCA. Essas lesões resultam em sobrecargas crônicas de pressão e volume do lado direito que, eventualmente, causam hipertensão pulmonar com reversão do fluxo e *shunts* da direita para a esquerda com cianose *(síndrome de Eisenmenger)*.
- *Shunts* da direita para a esquerda são mais comumente causados por TF ou TGA. Essas lesões são cianóticas desde o início e estão associadas a policitemia, osteoartropatia hipertrófica e embolia paradoxal.
- As lesões obstrutivas incluem a coarctação da aorta; a gravidade clínica da lesão depende do grau de estenose e da persistência do canal arterial.

Cardiopatia Isquêmica

A cardiopatia isquêmica (CI) representa um grupo de síndromes fisiologicamente relacionadas que resultam da *isquemia miocárdica* — um desequilíbrio entre o suprimento miocárdico (perfusão) e a demanda cardíaca por sangue oxigenado. A isquemia não só limita a oxigenação do tecido (e logo, a geração de ATP), como também reduz a disponibilidade de nutrientes e a remoção de resíduos metabólicos (Cap. 2). Assim, a isquemia é geralmente menos tolerada do que a hipoxia em si, como pode ocorrer na anemia grave, cardiopatia cianótica ou doença pulmonar avançada.

Em mais de 90% dos casos, a isquemia miocárdica é o resultado da redução no fluxo sanguíneo devido a lesões ateroscleróticas obstrutivas nas artérias coronárias epicárdicas; por isso, a CI é frequentemente denominada doença arterial coronariana (DAC). Na maioria dos casos, há um longo período (mais de décadas) de progressão silenciosa e lenta das lesões coronarianas antes do início súbito dos sintomas. Assim, a CI é frequentemente a manifestação tardia da aterosclerose coronariana que se iniciou durante a infância ou adolescência (Cap. 11).

A CI pode se apresentar com uma ou mais das seguintes síndromes clínicas:

- *Infarto do miocárdio (IM)*, no qual a isquemia causa franca necrose cardíaca.
- *Angina pectoris* (literalmente "dor no peito"), na qual a isquemia não é grave o suficiente para provocar infarto, mas, apesar disso, os sintomas apontam para o risco de infarto.
- *CI crônica com insuficiência cardíaca*.
- *Morte súbita cardíaca (MSC)*.

Além da aterosclerose coronariana, a isquemia miocárdica pode ser causada por embolia coronariana, inflamação dos vasos do miocárdio e espasmo vascular. Além disso, oclusões vasculares que de outra forma seriam leves podem ser agravadas no cenário de maior demanda por energia cardíaca (p. ex., hipertrofia do miocárdio ou frequência cardíaca aumentada), hipoxemia, ou hipotensão sistêmica (p. ex., choque). Algumas condições apresentam vários efeitos deletérios. Assim, a taquicardia aumenta a demanda por oxigênio (por causa do maior número de contrações por unidade de tempo) enquanto diminui o suprimento funcional (pela diminuição do tempo relativo da diástole, quando ocorre a perfusão cardíaca).

Epidemiologia

A CI é a principal causa de morte nos Estados Unidos (uma a cada seis mortes em 2008; mais de 400.000 indivíduos) e em outras nações desenvolvidas (aproximadamente 7 milhões no total por ano). Por maiores que esses números possam ser, eles representam uma melhora substancial em relação a apenas uma ou duas gerações anteriores. Desde o seu pico em 1963, a taxa global de mortes por CI nos Estados Unidos caiu em aproximadamente 50%. Essa melhora extraordinária pode ser atribuída a:

- *Prevenção*, realizada pela modificação de fatores de risco importantes, como tabagismo, colesterol sanguíneo e hipertensão. Maiores redução e prevenção do risco podem ser potencialmente realizadas com a manutenção de níveis sanguíneos normais de glicose nos pacientes diabéticos, o controle da obesidade, e o exercício.
- *Avanços diagnósticos e terapêuticos* que permitem tratamentos mais precoces e eficazes. Esse último abrange novos medicamentos — incluindo o uso de fármacos para redução do colesterol, como estatinas, unidades coronarianas, trombólise para tratamento do IM, angioplastia coronariana transluminal percutânea, *stents* endovasculares, cirurgia para enxerto de *bypass* da artéria coronária (CABG, do inglês, *coronary artery bypass graft*), e melhor controle de insuficiência cardíaca e arritmias por meio de dispositivos de auxílio do ventrículo esquerdo, desfibriladores implantáveis e ressincronização cardíaca com marca-passos. Até mesmo uma simples

profilaxia diária com aspirina pode ter um benefício terapêutico.

A continuação dessa tendência animadora será um desafio, particularmente em virtude do aumento da longevidade dos *baby boomers* (que duplicará o número de indivíduos com mais de 65 anos em 2050), da “epidemia de obesidade” e de outros fatores. Cada vez mais, novos avanços terapêuticos dependerão do conhecimento sobre os determinantes genéticos da aterosclerose coronariana e CI. Por exemplo, a observação de que os IMs ocorrem somente em uma pequena fração dos indivíduos com doença coronariana sugere que o simples controle dos fatores de risco da aterosclerose é apenas uma parte da história. Por exemplo, o risco de IM — mas não de aterosclerose coronariana — está associado a variantes genéticas que modificam o metabolismo do leucotrieno B4.

Patogenia

A causa dominante nas síndromes da CI é a perfusão coronariana insuficiente em relação à demanda miocárdica; na grande maioria dos casos, isso é decorrente de um estreitamento aterosclerótico crônico e progressivo das artérias coronárias epicárdicas, e de vários graus de alteração aguda da placa sobreposta, trombose e vasospasmo. Os elementos individuais e suas interações serão discutidos a seguir.

Oclusão Vascular Crônica

Mais de 90% dos pacientes com CI têm aterosclerose que envolve uma ou mais das artérias coronárias epicárdicas (Cap. 11). As manifestações clínicas da aterosclerose coronariana são, em geral, resultantes do estreitamento progressivo da luz que leva à estenose (obstruções “fixas”), ou da erosão ou ruptura aguda da placa com trombose, todas comprometendo o fluxo sanguíneo. Uma lesão fixa obstruindo mais de 75% da área transversal vascular define a doença arterial coronariana significativa; isso geralmente é o limiar para a isquemia sintomática precipitada por exercício (normalmente manifestada por angina). Com esse grau de oclusão, a vasodilatação arterial coronariana compensatória não é mais suficiente para satisfazer até mesmo os aumentos moderados da demanda miocárdica. A obstrução de 90% da área transversal da luz pode levar a um fluxo sanguíneo coronário inadequado mesmo em repouso. A isquemia miocárdica progressiva induzida por oclusões que se desenvolvem lentamente pode estimular a formação de vasos colaterais com o passar do tempo, os quais podem frequentemente proteger o coração contra a isquemia e infarto do miocárdio e mitigar os efeitos de estenoses de alto grau.

Embora apenas um único vaso coronariano epicárdio principal possa estar afetado, duas ou todas as três artérias coronárias — a DAE, a CE e a ACD — estão frequentemente envolvidas na aterosclerose obstrutiva. As placas clinicamente significativas podem estar localizadas em qualquer lugar ao longo do percurso desses vasos, particularmente da ACD, embora tendam a predominar dentro dos primeiros centímetros da DAE e CE. Algumas vezes, os principais ramos epicárdicos também estão envolvidos (i.e., ramos diagonais da DAE, ramos marginais obtusos da CE, ou ramo descendente posterior da ACD), mas a aterosclerose dos ramos intramurais (penetrantes) é rara.

Alteração Aguda da Placa

O risco do desenvolvimento individual de CI clinicamente importante depende, em parte, do número, distribuição, estrutura e grau de obstrução das placas ateromatosas. Entretanto, as diversas manifestações clínicas da CI não podem ser explicadas somente pela doença anatômica. Isso é particularmente verdade para as chamadas síndromes coronarianas agudas, isto é, a angina instável, o infarto agudo do miocárdio e a morte súbita. Essas síndromes coronarianas agudas normalmente iniciam-se através de uma conversão súbita e imprevisível da placa aterosclerótica estável em uma lesão aterotrombótica potencialmente fatal com ruptura, erosão superficial, ulceração, fissura ou hemorragia profunda (Cap. 11). Na maioria dos casos, as alterações da placa — normalmente associadas à inflamação intralesional — precipitam a formação de um trombo sobreposto que oclui parcial ou completamente a artéria.

Consequências da Isquemia Miocárdica

O aspecto comum das síndromes coronarianas agudas é a isquemia miocárdica distal à região obstruída.

- A *angina estável* resulta de aumentos na demanda miocárdica por oxigênio que ultrapassam a capacidade das artérias coronárias estenosadas de elevar a passagem de oxigênio; ela geralmente não está associada à ruptura

de placas.
- A *angina instável* é causada pela ruptura de placas que resulta em trombose e vasoconstrição e leva a reduções graves, mas transitórias, do fluxo sanguíneo coronário. Em alguns casos, microinfartos podem ocorrer distais às placas rompidas devido à tromboembolia.
- O *infarto do miocárdio (IM)* geralmente ocorre em decorrência da alteração aguda da placa que induz uma oclusão trombótica súbita, resultando em necrose do miocárdio.
- A *morte súbita cardíaca* pode ser causada por isquemia miocárdica regional que induz à arritmia ventricular fatal.

Cada uma dessas síndromes importantes será discutida em detalhes a seguir, seguida da análise das consequências importantes para o miocárdio.

Angina *Pectoris*

A *angina pectoris* é caracterizada por ataques paroxísticos e geralmente recorrentes de desconforto torácico subesternal ou precordial, causados por isquemia miocárdica transitória (15 segundos a 15 minutos), que é insuficiente para provocar a necrose de miócitos. A dor em si é provavelmente uma consequência da liberação induzida pela isquemia de adenosina, bradicinina, e de outras moléculas que estimulam os nervos aferentes vagais e simpáticos. Existem três padrões de sobreposição da angina *pectoris*, que são causados por combinações variadas de diminuição da perfusão, aumento da demanda e doença arterial coronariana. É importante ressaltar que nem todos os eventos isquêmicos são percebidos pelos pacientes; a isquemia silenciosa é particularmente comum na população geriátrica e no cenário de neuropatia diabética.
- A *angina estável (típica)* é a forma mais comum de angina; ela *é causada por um desequilíbrio na perfusão coronariana (devido à aterosclerose coronariana estenosante crônica) em relação à demanda miocárdica*, tal como aquela produzida por atividade física, excitação emocional ou estresse psicológico. A angina *pectoris* típica é variavelmente descrita como uma sensação de pressão profunda mal localizada, de aperto, ou de queimação (como na indigestão), mas raramente é descrita como dor. Ela é geralmente aliviada pelo repouso (que diminui a demanda) ou pela administração de vasodilatadores, como nitroglicerina ou bloqueadores de canais de cálcio (que aumentam a perfusão).
- *A angina variante de Prinzmetal é uma forma incomum de isquemia miocárdica episódica; ela é causada pelo espasmo arterial coronariano*. Embora os indivíduos com essa forma de angina possam ter aterosclerose coronariana significativa, os ataques anginosos não estão relacionados com a atividade física, frequência cardíaca ou pressão arterial. A angina de Prinzmetal geralmente responde de modo imediato a vasodilatadores.
- *A angina instável ou crescente refere-se a um padrão de angina ou desconforto torácico grave, com frequência crescente ou duração prolongada (menos de 20 min), que é descrita como dor evidente. Ela é precipitada por níveis progressivamente menores de atividade física ou ocorre mesmo em repouso*. Na maioria dos pacientes, a angina instável é causada pela ruptura de uma placa aterosclerótica, com trombose parcial superposta e, possivelmente, embolização ou vasospasmo (ou ambos). Aproximadamente metade dos pacientes com angina instável apresenta evidência de necrose do miocárdio; em outros, o infarto agudo do miocárdio pode ser iminente.

Infarto do Miocárdio

O infarto do miocárdio, também comumente denominado “ataque cardíaco”, consiste na morte do músculo cardíaco devido à isquemia grave prolongada. Cerca de 1,5 milhão de indivíduos nos Estados Unidos sofrem um IM anualmente.

Incidência e Fatores de Risco

O IM pode ocorrer praticamente em qualquer idade; cerca de 10% dos infartos do miocárdio ocorrem em pessoas com menos de 40 anos, e 45% ocorrem em pessoas com menos de 65 anos. No entanto, sua frequência eleva-se progressivamente com o aumento da idade. A incidência de IM também está fortemente correlacionada a predisposições genéticas e comportamentais à aterosclerose. Negros e brancos são igualmente afetados. Durante a meia-idade, há um aumento do risco relativo de IM nos homens; além disso, as mulheres são geralmente

protegidas contra o IM durante a sua vida fértil. Entretanto, a queda da produção de estrogênio na pós-menopausa geralmente está associada à DAC acelerada, e a CI é a causa de morte mais comum entre as mulheres idosas. Infelizmente, tem sido mostrado que a terapia de reposição hormonal pós-menopausa não protege as mulheres, e, na verdade, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Patogenia

Oclusão Arterial Coronariana

A seguinte sequência de eventos provavelmente forma a base para a maioria dos IMs (veja o Cap. 11 para detalhes adicionais):

- Uma placa ateromatosa da artéria coronária sofre uma alteração súbita, que consiste em hemorragia intraplaca, erosão ou ulceração, ou ruptura ou fissura.
- Quando são expostas ao colágeno subepitelial e ao conteúdo necrosado da placa, as plaquetas dão início aos processos de aderência, ativação, liberação do conteúdo de seus grânulos, e agregação para formar o microtrombo.
- O vasospasmo é estimulado por mediadores liberados das plaquetas.
- O fator tecidual ativa a via da coagulação, aumentando o volume do trombo.
- Dentro de minutos, o trombo pode se expandir para ocluir completamente a luz do vaso.

A evidência dessa sequência é irrefutável e provém (1) dos estudos de necropsia de pacientes que morreram de IM agudo; (2) de estudos angiográficos que mostram uma alta frequência de oclusão trombótica imediatamente após o IM; (3) da alta taxa de sucesso da revascularização coronariana após o IM (i.e, trombólise, angioplastia, instalação de *stent* e cirurgia); e (4) da demonstração de lesões ateroscleróticas rompidas residuais por meio da angiografia após a trombólise. A angiografia coronariana realizada dentro de 4 horas do início do IM mostra uma trombose coronariana em quase 90% dos casos. Entretanto, a angiografia realizada após 12 a 24 horas revela trombose em apenas cerca de 60% das vezes, sugerindo a resolução devido à fibrinólise, ao relaxamento do espasmo, ou a ambos.

Em aproximadamente 10% dos casos, o IM transmural ocorre na ausência de uma aterotrombose coronariana típica. Nesses casos, outros mecanismos podem ser responsáveis pela redução do fluxo sanguíneo coronário, incluindo:

- *Vasospasmo,* com ou sem aterosclerose coronariana, talvez associado à agregação plaquetária ou devido ao uso de drogas (p. ex., cocaína ou efedrina).
- *Êmbolos* provenientes do átrio esquerdo associados à fibrilação atrial, a um trombo mural no lado esquerdo, às vegetações da endocardite infecciosa, ou ao material protético intracardíaco; ou *êmbolos paradoxais* provenientes do lado direito do coração ou das veias periféricas, atravessando uma persistência do forame oval e penetrando as artérias coronárias.
- *Isquemia sem aterosclerose e trombose coronariana detectáveis ou significativas* pode ser causada por distúrbios de pequenos vasos intramurais coronarianos (p. ex., vasculite), anormalidades hematológicas (p. ex., doença falciforme), deposição de amiloide nas paredes vasculares, dissecção vascular, hipertrofia acentuada (p. ex., estenose aórtica), baixa pressão arterial sistêmica (p. ex., choque), ou "proteção" inadequada do miocárdio durante cirurgia cardíaca.

Resposta do Miocárdio

A obstrução da artéria coronária diminui o fluxo sanguíneo para uma região do miocárdio (Fig. 12-9), causando isquemia, rápida disfunção miocárdica e, por fim — com comprometimento vascular prolongado —, morte de miócitos. A região anatômica irrigada por essa artéria é denominada de *área em risco*. O prognóstico depende predominantemente da gravidade e duração da privação do fluxo (Fig. 12-10).

FIGURA 12-9 Angiografia *post-mortem* que mostra a face posterior do coração de um paciente que faleceu durante a evolução de um infarto agudo do miocárdio, demonstrando a oclusão total da artéria coronária direita distal por um trombo agudo (*seta*) e uma grande zona de hipoperfusão do miocárdio envolvendo a parte posterior dos ventrículos direito e esquerdo, conforme indicado pelas *cabeças de setas*, e apresentando um enchimento de capilares quase ausente. O coração foi fixado por perfusão da artéria coronária com glutaraldeído e limpo com salicilato de metila, seguido de injeção intracoronariana de um polímero de silicone (em amarelo). (A fotografia é cortesia de Lewis L. Lainey. Reproduzida com permissão de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Filadélfia, WB Saunders, 1989, p. 60.)

FIGURA 12-10 Sequência temporal dos achados bioquímicos iniciais e progressão da necrose após o início de uma isquemia miocárdica grave. **A**, Alterações iniciais incluem perda de trifosfato de adenosina (ATP) e acúmulo de lactato. **B,** Por aproximadamente 30 minutos após o início da isquemia, mesmo as mais graves, a lesão do miocárdio é potencialmente reversível. Após esse período, ocorre a perda progressiva da viabilidade que se completa em 6 a 12 horas. Os benefícios da reperfusão são maiores quando ela é alcançada precocemente, e diminuem progressivamente quando ela é retardada. (Modificada com permissão de Antman E: Acute myocardial infarction. In Braunwald E, et al [eds]: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Filadélfia, WB Saunders, 2001, pp 1114-1231.)

A consequência bioquímica precoce da isquemia miocárdica é a cessação do metabolismo aeróbico dentro de segundos, levando à produção inadequada de fosfatos de alta energia (p. ex., fosfato de creatinina e trifosfato de adenosina) e ao acúmulo de metabólitos potencialmente nocivos (p. ex., ácido lático) (Fig. 12-10*A*). Como a função do miocárdio é extremamente dependente de oxigênio e nutrientes, a contratilidade miocárdica cessa dentro de 1 minuto ou mais após o início da isquemia grave. Na verdade, tal perda de função precipita a insuficiência cardíaca bem antes do início da morte de miócitos.

Conforme detalhado no Capítulo 2, alterações ultraestruturais (incluindo o relaxamento miofibrilar, a depleção de glicogênio e a tumefação mitocondrial e celular) também desenvolvem-se dentro de poucos minutos do início da isquemia. No entanto, essas manifestações iniciais de lesão isquêmica são potencialmente reversíveis. Como demonstrado por estudos clínicos e experimentais, somente a isquemia grave (fluxo sanguíneo 10% ou menos do normal) que dura 20 a 30 minutos ou mais leva ao dano irreversível (necrose) de cardiomiócitos. Esse retardo no início da lesão permanente do miocárdio justifica o diagnóstico rápido no IM agudo — de modo a permitir a intervenção coronariana precoce para estabelecer a reperfusão e salvar o miocárdio “em risco” o quanto for possível.

Um aspecto detectável nos estágios iniciais da necrose de miócitos é a ruptura da integridade do sarcolema, que permite que macromoléculas intracelulares saiam das células necrosadas, cheguem ao interstício cardíaco e, por fim, penetrem a microvasculatura e os vasos linfáticos. Essa passagem de proteínas intracelulares do miocárdio para a circulação constitui a base para os exames de sangue que podem detectar sensivelmente o dano irreversível ao miócito, e são importantes para o tratamento de IM (ver adiante). Com a isquemia grave prolongada, a lesão à microvasculatura é sucedida pela lesão aos cardiomiócitos. A progressão temporal desses eventos está resumida na Tabela 12-4.

Tabela 12-4

Tempo Aproximado até o Início dos Eventos-chave nos Cardiomiócitos Isquêmicos

Característica	Tempo
Início da depleção de ATP	Segundos
Perda da contratilidade	<2 min
Redução do ATP	
Até 50% do normal	10 min
Até 10% do normal	40 min
Lesão celular irreversível	20-40 min
Lesão microvascular	>1 h

ATP, Trifosfato de adenosina.

A progressão da necrose isquêmica no miocárdio está resumida na Figura 12-11. Devido ao padrão de perfusão miocárdica do epicárdio para o endocárdio, a isquemia é mais pronunciada no subendocárdio; assim, a lesão irreversível dos miócitos isquêmicos ocorre primeiramente na zona subendocárdica. Com a isquemia mais extensa, uma *frente de onda* de morte celular se move através do miocárdio para envolver cada vez mais a espessura e a largura transmural da zona isquêmica. A localização precisa, o tamanho e os aspectos morfológicos específicos de um IM agudo dependem:

FIGURA 12-11 Progressão da necrose do miocárdio após oclusão arterial coronariana. A necrose começa em uma pequena zona do miocárdio abaixo da superfície endocárdica no centro da zona isquêmica. A área que depende do vaso ocluído para perfusão é o miocárdio "em risco" (*sombreada*). Observe que uma zona muito estreita do miocárdio, imediatamente abaixo do endocárdio, é poupada da necrose, pois pode ser oxigenada por difusão a partir do ventrículo.

- Da localização, gravidade e velocidade de desenvolvimento das obstruções coronarianas devido a aterosclerose e trombose.
- Do tamanho do leito vascular perfundido pelos vasos obstruídos.
- Da duração da oclusão.
- Das necessidades metabólicas e de oxigênio do miocárdio em risco.
- Da extensão de vasos sanguíneos colaterais.
- Da presença, local e gravidade de espasmo arterial coronariano.
- De outros fatores, tais como frequência cardíaca, ritmo cardíaco e oxigenação sanguínea.

A necrose envolve aproximadamente metade da espessura do miocárdio em 2 a 3 horas do início da isquemia miocárdica grave, e é geralmente transmural dentro de 6 horas. Entretanto, nos casos em que a isquemia subletal crônica tenha induzido uma circulação colateral coronariana bem desenvolvida, a progressão da necrose pode seguir uma evolução mais lenta (12 horas ou mais).

O conhecimento das áreas do miocárdio perfundidas pelas principais artérias coronárias permite correlacionar as obstruções vasculares específicas com as suas áreas correspondentes de infarto do miocárdio. Normalmente, o ramo DAE da artéria coronária esquerda irriga a maior parte do ápice do coração, a parede anterior do ventrículo esquerdo e os dois terços anteriores do septo ventricular. Por convenção, a artéria coronária — a ACD ou a CE — que perfunde o terço posterior do septo é chamada de "dominante" (embora a DAE e a CE juntas perfundam a maior parte do miocárdio ventricular esquerdo). Na *circulação dominante direita* (presente em aproximadamente 80% dos indivíduos), a ACD irriga toda a parede livre do ventrículo direito, a

parede posterobasal do ventrículo esquerdo e o terço posterior do septo ventricular, enquanto a CE geralmente perfunde apenas a parede lateral do ventrículo esquerdo. Assim, as oclusões da ACD potencialmente levam ao dano ventricular esquerdo. Embora a maioria dos corações apresente numerosas anastomoses intercoronarianas (circulação colateral), uma quantidade relativamente menor de sangue normalmente circula através dessas. Entretanto, quando uma artéria coronária é progressivamente estreitada com o passar do tempo, o sangue flui pelos vasos colaterais com pressão alta a baixa, causando o alargamento dos canais. Com essa dilatação progressiva e o crescimento de vasos colaterais, estimulados pela isquemia, o fluxo sanguíneo é fornecido para áreas do miocárdio que, de outra forma, estariam desprovidas de perfusão adequada. Além disso, no cenário de colateralidade extensa, os territórios de perfusão epicárdica normal podem estar tão expandidos que a oclusão subsequente leva ao infarto em distribuições paradoxais.

Padrões de Infarto

A distribuição da necrose do miocárdio está correlacionada com a localização e a causa da perfusão reduzida (Fig. 12-12).

FIGURA 12-12 Distribuição da necrose isquêmica do miocárdio correlacionada com a localização e natureza da perfusão reduzida. *À esquerda*, As posições dos infartos agudos transmurais resultando de oclusões das artérias coronárias principais; *de cima para baixo*, artérias coronárias descendente anterior esquerda, circunflexa esquerda, e direita. *À direita*, Os tipos de infarto que resultam de uma oclusão parcial ou transitória, hipotensão global ou oclusões de pequenos vasos intramurais.

- *Infarto transmural*. Os infartos do miocárdio causados pela oclusão de um vaso epicárdico (na ausência de qualquer intervenção terapêutica) são normalmente transmurais — a necrose envolve praticamente toda a espessura da parede ventricular na distribuição da artéria coronária afetada. Esse padrão de infarto geralmente está associado à combinação de aterosclerose coronariana crônica, alteração aguda da placa e trombose superposta (ver anteriormente).
- *Infarto subendocárdico (não transmural)*. Como a zona subendocárdica é normalmente a última região perfundida do miocárdio, essa área é a mais vulnerável a qualquer redução do fluxo coronário. Um infarto subendocárdico — normalmente limitado ao terço interior da parede ventricular — pode ocorrer em decorrência da ruptura de uma placa seguida por um trombo coronariano que se torna lisado (de modo terapêutico ou espontâneo), antes de a necrose do miocárdio se estender ao longo de toda a espessura da

parede. Os infartos subendocárdicos também podem resultar da redução grave e prolongada da pressão arterial sistêmica, como ocorre no choque superposto a estenoses coronarianas crônicas, mas não críticas. Nos casos de infarto subendocárdico resultante de hipotensão global, o dano ao miocárdio é geralmente circunferencial, em vez de estar limitado à região irrigada por uma única artéria coronária principal.

• *Microinfarto multifocal*. Esse padrão é visto quando há doença envolvendo somente vasos intramurais menores. Isso pode ocorrer no cenário de microembolização, vasculite ou espasmo vascular devido a, por exemplo, catecóis endógenos (adrenalina) ou drogas (cocaína ou efedrina). Os níveis elevados de catecóis também aumentam a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, agravando a isquemia causada pelo vasospasmo. O resultado de tal vasospasmo pode ser a morte súbita cardíaca (geralmente causada por uma arritmia fatal) ou uma cardiomiopatia isquêmica dilatada chamada *cardiomiopatia de takotsubo* (também denominada de "síndrome do coração partido" por causa da associação com a coação emocional).

De acordo com as alterações características no eletrocardiograma, resultantes da isquemia ou necrose do miocárdio em várias distribuições, um infarto transmural é algumas vezes denominado de "infarto do miocárdio com elevação ST" (STEMI, do inglês, *ST elevation myocardial infarct*), e um infarto subendocárdico é chamado de "infarto do miocárdio sem elevação ST" (NSTEMI, do inglês, *non-ST elevation infarct*). Dependendo da extensão e da localização do envolvimento vascular, os microinfartos mostram alterações inespecíficas ou podem até mesmo ser silenciosos no eletrocardiograma.

Morfologia

A evolução temporal das alterações morfológicas no IM agudo e a subsequente cicatrização estão resumidas na Tabela 12-5.

Tabela 12-5

Evolução das Alterações Morfológicas do Infarto do Miocárdio

Tempo	Aspectos Macroscópicos	Microscópio Óptico	Microscópio Eletrônico
Lesão Reversível			
0-1/2 h	Sem alteração	Sem alteração	Relaxamento das miofibrilas; perda de glicogênio; tumefação mitocondrial
Lesão Irreversível			
1/2-4 h	Sem alteração	Geralmente sem alteração; ondulação variável das fibras na borda	Ruptura do sarcolema; mitocôndrias com densidades amorfas
4-12 h	Mosqueamento escuro (às vezes)	Início de necrose de coagulação; edema; hemorragia	
12-24 h	Mosqueamento escuro	Necrose de coagulação em desenvolvimento; picnose nuclear; hipereosinofilia nos miócitos; necrose marginal com bandas de contração; início do infiltrado neutrofílico	
1-3 dias	Mosqueamento, com a área central do infarto amarelo-acastanhada	Necrose de coagulação com perda dos núcleos e das estriações; proeminente infiltrado intersticial de neutrófilos	
3-7 dias	Borda hiperêmica; ecimento central amarelo-acastanhado	Início da desintegração das miofibras mortas, com morte de neutrófilos; início da fagocitose das células mortas pelos macrófagos na borda da área do infarto	
7-10 dias	ecimento e coloração amarelo-acastanhada em grau máximo, com margens deprimidas vermelho-acastanhadas	Fagocitose avançada das células mortas; tecido de granulação nas margens	
10-14 dias	Área do infarto com bordas deprimidas vermelho-acinzentadas	Tecido de granulação bem organizado, com novos vasos sanguíneos e deposição de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz cinza-esbranquiçada, que progride da borda para o centro da área do infarto	Aumento da deposição de colágeno, com diminuição da celularidade	
>2 meses	Cicatrização completa	Cicatriz colagenosa densa	

Quase todos os infartos transmurais envolvem pelo menos uma porção do ventrículo esquerdo (compreendendo a parede livre e o septo ventricular) e abrangem quase toda a zona de perfusão da artéria coronária ocluída, salvo uma borda estreita (de aproximadamente 0,1 mm) do miocárdio subendocárdico que é

preservada pela difusão de oxigênio e nutrientes da luz ventricular.

Dos IMs causados pela obstrução da artéria coronária direita, 15% a 30% se estendem da parede livre posterior da porção septal do ventrículo esquerdo para dentro da parede do ventrículo direito adjacente. O infarto isolado do ventrículo direito não é comum (somente 1% a 3% dos casos), assim como o infarto dos átrios.

As frequências de envolvimento de cada um dos três troncos arteriais principais e as regiões correspondentes às lesões do miocárdio resultantes de infarto (no coração direito dominante típico) são apresentadas a seguir (Fig. 12-12*A*):

- Artéria coronária descendente anterior esquerda (40% a 50%): as áreas do infarto envolvem a parede anterior do ventrículo esquerdo, próximo ao ápice; a porção anterior do septo ventricular; e o ápice de modo circunferencial
- Artéria coronária direita (30% a 40%): as áreas do infarto envolvem a parede inferior/posterior do ventrículo esquerdo; a porção posterior do septo ventricular; e a parede livre inferior/posterior do ventrículo direito em alguns casos
- Artéria coronária circunflexa esquerda (15% a 20%): as áreas do infarto envolvem a parede lateral do ventrículo esquerdo, com exceção do ápice

Às vezes, são encontrados outros locais de lesões arteriais coronarianas críticas, tais como a artéria coronária principal esquerda, os ramos secundários (diagonais) da artéria coronária descendente anterior esquerda, ou os ramos marginais da artéria coronária circunflexa esquerda.

A aparência macroscópica e microscópica de uma área de infarto depende da duração da sobrevida do paciente após o IM. As áreas danificadas passam por uma sequência progressiva de alterações morfológicas que envolvem a típica necrose isquêmica de coagulação (o mecanismo predominante de morte celular no IM, embora a apoptose também possa ocorrer), seguida de inflamação e reparo que se assemelham muito às respostas à lesão em outros tecidos.

A identificação morfológica precoce do IM agudo pode ser difícil, particularmente quando a morte ocorre poucas horas após o início dos sintomas. IMs com menos de 12 horas geralmente não são visíveis ao exame macroscópico. Entretanto, se o infarto precedeu a morte em 2 a 3 horas, é possível realçar a área de necrose por meio da imersão de cortes de tecido em uma solução de **cloreto de trifeniltetrazólio**. Essa coloração histoquímica macroscópica dá uma cor vermelho-tijolo ao miocárdio intacto não infartado, onde a atividade da lactato desidrogenase está preservada. Pelo fato de as desidrogenases extravasarem através das membranas danificadas das células mortas, a área do infarto aparece como uma zona pálida e descorada (Fig. 12-13). Dentro de 12 a 24 horas após o infarto, um IM geralmente pode ser identificado no exame macroscópico como uma área de coloração vermelho-azulada causada pelo sangue aprisionado e estagnado. Depois disso, o infarto transforma-se progressivamente em uma área mais bem definida, amarelo-acastanhada e ecida. Dentro de 10 dias a 2 semanas, ela é margeada por uma zona hiperêmica de tecido de granulação altamente vascularizado. Nas semanas seguintes, a região lesada evolui para uma cicatriz fibrosa.

FIGURA 12-13 Infarto agudo do miocárdio, predominantemente na parte posterolateral do ventrículo esquerdo, demonstrado por histoquímica pela falta de coloração pelo cloreto de trifeniltetrazólio nas áreas de necrose *(seta)*. O defeito na coloração é devido ao extravasamento de lactato desidrogenase, que ocorre após a morte celular. Observe a hemorragia miocárdica na borda da área do infarto associada à ruptura cardíaca, e a cicatriz anterior *(cabeça de seta)*, indicativa de infarto antigo. A peça está orientada com a parede posterior para o alto.

As alterações histopatológicas também apresentam uma sequência bastante previsível (Fig. 12-14). As alterações típicas da necrose de coagulação se tornam detectáveis nas primeiras 6 a 12 horas. "Fibras onduladas" podem estar presentes na periferia da área do infarto; essas alterações resultam provavelmente do esforço sistólico vigoroso, realizado pelas fibras viáveis, imediatamente adjacentes às fibras mortas não contráteis, causando estiramento e dobramento. Outra alteração isquêmica subletal pode ser observada nas margens das áreas de infarto: a chamada vacuolização do miócito ou **miocitólise**, que reflete os acúmulos intracelulares de sal e água dentro do retículo sarcoplasmático. O músculo necrosado estimula uma inflamação aguda (mais acentuada em 1 a 3 dias). Após isso, os macrófagos removem os miócitos necrosados (mais visíveis em 3 a 7 dias) e a zona danificada é progressivamente substituída pelo crescimento interno de um tecido de granulação altamente vascularizado (mais acentuado em 1 a 2 semanas); com a progressão da cicatrização, ele é substituído por tecido fibroso. Na maioria dos casos, a cicatrização já está bem avançada perto do final da 6ª semana, mas a eficiência do reparo depende do tamanho da lesão original e do estado metabólico e inflamatório relativo do hospedeiro.

FIGURA 12-14 Aspectos microscópicos do infarto do miocárdio e do seu reparo. **A,** Infarto de um dia mostrando necrose de coagulação e fibras onduladas (alongadas e estreitas, comparadas com as fibras normais adjacentes *à direita*). Os espaços amplos entre as fibras mortas contêm líquido de edema e neutrófilos dispersos. **B,** Denso infiltrado de leucócitos polimorfonucleares em um infarto agudo do miocárdio ocorrido há 3 a 4 dias. **C**, Remoção dos miócitos necrosados por fagocitose (aproximadamente 7 a 10 dias). **D,** Tecido de granulação caracterizado por colágeno frouxo e capilares abundantes. **E,** Infarto do miocárdio cicatrizado, no qual o tecido necrosado foi substituído por uma cicatriz colagenosa densa. As células musculares cardíacas residuais evidenciam a hipertrofia compensatória.

Como a cicatrização requer a participação de células inflamatórias, a imunossupressão (p. ex., devido a esteroides) pode prejudicar o vigor da resposta de cicatrização. Além disso, as células inflamatórias que migram para o local de necrose requerem a vasculatura intacta; como os vasos sanguíneos frequentemente sobrevivem apenas nas margens da área do infarto, IMs normalmente cicatrizam no sentido das bordas para o centro. Consequentemente, uma área de infarto grande pode não cicatrizar tão rápida nem tão completamente quanto uma área de infarto pequena. Uma área de infarto cicatrizada também pode ter um aspecto não uniforme, com a cicatrização mais avançada na periferia. Quando a lesão está completamente cicatrizada, é impossível determinar sua idade (i.e., a cicatriz fibrosa densa de infartos com 8 semanas e com 10 anos parecem praticamente idênticas).

A discussão a seguir considera as alterações resultantes de intervenções que podem limitar o tamanho da área de infarto pelo salvamento do miocárdio que ainda não está necrosado.

Modificação da Área de Infarto por meio da Reperfusão

A reperfusão é a restauração do fluxo sanguíneo ao miocárdio isquêmico ameaçado por infarto; o objetivo é salvar o músculo cardíaco em risco e limitar o tamanho da área de infarto. O ditado da cardiologia que diz *"tempo é miocárdio"* ilustra de modo sucinto o ímpeto de intervir imediatamente após o infarto em desenvolvimento ser diagnosticado; o prognóstico do paciente agrava-se substancialmente com áreas de infarto cada vez maiores. A reperfusão não apenas melhora a sobrevida em curto e longo prazo, como também afeta a função do miocárdio em curto e longo prazo. Assim, a reperfusão imediata é o objetivo preeminente para o tratamento de pacientes com IM. Ela pode ser realizada por inúmeras intervenções coronarianas, isto é, trombólise, angioplastia, instalação de *stent* ou cirurgia de enxerto de *bypass* da artéria

coronária [CABG]. O objetivo é dissolver, alterar mecanicamente ou desviar a lesão que precipitou o infarto agudo. Os benefícios da reperfusão estão correlacionados com (1) a rapidez em que o fluxo sanguíneo coronário é restabelecido (as primeiras 3 a 4 horas após a obstrução são críticas) e (2) a extensão da restauração do fluxo sanguíneo e a correção da lesão causal subjacente. Além disso, a trombólise pode remover um trombo que oclui uma artéria coronária, mas não altera a placa aterosclerótica subjacente que iniciou sua formação. Por outro lado, a angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP), com instalação de *stent*, elimina não apenas a oclusão trombótica, mas também parte da obstrução e da instabilidade originais causadas pela placa rompida subjacente. A CABG fornece um novo conduto para que o fluxo desvie da área do vaso bloqueado.

A aparência típica do miocárdio reperfundido está ilustrada na Figura 12-15. As áreas de infarto reperfundidas geralmente apresentam hemorragia, pois a vasculatura é agredida durante a isquemia e há sangramento após o fluxo ser restaurado. O exame microscópico revela que os miócitos lesados de modo irreversível apresentam *faixas de contração*, que são "faixas" intracelulares intensamente eosinofílicas compostas de sarcômeros extremamente comprimidos. Isso resulta da contração exagerada dos sarcômeros no instante em que perfusão é restabelecida, pois, nesse momento, o interior de células com membranas danificadas é exposto a uma alta concentração de íons cálcio do plasma. Assim, *a reperfusão não apenas salva as células com lesão reversível, mas também altera a morfologia das células já fatalmente agredidas.*

FIGURA 12-15 Consequências da isquemia miocárdica seguida por reperfusão. Aparência macroscópica **(A)** e microscópica **(B)** do miocárdio modificado por reperfusão. **A**, Infarto agudo do miocárdio, grande e densamente hemorrágico, na parede anterior de um paciente com trombo na artéria descendente anterior esquerda, tratado com estreptoquinase, um agente fibrinolítico (corte de coração corado com cloreto de trifeniltetrazólio). Peça orientada com a parede posterior para o alto. **B,** Necrose do miocárdio com hemorragia e bandas de contração, visíveis como faixas escuras que atravessam algumas miofibras *(seta)*.

Os efeitos da reperfusão na viabilidade e função do miocárdio serão discutidos adiante e estão resumidos na Figura 12-16. Embora claramente benéfica, a reperfusão pode desencadear complicações deletérias, incluindo arritmias, além de dano sobreposto à isquemia original — a chamada *lesão por reperfusão*. O termo compreende as várias formas de danos que podem ocorrer após a restauração do fluxo para um miocárdio "vulnerável" que está isquêmico, mas ainda não está danificado de modo irreversível (Fig. 12-16*B*). Conforme discutido no Capítulo 2, a lesão por reperfusão pode ser mediada pelo estresse oxidativo, sobrecarga de cálcio e células inflamatórias recrutadas após a reperfusão tecidual. A lesão microvascular induzida por reperfusão não apenas resulta em hemorragia, mas também causa tumefação endotelial, que oclui os capilares, e pode limitar a reperfusão do miocárdio lesado de modo crítico (chamado de *não refluxo*). Embora a importância clínica da lesão do miocárdio por reperfusão seja debatida, estima-se que até 50% (ou mais) do tamanho final da área de infarto possa ser atribuído aos seus efeitos.

FIGURA 12-16 Efeitos da reperfusão na viabilidade e função do miocárdio. Após a oclusão coronariana, a função contrátil é perdida dentro de 2 minutos e a viabilidade começa a diminuir após aproximadamente 20 minutos. Se a perfusão não for restaurada **(A),** quase todo o miocárdio na região afetada morrerá. **B,** Se o fluxo for restaurado, alguma necrose poderá ser evitada, o miocárdio será salvo, e pelo menos alguma função poderá retornar. Quanto antes a reperfusão ocorrer, maior será o grau de salvamento. No entanto, o processo de reperfusão por si só pode provocar algum dano *(lesão por reperfusão)*, e o retorno da função do miocárdio salvo pode ser retardado por horas a dias *(disfunção ventricular pós-isquêmica ou miocárdio atordoado)*.

As anormalidades bioquímicas (e suas consequências funcionais) também podem persistir por um período de dias a semanas nos miócitos reperfundidos. Acredita-se que essas alterações formem a base para o fenômeno denominado *miocárdio atordoado*, um estado de insuficiência cardíaca prolongada, induzida por isquemia transitória, que geralmente se recupera após vários dias. O miocárdio que é submetido à isquemia subletal crônica também pode entrar em um estado de metabolismo e função reduzidos chamado de *hibernante*. A revascularização subsequente (p. ex., por CABG, angioplastia ou instalação de *stent*) muitas vezes restaura a função normal de um miocárdio hibernante.

Aspectos Clínicos

O IM é diagnosticado por sintomas clínicos, testes laboratoriais para detectar a presença de proteínas do miocárdio no plasma, e alterações características no eletrocardiograma. Pacientes com IM classicamente apresentam dor torácica prolongada (mais de 30 minutos) descrita como sensação constritiva, de facada ou de aperto, associada ao pulso fraco e rápido; transpiração profusa (diaforese), náusea e vômito são comuns, e podem sugerir o envolvimento do ventrículo posteroinferior, com estimulação vagal secundária. A dispneia decorrente da contratilidade deficiente do miocárdio isquêmico e a congestão e edema pulmonares resultantes são sintomas frequentes. Entretanto, em até 25% dos pacientes, o início é totalmente assintomático (p. ex., no cenário de neuropatia diabética) e a doença é descoberta apenas por alterações no eletrocardiograma ou testes laboratoriais que mostram evidência de dano ao miocárdio (ver adiante).

A avaliação laboratorial do IM é baseada na medida dos níveis sanguíneos de proteínas que extravasaram dos miócitos danificados de modo irreversível; entre essas moléculas, as mais úteis são as troponinas T e I específicas do coração (cTnT e cTnI) e a fração MB da creatina-cinase (CK-MB) (Fig. 12-17). O diagnóstico da lesão do miocárdio é estabelecido quando os níveis sanguíneos desses biomarcadores cardíacos estão elevados. A velocidade de aparecimento desses marcadores na circulação periférica depende de vários fatores, incluindo sua localização intracelular e peso molecular, fluxo sanguíneo e drenagem linfática na área do infarto, e a velocidade de eliminação do marcador do sangue.

FIGURA 12-17 Liberação de proteínas de miócitos no infarto do miocárdio. Algumas dessas proteínas, como, por exemplo, a troponina I ou troponina T e a fração MB da creatina-cinase (CK-MB), são rotineiramente usadas como biomarcadores para diagnóstico.

Os biomarcadores mais sensíveis e específicos do dano ao miocárdio são as proteínas específicas do coração, particularmente cTnT e cTnI (proteínas que regulam a contração, mediada pelo cálcio, do músculo cardíaco e esquelético). As *troponinas I* e *T* não são normalmente detectadas na circulação. Após um IM, os níveis de ambas começam a elevar em 3 a 12 horas; os níveis de cTnT atingem o pico por volta de 12 a 48 horas, enquanto os níveis de cTnI atingem o pico máximo em 24 horas. A *creatina-cinase* é uma enzima expressa no cérebro, miocárdio e músculo esquelético; ela é um dímero composto por duas isoformas designadas "M" e "B". Enquanto os homodímeros MM são encontrados predominantemente nos músculos cardíaco e esquelético, e os homodímeros BB, no cérebro, pulmão e muitos outros tecidos, os heterodímeros MB estão localizados principalmente no músculo cardíaco (com quantidades consideravelmente menores encontradas no músculo esquelético). Assim, a forma MB da creatina-cinase (CK-MB) é sensível, mas não específica, uma vez que ela também pode estar elevada após a lesão do músculo esquelético. A CK-MB começa a elevar-se dentro de 3 a 12 horas do início do IM, e os picos são atingidos em cerca de 24 horas, retornando ao normal em aproximadamente 48 a 72 horas.

Resumindo:

- O tempo de elevação da CKMB, cTnT e cTnI é de 3 a 12 horas.
- A CK-MB e a cTnI atingem o pico em 24 horas.
- A CK-MB retorna ao normal em 48 a 72 horas, a cTnI, em 5 a 10 dias, e a cTnT, em 5 a 14 dias.

Consequências e Complicações do Infarto do Miocárdio

Um progresso extraordinário tem sido obtido no tratamento de pacientes com IM agudo. Simultaneamente à diminuição da mortalidade total por CI desde os anos 1960, a taxa de morte hospitalar declinou de cerca de 30% para aproximadamente 5% em pacientes que estão em tratamento. Os fatores associados ao pior prognóstico incluem idade avançada, gênero feminino, diabetes melito, e — devido à perda cumulativa da função do miocárdio — IM prévio. Metade das mortes associadas ao IM agudo ocorre dentro de 1 hora do início, mais comumente devido à arritmia fatal; a maioria desses indivíduos nunca chega ao hospital. As intervenções terapêuticas para o IM incluem:

- Morfina para aliviar a dor e melhorar os sintomas de dispneia.
- Reperfusão imediata para salvar o miocárdio.
- Agentes antiplaquetários, tais como aspirina, inibidores do receptor de P2Y12, e inibidores da GPIIb/IIIa.
- Terapia anticoagulante com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, inibidores diretos da trombina e/ou inibidores do fator Xa para prevenir a propagação de coágulo da artéria coronária.
- Nitratos para induzir vasodilatação e reverter o vasospasmo.
- Betabloqueadores para diminuir a demanda miocárdica por oxigênio e reduzir o risco de arritmias.
- Antiarrítmicos para tratar arritmias.

• Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) para limitar a dilatação ventricular.
• Suplementação de oxigênio para melhorar a saturação do oxigênio no sangue.

Apesar dessas intervenções, muitos pacientes apresentam uma ou mais complicações após o IM agudo (Fig. 12-18):

FIGURA 12-18 Complicações do infarto do miocárdio. **A**, Ruptura miocárdica anterior em um infarto agudo *(seta)*. **B,** Ruptura do septo ventricular *(seta)*. **C,** Ruptura completa de um músculo papilar necrosado. **D,** Pericardite fibrinosa, mostrando uma superfície epicárdica escura e áspera sobrejacente a um infarto agudo. **E,** Expansão inicial do infarto anteroapical com adelgaçamento da parede *(seta)* e trombo mural. **F,** Grande aneurisma ventricular esquerdo apical. O ventrículo esquerdo está à direita dessa vista apical das quatro câmaras do coração. (**A-E**, Reproduzida com permissão de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989; **F,** Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn.)

• *Disfunção contrátil*. Os infartos do miocárdio produzem anormalidades na função do ventrículo esquerdo, aproximadamente proporcionais ao seu tamanho. Geralmente, ocorre algum grau de insuficiência ventricular esquerda com hipotensão, congestão vascular pulmonar e transudação para os espaços pulmonares intersticiais, que podem progredir para edema pulmonar e dificuldade respiratória. Uma “insuficiência da bomba” grave *(choque cardiogênico)* ocorre em 10% a 15% dos pacientes após IM agudo, geralmente com áreas de infarto grandes que envolvem mais de 40% do ventrículo esquerdo. O choque cardiogênico tem uma taxa de mortalidade de quase 70%; ele é responsável por dois terços das mortes hospitalares nos pacientes internados por IM.

Uma área de infarto do ventrículo direito pode causar insuficiência cardíaca direita associada ao represamento de sangue na circulação venosa e hipotensão sistêmica.

• *Arritmias*. Muitos pacientes apresentam *irritabilidade miocárdica* e/ou distúrbios de condução após o IM, que levam a arritmias potencialmente fatais. As arritmias associadas ao IM incluem bradicardia sinusal, fibrilação atrial, bloqueio cardíaco, taquicardia, contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Pelo fato de algumas partes do sistema de condução atrioventricular (feixe de His) estarem localizadas no miocárdio inferosseptal, as áreas de infarto envolvidas nessa região também podem estar associadas ao bloqueio cardíaco (veja também a discussão sobre arritmias).

- *Ruptura do miocárdio*. As várias formas de ruptura cardíaca normalmente ocorrem quando há necrose transmural de um ventrículo. Elas incluem:
  - Ruptura da parede livre ventricular (mais comum), com hemopericárdio e tamponamento cardíaco (Fig. 12-18*A*).
  - Ruptura do septo ventricular (menos comum), que leva a um *DSV agudo* e a um *shunt* da esquerda para a direita (Fig. 12-18*B*).
  - Ruptura do músculo papilar (a menos comum), que resulta em início agudo de regurgitação mitral grave (Fig. 12-18*C*).

A ruptura da parede livre ocorre com mais frequência 2 a 4 dias após o IM, quando a necrose de coagulação, a infiltração neutrofílica e a lise do tecido conjuntivo miocárdico já enfraqueceram de modo considerável o miocárdio infartado; a parede anterolateral, no nível médio-ventricular, é o local mais comum. Os fatores de risco para ruptura da parede livre incluem idade acima dos 60 anos, primeiro IM, IM transmural e anterior grande, ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo, e hipertensão preexistente. A ruptura ventricular ocorre com menos frequência em pacientes com história anterior de IM, uma vez que a cicatrização fibrótica associada tende a inibir a laceração do miocárdio. Enquanto as rupturas agudas da parede livre são, em geral, rapidamente fatais, uma aderência pericárdica estrategicamente localizada pode interromper uma ruptura e resultar em *falso aneurisma* (hematoma localizado que se comunica com a cavidade ventricular). A parede do falso aneurisma consiste apenas em epicárdio e pericárdio parietal aderente, e, assim, muitas podem acabar se rompendo.

- *Aneurisma ventricular*. Ao contrário dos *falsos aneurismas* mencionados anteriormente, os *aneurismas verdadeiros* da parede ventricular são limitados pelo miocárdio cicatrizado. Os aneurismas da parede ventricular são uma complicação tardia resultante de infartos transmurais grandes que sofreram expansão precoce. A parede de tecido cicatricial delgado de um aneurisma paradoxalmente se projeta durante a sístole (Fig. 12-18*F*). As complicações dos aneurismas ventriculares incluem trombo mural, arritmias e insuficiência cardíaca; a ruptura da parede fibrótica resistente em geral não ocorre.
- *Pericardite*. Uma pericardite fibrinosa ou fibrino-hemorrágica geralmente desenvolve-se por volta do 2° ou 3° dia após um infarto transmural, como resultado da inflamação miocárdica subjacente (*síndrome de Dressler*; Fig. 12-18*D*).
- *Expansão* da área do infarto. Devido ao enfraquecimento do músculo necrosado, pode haver estiramento desproporcional, adelgaçamento e dilatação da região do infarto (especialmente em infartos anterosseptais), que frequentemente estão associados a um trombo mural (Fig. 12-18*E*).
- *Trombo mural*. Em qualquer infarto, a combinação entre uma anormalidade local na contratilidade (que causa estase) e um dano endocárdico (que produz uma superfície trombogênica) pode estimular a *trombose mural* e, potencialmente, o *tromboembolismo*.
- *Disfunção do músculo papilar*. Embora a ruptura do músculo papilar após IM possa certamente resultar no início repentino da incompetência da valva mitral (ou tricúspide), a maioria das regurgitações após o infarto resulta da disfunção isquêmica de um músculo papilar (e do miocárdio subjacente) ou, mais tarde, da dilatação ventricular ou da fibrose e encurtamento do músculo papilar.
- A *insuficiência cardíaca progressiva tardia* (CI crônica) será discutida mais adiante.

O risco de complicações após um IM e o prognóstico do paciente dependem basicamente do tamanho da área de infarto, da localização e da fração de espessura da parede envolvida (infarto subendocárdico ou transmural). Assim, os infartos transmurais grandes possuem maior probabilidade de causar choque cardiogênico, arritmias e ICC tardia. Os pacientes com infartos transmurais anteriores apresentam um risco muito grande de ruptura da parede livre, expansão do infarto e formação de trombos murais e aneurismas. Por outro lado, é mais provável que os infartos transmurais posteriores apresentem, como complicação, bloqueios de condução, envolvimento do ventrículo direito, ou ambos; quando DSVs agudos ocorrem nessa área, eles são de difícil tratamento. Além disso, gênero feminino, idade acima dos 70 anos, diabetes melito e IM prévio são fatores prognósticos ruins em pacientes com infarto do miocárdio com elevação ST. Nos infartos subendocárdicos, apenas raramente ocorrem pericardite, ruptura e formação de aneurismas.

Além da sequência de reparo dos tecidos infartados descrita anteriormente, os segmentos não infartados do ventrículo sofrem hipertrofia e dilatação; o conjunto dessas alterações é chamado de *remodelamento ventricular*. A hipertrofia compensatória do miocárdio não infartado é, inicialmente, hemodinamicamente benéfica. Entretanto, o efeito adaptativo do remodelamento pode ser sobrepujado pela dilatação ventricular (com ou sem aneurisma

ventricular) e pela maior demanda por oxigênio, que pode exacerbar a isquemia e deprimir a função cardíaca. Também podem existir alterações na forma e inflexibilidade do ventrículo devido à formação de cicatriz e à hipertrofia, que diminuem ainda mais o débito cardíaco. Alguns desses efeitos deletérios parecem ser reduzidos por inibidores da ECA, que diminuem o remodelamento ventricular que ocorre após o infarto.

O prognóstico em longo prazo após um IM depende de muitos fatores, e os mais importantes são a função do ventrículo esquerdo residual e a extensão de qualquer obstrução vascular nos vasos que perfundem o miocárdio viável remanescente. A mortalidade total global dentro do primeiro ano pode ser de até 30%; daí em diante, há uma mortalidade de 3% a 4% entre os sobreviventes a cada ano que passa. A prevenção do infarto (por meio do controle dos fatores de risco) nos indivíduos que nunca sofreram um IM *(prevenção primária)* e a prevenção do reinfarto nos sobreviventes de IM *(prevenção secundária)* são estratégias importantes que receberam muita atenção e têm alcançado sucesso considerável.

A relação das causas, a fisiopatologia e as consequências do IM estão resumidas na Figura 12-19, incluindo os possíveis resultados de CI crônica e morte súbita, que serão discutidos a seguir.

FIGURA 12-19 Representação esquemática das causas e resultados da cardiopatia isquêmica (CI), mostrando as inter-relações entre a doença arterial coronariana, alteração aguda da placa, isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, CI crônica, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita cardíaca.

Cardiopatia Isquêmica Crônica

A designação de CI crônica (muitas vezes chamada de *cardiomiopatia isquêmica* pelos clínicos) é utilizada aqui para descrever a insuficiência cardíaca congestiva progressiva, em consequência do dano acumulado ao miocárdio isquêmico e/ou das respostas compensatórias inadequadas. Na maioria dos casos, existiu um IM prévio e, algumas vezes, foram realizadas cirurgia de enxerto de *bypass* da artéria coronária e/ou outras intervenções prévias. A CI crônica geralmente aparece após o infarto devido à descompensação funcional do miocárdio não infartado hipertrofiado (veja a discussão prévia sobre hipertrofia cardíaca). Contudo, em outros casos, uma doença arterial coronariana obstrutiva grave pode apresentar-se como insuficiência cardíaca congestiva crônica na ausência de infarto prévio. Pacientes com CI crônica constituem quase 50% dos receptores de transplantes cardíacos.

Morfologia

Os corações dos pacientes com CI crônica apresentam cardiomegalia, com hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo. Invariavelmente, ocorre algum grau de aterosclerose coronariana estenótica. Cicatrizes nítidas representando áreas de infartos já cicatrizadas geralmente estão presentes. O endocárdio mural frequentemente apresenta espessamentos fibrosos não uniformes (devido às forças de cisalhamento na parede anormal), e trombos murais podem estar presentes. Os achados microscópicos incluem hipertrofia do miocárdio, vacuolização subendocárdica difusa, e fibrose.

Conceitos-chave

Cardiopatia Isquêmica

- A grande maioria das cardiopatias isquêmicas se deve à aterosclerose coronariana; vasospasmo, vasculite ou embolia são as causas menos comuns.
  - A isquemia cardíaca resulta de uma incompatibilidade entre o suprimento coronariano e a demanda miocárdica, e apresenta-se como síndromes diferentes, embora sobrepostas:
  - A *angina pectoris* é a dor torácica causada pela perfusão inadequada, e normalmente se deve à doença aterosclerótica com mais de 70% de casos de estenose fixa (a chamada estenose crítica).
  - A *angina instável* resulta de uma pequena fissura ou ruptura de placa aterosclerótica que desencadeia a agregação plaquetária, vasoconstrição e formação de um trombo mural que não necessariamente precisa ser oclusivo.
  - O *infarto agudo do miocárdio* normalmente resulta de tromboses agudas após a ruptura da placa; a maioria ocorre em placas que não apresentavam estenose crítica anteriormente.
  - A *morte súbita cardíaca* geralmente resulta de uma arritmia fatal, normalmente sem dano agudo significativo ao miocárdio.
  - A *cardiopatia isquêmica crônica* é uma insuficiência cardíaca progressiva devido à lesão isquêmica, tanto por infartos anteriores quanto por isquemia crônica de baixo grau.
- A isquemia miocárdica leva a perda de função dentro de 1 a 2 minutos, mas causa necrose somente após 20 a 40 minutos. O infarto do miocárdio é diagnosticado com base nos sintomas, nas alterações no eletrocardiograma e na medida do nível sérico de CK-MB e troponinas. As alterações macroscópicas e histológicas do infarto exigem horas a dias para se desenvolverem.
- O infarto pode ser modificado por intervenção terapêutica (p. ex., trombólise ou instalação de *stent*), que salva o miocárdio em risco, mas potencialmente induz a lesões relacionadas com a reperfusão.
- As complicações do infarto incluem: ruptura ventricular, ruptura do músculo papilar, formação de aneurisma, trombo mural, arritmia, pericardite e ICC.

Arritmias

As anormalidades na condução miocárdica podem ser persistentes ou esporádicas *(paroxísticas)*. Os ritmos aberrantes podem ser iniciados em qualquer lugar no sistema de condução, desde o nó SA até ao nível de um miócito individual; eles normalmente são designados de acordo com sua origem — ou do átrio *(supraventricular)* ou de dentro do miocárdio ventricular. As arritmias podem se manifestar como *taquicardia* (frequência cardíaca rápida), *bradicardia* (frequência cardíaca lenta), ritmo irregular com contração ventricular normal, despolarização caótica sem contração ventricular funcional *(fibrilação ventricular)*, ou ausência total de atividade elétrica *(assistolia)*. Os pacientes podem não ter consciência de um distúrbio de ritmo, ou podem notar um "coração acelerado" ou ter *palpitações* (ritmo irregular); a perda de débito cardíaco adequado, devido à arritmia persistente, pode produzir tonturas (quase síncope), perda de consciência *(síncope)*, ou *morte súbita cardíaca* (ver adiante).

A lesão isquêmica é a causa mais comum de distúrbios de ritmo, decorrente de dano direto ou da dilatação das câmaras cardíacas que altera a ativação do sistema de condução.

- Se o nó SA estiver danificado (p. ex., *síndrome do seio doente*), outras fibras ou mesmo o nó AV podem assumir a função de marca-passo, embora a uma frequência intrínseca muito mais lenta (causando bradicardia).
- Se os miócitos atriais se tornarem "irritáveis" e despolarizarem de modo independente e esporádico (como ocorre na dilatação atrial), os sinais são transmitidos variavelmente através do nó AV, levando à frequência cardíaca aleatória "irregularmente irregular" da *fibrilação atrial*.
- Se o nó AV estiver disfuncional, ocorrem graus diversos de *bloqueio cardíaco*, que variam de prolongamento simples do intervalo P-R no eletrocardiograma (ECG; *bloqueio cardíaco de primeiro grau*), transmissão intermitente do sinal *(bloqueio cardíaco de segundo grau)*, até insuficiência completa *(bloqueio cardíaco de terceiro grau)*.

Como discutido, a contração cardíaca coordenada depende da transmissão ordenada de correntes elétricas entre miócitos através de junções comunicantes (*gap junctions*). Assim, as anormalidades na estrutura ou na distribuição espacial das junções comunicantes, que são observadas em diversos distúrbios (p. ex., CI e cardiomiopatias dilatadas), podem causar arritmias. Isquemia, hipertrofia de miócitos e inflamação (p. ex., miocardite ou sarcoidose) também promovem o aumento da "irritabilidade" que leva à despolarização aberrante espontânea do miócito; por causa da interligação elétrica de miócitos, tais eventos aleatórios podem causar a ativação inadequada das células adjacentes e criar circuitos elétricos anormais (os chamados circuitos de reentrada), resultando em *taquicardia ventricular* que pode progredir para fibrilação ventricular fatal. Da mesma forma, a deposição de materiais não condutores (p. ex., amiloide), e mesmo pequenas áreas de fibrose, pode romper a sinalização entre miócitos, novamente formando a base para o desenvolvimento de circuitos de reentrada que podem dar origem à arritmia potencialmente fatal.

É importante reconhecer as condições hereditárias associadas às arritmias, uma vez que elas podem alertar os médicos sobre a necessidade de intervenção para prevenir a morte súbita cardíaca (ver adiante), no caso-índice e nos membros de sua família. Alguns desses distúrbios estão associados a anormalidades anatômicas reconhecíveis (p. ex., anomalias congênitas, cardiomiopatia hipertrófica, prolapso da valva mitral). Entretanto, outros distúrbios hereditários precipitam as arritmias e a morte súbita na ausência de doença cardíaca estrutural (os chamados distúrbios elétricos primários). Essas síndromes só podem ser diagnosticadas por testes genéticos, que são realizados naqueles com história familiar positiva ou uma arritmia não letal inexplicada.

As anormalidades elétricas primárias do coração que predispõem a arritmias estão listadas na Tabela 12-6. Entre essas, as mais importantes são as chamadas *canalopatias*, causadas por mutações em genes que são necessários para a função normal dos canais iônicos. Esses distúrbios (a maioria de herança autossômica dominante) envolvem genes que codificam os componentes estruturais dos canais iônicos (incluindo os canais de Na^+, K^+ e Ca^+), ou as proteínas acessórias que são essenciais para a função normal desses canais. Os canais iônicos são responsáveis por conduzir as correntes elétricas que medeiam a contração do coração, e, portanto, não é surpreendente que defeitos nesses canais possam provocar arritmias. O protótipo é a *síndrome do QT longo*, caracterizada pelo prolongamento do segmento QT nos ECGs e pela suscetibilidade a arritmias ventriculares malignas. Os canais iônicos são necessários para a função normal de muitos tecidos, e certas canalopatias

também estão associadas a distúrbios do músculo esquelético e diabetes. No entanto, as canalopatias mais comuns consistem em distúrbios isolados do coração, e sua consequência mais temida é a morte súbita cardíaca (ver adiante).

Tabela 12-6

Exemplos Selecionados dos Genes Causais nas Doenças Arritmogênicas Hereditárias*

Distúrbio	Gene	Função
Síndrome do QT longo†	*KCNQ1*	Canal de K^+ (PDF)
	KCNH2	Canal de K^+ (PDF)
	SCN5A	Canal de Na^+ (GDF)
	CAV3	Caveolina, corrente de Na^+ (GDF)
Síndrome do QT curto†	*KCNQ1*	Canal de K^+ (GDF)
	KCNH2	Canal de K^+ (GDF)
Síndrome de Brugada†	*SCN5A*	Canal de Na^+ (PDF)
	CACNB2b	Canal de Ca^{++} (PDF)
	SCN1b	Canal de Na^+ (PDF)*
Síndrome de TVPC†	*RYR2* *CASQ2*	Liberação diastólica de Ca^{++} (GDF) Liberação diastólica de Ca + + (PDF)

TVPC, Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

*Mutações diferentes podem causar a mesma síndrome geral, e mutações em alguns genes podem causar vários fenótipos diferentes; assim, as mutações de perda de função (PDF) podem causar intervalos QT longos, enquanto as mutações de ganho de função (GDF) resultam em intervalos de repolarização curtos.

†A **síndrome do QT longo** manifesta-se como arritmias associadas ao prolongamento excessivo da repolarização cardíaca; os pacientes frequentemente apresentam síncope induzida por estresse ou morte súbita cardíaca (MSC), e algumas formas estão associadas à natação. Pacientes com **síndrome do QT curto** apresentam arritmias associadas aos intervalos curtos de repolarização, assim como palpitações, síncope e MSC. A **síndrome de Brugada** manifesta-se como anormalidades no ECG (elevações do segmento ST e bloqueio do ramo direito) na ausência de cardiopatia estrutural; os pacientes apresentam-se classicamente com síncope ou MSC durante repouso ou sono, ou após grandes refeições. A **TVPC** não apresenta alterações características no ECG; frequentemente, os pacientes a manifestam na infância com arritmias fatais devido à estimulação adrenérgica (relacionada ao estresse).

Modificada de Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. Eur Heart J, 2011:32, 2109-2118.

Morte Súbita Cardíaca (MSC)

A MSC é mais comumente definida como uma morte inesperada decorrente de causas cardíacas sem aparecimento de sintomas, ou dentro de 1 a 24 horas do início dos sintomas (diferentes autores utilizam diferentes critérios); ela atinge cerca de 300.000 a 400.000 indivíduos anualmente apenas nos Estados Unidos. A doença arterial coronariana é a principal causa de MSC, responsável por 80% a 90% dos casos; infelizmente, a MSC é muitas vezes a primeira manifestação da CI. Curiosamente, apenas a doença aterosclerótica crônica grave está normalmente presente; a ruptura aguda da placa é encontrada apenas em 10% a 20% dos casos. IMs remotos cicatrizados estão presentes em cerca de 40%.

Em vítimas mais jovens, outras causas não ateroscleróticas são as etiologias mais comuns para MSC:

- Anormalidades hereditárias ou adquiridas do sistema de condução cardíaco.
- Anormalidades arteriais coronarianas congênitas.
- Prolapso da valva mitral.
- Miocardite ou sarcoidose.
- Cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica.
- Hipertensão pulmonar.
- Hipertrofia do miocárdio. A massa cardíaca aumentada é um fator de risco independente para a MSC; assim, alguns indivíduos jovens que morrem subitamente — incluindo atletas — têm como único achado a hipertrofia hipertensiva ou o aumento inexplicado da massa cardíaca.

• Outras causas diversas, tais como tamponamento pericárdico, embolia pulmonar, alterações metabólicas, sistêmicas e hemodinâmicas, catecolaminas e abuso de drogas, particularmente cocaína e metanfetamina.

A arritmia letal é o mecanismo de MSC mais frequente (p. ex., assístolia ou fibrilação ventricular). Notavelmente, o infarto não precisa ocorrer; 80% a 90% dos pacientes que sofrem MSC, mas são ressuscitados com sucesso, não mostram qualquer evidência enzimática ou no ECG de necrose do miocárdio — mesmo quando a cardiopatia isquêmica era a causa original. Embora a lesão isquêmica (e outras doenças) possa afetar diretamente os principais componentes do sistema de condução, a maioria dos casos de arritmia fatal é desencadeada por irritabilidade elétrica do miocárdio que está distante desses elementos.

O prognóstico de pacientes vulneráveis à MSC é acentuadamente melhorado pela intervenção farmacêutica e, em particular, pela implantação de cardioversores-desfibriladores automáticos, que podem detectar e neutralizar eletricamente episódios de fibrilação ventricular.

Morfologia

A aterosclerose coronariana acentuada com estenose crítica (mais de 75% da área transversal), envolvendo um ou mais dos três principais vasos, está presente em 80% a 90% das vítimas de MSC; apenas 10% a 20% dos casos são de origem não aterosclerótica. Geralmente há estenoses de alto grau (mais de 90% da área); em aproximadamente metade dos casos, a ruptura aguda da placa é observada, e em aproximadamente 25% são vistas alterações diagnósticas de IM agudo. Isso sugere que muitos pacientes que morrem subitamente estão sofrendo um IM, mas o pequeno intervalo entre o início e a morte impede o desenvolvimento das alterações diagnósticas no miocárdio. Entretanto, em um estudo sobre pacientes que foram ressuscitados com sucesso de uma parada cardíaca súbita, apenas 39% deles apresentaram um novo IM. Assim, a maioria das MSCs não está associada a IM agudo; acredita-se que a maioria dessas mortes resultem da irritabilidade induzida pela isquemia miocárdica que dá início a arritmias ventriculares malignas. Cicatrizes de infartos anteriores e vacuolização do miócito subendocárdico indicativa de isquemia crônica grave são comuns em tais pacientes.

Conceitos-chave

Arritmias

- As arritmias podem ser causadas por alterações isquêmicas ou estruturais no sistema de condução ou por instabilidade elétrica intrínseca do miócito. Em corações estruturalmente normais, as arritmias são mais frequentemente causadas por mutações nos canais iônicos, que provocam repolarização ou despolarização aberrante.
- A MSC normalmente resulta da fibrilação ventricular e com frequência é uma consequência da doença arterial coronariana. A irritabilidade miocárdica normalmente resulta de isquemia não letal ou de fibrose preexistente de uma lesão anterior no miocárdio. Com menos frequência, a MSC é causada pela ruptura aguda da placa com trombose, que induz uma arritmia rapidamente fatal.

Cardiopatia Hipertensiva

A cardiopatia hipertensiva (CH) é uma consequência das demandas aumentadas induzidas ao coração pela hipertensão, causando sobrecarga de pressão e hipertrofia ventricular. Embora seja mais comumente observada no lado esquerdo do coração como resultado de hipertensão sistêmica, a hipertensão pulmonar pode provocar CH direita ou *cor pulmonale*.

Cardiopatia Hipertensiva Sistêmica (Esquerda)

A hipertrofia do coração é uma resposta adaptativa à sobrecarga de pressão da hipertensão crônica. Entretanto, tais alterações compensatórias podem acabar sendo mal-adaptativas e levar a disfunção miocárdica, dilatação

cardíaca, ICC, e em alguns casos, morte súbita. *Os critérios patológicos mínimos para o diagnóstico de CH sistêmica são: (1) hipertrofia do ventrículo esquerdo (geralmente concêntrica) na ausência de outra doença cardiovascular, e (2) história clínica ou evidência patológica de hipertensão em outros órgãos (p. ex., no rim)*. O Estudo de Framingham estabeleceu de modo inequívoco que mesmo a hipertensão leve (níveis apenas um pouco acima de 140/90 mmHg) — se suficientemente prolongada — induz a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Aproximadamente 30% da população dos Estados Unidos sofre de hipertensão de grau no mínimo semelhante a esse. A patogenia da hipertensão foi discutida no Capítulo 11.

Morfologia

A hipertensão induz a hipertrofia do ventrículo esquerdo por sobrecarga de pressão, sem que ocorra inicialmente a dilatação ventricular. Como resultado, o espessamento da parede do ventrículo esquerdo aumenta o peso do coração de modo desproporcional ao aumento do tamanho total do coração (Fig. 12-20*A*). A espessura da parede do ventrículo esquerdo pode exceder 2 cm, e o peso do coração pode exceder 500 g. Com o tempo, a espessura aumentada da parede do ventrículo esquerdo, muitas vezes associada ao aumento do tecido conjuntivo intersticial, confere uma rigidez que prejudica o enchimento diastólico, frequentemente levando ao aumento do átrio esquerdo.

FIGURA 12-20 Cardiopatia hipertensiva, sistêmica e pulmonar. **A,** Cardiopatia hipertensiva sistêmica (*à esquerda*). Há um espessamento concêntrico acentuado da parede do ventrículo esquerdo que causa redução no tamanho da luz. O ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo *(asterisco)* estão à direita dessa vista apical das quatro câmaras do coração. Um marca-passo está presente no ventrículo direito *(seta)*. **B,** Cardiopatia hipertensiva pulmonar (*à direita*) (*cor pulmonale*). O ventrículo direito está acentuadamente dilatado e apresenta espessamento da parede livre e hipertrofia das trabéculas (vista apical das quatro câmaras do coração, ventrículo direito *à esquerda*). A forma do ventrículo esquerdo *(à direita)* foi deformada pelo alargamento do ventrículo direito.

Microscopicamente, a alteração mais precoce da CH sistêmica é um aumento do diâmetro transversal dos miócitos, que pode ser difícil de ser visualizado ao exame microscópico de rotina. Em um estágio mais avançado, graus variáveis de aumento celular e nuclear se tornam evidentes, frequentemente acompanhados de fibrose

intersticial.

A CH sistêmica compensada pode ser assintomática, produzindo apenas evidências eletrocardiográficas ou ecocardiográficas de aumento do ventrículo esquerdo. Em muitos pacientes, a CH sistêmica chama atenção devido à nova fibrilação atrial induzida pelo aumento do átrio esquerdo ou pela ICC progressiva. Dependendo da gravidade, duração e causa subjacente da hipertensão, e da adequação do controle terapêutico, o paciente pode (1) levar uma vida normal por muitos anos e morrer de causas não relacionadas, (2) desenvolver CI devido aos efeitos potencializadores da hipertensão sobre a aterosclerose coronariana e à isquemia induzida pela maior demanda por oxigênio do músculo hipertrófico, (3) sofrer um dano renal ou um acidente vascular cerebral como efeitos diretos da hipertensão, ou (4) sofrer insuficiência cardíaca progressiva ou MSC. O controle eficaz da hipertensão pode prevenir a hipertrofia cardíaca ou levar à sua regressão; com a normalização da pressão arterial, os riscos associados de CH são diminuídos.

Cardiopatia Hipertensiva Pulmonar (Direita) (*Cor Pulmonale*)

Normalmente, como a vasculatura pulmonar está na circulação de baixa pressão, o ventrículo direito possui uma parede mais delgada e complacente do que o ventrículo esquerdo. A CH pulmonar isolada, ou *cor pulmonale*, se origina da sobrecarga de pressão do ventrículo direito. O *cor pulmonale* crônico é caracterizado pela hipertrofia do ventrículo direito, dilatação e, potencialmente, insuficiência direita. As causas típicas do *cor pulmonale crônico* são os distúrbios dos pulmões, especialmente doenças parenquimais crônicas como o enfisema, e a hipertensão pulmonar primária (Tabela 12-7; veja também o Cap. 15). O *cor pulmonale agudo* pode surgir após uma embolia pulmonar maciça. No entanto, também deve-se lembrar que a hipertensão pulmonar *ocorre normalmente como uma complicação da cardiopatia do lado esquerdo*.

Tabela 12-7

Distúrbios que Predispõem ao *Cor Pulmonale*

Doenças do Parênquima Pulmonar
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Fibrose pulmonar intersticial difusa
Pneumoconioses
Fibrose cística
Bronquiectasias
Doenças dos Vasos Pulmonares
Tromboembolismo pulmonar recorrente
Hipertensão pulmonar primária
Arterite pulmonar extensa (p. ex., granulomatose com poliangeíte)
Obstrução vascular induzida por fármacos, toxinas ou radiação
Microembolia extensa por tumor pulmonar
Distúrbios que Afetam o Movimento Torácico
Cifoescoliose
Obesidade acentuada (apneia do sono, síndrome de Pickwick)
Doenças neuromusculares
Distúrbios que Induzem Constrição Arterial Pulmonar
Acidose metabólica
Hipoxemia
Doença crônica da altitude
Obstrução das principais vias aéreas
Hipoventilação alveolar idiopática

Morfologia

No *cor pulmonale* agudo, há acentuada dilatação do ventrículo direito sem hipertrofia. No corte transversal, o ventrículo direito, que possui uma forma normal de crescente, exibe um formato ovoide dilatado. No *cor pulmonale* crônico, a parede do ventrículo direito espessa-se, às vezes, até 1 cm ou mais (Fig. 12-20*B*). Podem ser observadas etapas mais sutis de hipertrofia do ventrículo direito, como o espessamento dos feixes musculares da via de saída, imediatamente abaixo da valva pulmonar, ou do feixe moderador, o feixe muscular que conecta o septo ventricular ao músculo papilar anterior do ventrículo direito. Algumas vezes, o ventrículo direito hipertrofiado comprime a câmara ventricular esquerda ou leva à regurgitação tricúspide com espessamento fibroso desta valva.

Conceitos-chave

Cardiopatia Hipertensiva

- A cardiopatia hipertensiva pode afetar o ventrículo esquerdo ou o direito; este último é chamado de *cor pulmonale*. Pressões elevadas induzem a hipertrofia de miócitos e a fibrose intersticial, que aumentam a espessura da parede e a rigidez do miocárdio.
- A sobrecarga de pressão crônica da hipertensão sistêmica causa a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, frequentemente associada à dilatação do átrio esquerdo devido ao enchimento diastólico deficiente do ventrículo. A sobrecarga de pressão, persistentemente elevada, pode causar a insuficiência ventricular com dilatação.
- O *cor pulmonale* resulta da hipertensão pulmonar devido a distúrbios vasculares ou parenquimais pulmonares primários. A hipertrofia do ventrículo direito e do átrio direito está comumente presente; pode ocorrer a dilatação do ventrículo e do átrio direito.

Cardiopatia Valvar

A doença valvar pode chamar atenção do clínico devido a estenose, insuficiência (sinônimos: regurgitação ou incompetência), ou ambas. *A estenose é a falha de uma valva em abrir-se completamente, impedindo, assim, o fluxo para frente. A insuficiência resulta da falha de uma valva em fechar-se completamente, permitindo, assim, um fluxo invertido*. Essas anormalidades podem ser isoladas ou múltiplas, e podem envolver apenas uma única valva ou mais de uma. A *regurgitação funcional* é usada para descrever a incompetência de uma valva, originada de uma anormalidade em uma de suas estruturas de suporte, em vez de um defeito primário na valva. Por exemplo, a dilatação do ventrículo direito ou esquerdo pode empurrar os músculos papilares ventriculares para baixo e para fora, impedindo, assim, o fechamento adequado de folhetos mitrais ou tricúspides normais. A regurgitação funcional da valva mitral é particularmente comum e clinicamente importante na CI, bem como na cardiomiopatia dilatada.

As consequências clínicas da disfunção valvar variam de acordo com a valva envolvida, o grau da lesão, o ritmo do início da doença, e a velocidade e qualidade dos mecanismos compensatórios. Por exemplo, a destruição súbita da cúspide de uma valva aórtica por infecção (endocardite infecciosa; veja adiante) pode causar regurgitação aguda, maciça e rapidamente fatal. Por outro lado, a estenose mitral reumática normalmente se desenvolve de modo indolente ao longo dos anos, e seus efeitos clínicos podem ser bem tolerados por períodos prolongados. Certas condições podem complicar a cardiopatia valvar pelo aumento da demanda do coração; por exemplo, as maiores demandas de débito na gestação podem exacerbar a doença valvar e levar a resultados desfavoráveis para a mãe e o feto. Com frequência, a estenose ou insuficiência valvar produz alterações secundárias, tanto proximal como distal à valva afetada, particularmente no miocárdio. Geralmente, a estenose valvar leva a hipertrofia cardíaca por sobrecarga de pressão, ao passo que a insuficiência da valva mitral ou aórtica leva a sobrecarga de volume; ambas as situações podem culminar em insuficiência cardíaca. Além disso, a ejeção de sangue pelas valvas estenóticas estreitas pode produzir "jatos" de alta velocidade que lesam o endocárdio no local

que eles atingem.

As anormalidades valvares podem ser congênitas (ver anteriormente) ou adquiridas. A *estenose valvar adquirida* possui relativamente poucas causas; ela quase sempre é uma consequência da lesão remota ou crônica das cúspides valvares que se torna clinicamente evidente apenas depois de muitos anos. Por outro lado, a *insuficiência valvar adquirida* pode resultar de doença intrínseca das cúspides valvares, ou da lesão ou distorção das estruturas de suporte (p. ex., aorta, anel mitral, cordas tendíneas, músculos papilares e parede livre ventricular). Assim, a insuficiência valvar possui muitas causas e pode aparecer de modo agudo, com ruptura das cordas, ou crônico, como em distúrbios associados à cicatrização e retração dos folhetos.

As causas de cardiopatia valvar adquirida estão resumidas na Tabela 12-8. As causas mais frequentes das principais lesões valvares funcionais são:

Tabela 12-8

Principais Etiologias da Cardiopatia Valvar Adquirida

Doença da Valva Mitral	Doença da Valva Aórtica
Estenose Mitral	**Estenose Aórtica**
Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)	Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)
	Estenose aórtica calcificada senil
	Calcificação da valva congenitamente deformada
Regurgitação Mitral	**Regurgitação Aórtica**
Anormalidades nos Folhetos e nas Comissuras	
Cicatrização pós-inflamatória	Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)
Endocardite infecciosa	
Prolapso da valva mitral	
Fármacos (p. ex., fen-fen)	
Anormalidades no Aparelho Tensor	
Ruptura do músculo papilar	Dilatação aórtica degenerativa
Disfunção do músculo papilar (fibrose)	Aortite sifilítica
Ruptura das cordas tendíneas	Espondilite anquilosante
	Artrite reumatoide
	Síndrome de Marfan
Anormalidades do Ventrículo Esquerdo e/ou Anel	
Aumento do ventrículo esquerdo (miocardite, cardiomiopatia dilatada) Calcificação do anel mitral	

Modificada de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. Hum Pathol 18:558, 1987.

- *Estenose aórtica*: calcificação e esclerose da valva aórtica anatomicamente normal ou bicúspide de origem congênita.
- *Insuficiência aórtica*: dilatação da aorta descendente, muitas vezes decorrente de hipertensão e/ou envelhecimento.
- *Estenose mitral*: cardiopatia reumática.
- *Insuficiência mitral*: degeneração mixomatosa (prolapso da valva mitral).

Degeneração Valvar por Calcificação

As valvas cardíacas estão sujeitas a altos níveis de estresse mecânico repetitivo, particularmente nos pontos em que as cúspides e os folhetos se dobram; isso é uma consequência de (1) 30 a 40 milhões ou mais de contrações cardíacas por ano, (2) deformações teciduais substanciais durante cada contração, e (3) gradientes de pressão transvalvares na fase fechada de cada contração, de aproximadamente 120 mmHg para a valva mitral e 80 mmHg para a valva aórtica. Portanto, não é de surpreender que essas estruturas delicadas possam sofrer danos cumulativos e calcificação, que levam a uma disfunção clinicamente importante.

Estenose Aórtica Calcificada

A mais comum de todas as anormalidades valvares, a estenose aórtica calcificada é geralmente a consequência do "uso e desgaste" associados à idade tanto de valvas anatomicamente normais quanto das valvas bicúspides de origem congênita (aproximadamente 1% da população). A prevalência da estenose aórtica é estimada em 2%, e

esse número está aumentando conforme o envelhecimento da população geral. A estenose aórtica de valvas previamente normais (chamada de estenose aórtica calcificada senil) geralmente ganha a atenção clínica na 7ª a 9ª décadas de vida, ao passo que as valvas bicúspides estenóticas tendem a se tornar clinicamente significativas 1 a 2 décadas antes.

A calcificação da valva aórtica é provavelmente uma consequência da lesão crônica recorrente devido à hiperlipidemia, hipertensão, inflamação e a outros fatores semelhantes àqueles implicados na aterosclerose. As valvas bicúspides sofrem maior estresse mecânico do que as valvas tricúspides normais, o que pode explicar sua estenose acelerada. A lesão crônica progressiva leva à degeneração valvar e provoca a deposição de hidroxiapatita (o mesmo sal de cálcio que é encontrado no osso). Embora esse modelo forneça um bom ponto de partida para o conhecimento da degeneração calcificada, é cada vez mais claro que a lesão valvar da estenose aórtica calcificada difere em alguns aspectos importantes da aterosclerose. Mais impressionante, as valvas anormais contêm células semelhantes a osteoblastos que sintetizam proteínas da matriz óssea e promovem a deposição de sais de cálcio. Além disso, as intervenções que melhoram o risco de aterosclerose (p. ex., estatinas) não parecem afetar significativamente a degeneração valvar calcificada.

Morfologia

A característica morfológica macroscópica da estenose aórtica calcificada de origem não reumática (que envolve valvas tricúspides ou bicúspides) é a presença de massas calcificadas e amontoadas dentro das cúspides aórticas, que acabam se projetando através das superfícies da via de saída para dentro dos seios de Valsava e impedindo a abertura das cúspides. As margens livres das cúspides geralmente não são acometidas (Fig. 12-21*A*). Microscopicamente, a arquitetura estratificada da valva é em grande parte preservada. O processo de calcificação começa na camada fibrosa valvar, na superfície da via de saída da valva, nos pontos de máxima flexão das cúspides (próximo às margens de inserção). A inflamação é variável, e o osso metaplásico (e mesmo a medula óssea) pode ser visto. Na estenose aórtica, a área funcional da valva está diminuída pelos grandes depósitos calcificados nodulares que podem eventualmente causar uma obstrução importante da via de saída; isso submete o miocárdio do ventrículo esquerdo a uma sobrecarga de pressão progressivamente crescente.

FIGURA 12-21 Degeneração valvar calcificada. **A,** Estenose aórtica calcificada de uma valva previamente normal (vista a partir da aorta). As massas nodulares de cálcio estão amontoadas dentro dos seios de Valsalva *(seta)*. Observe que as comissuras não estão fusionadas, como ocorre na estenose pós-reumática da valva aórtica (Fig. 12-23*E*). **B,** Estenose aórtica calcificada de uma valva bicúspide de origem congênita. Uma das cúspides apresenta uma fusão parcial em seu centro, chamada rafe *(seta)*. **C** e **D,** Calcificação do anel mitral, com nódulos calcificados na base (margem de inserção) do folheto mitral anterior *(setas)*. **C,** Vista do átrio esquerdo. **D,** Corte transversal do miocárdio mostrando a parede lateral com calcificação densa estendendo-se para dentro do miocárdio subjacente *(seta)*.

Ao contrário do que ocorre na estenose aórtica reumática (e congênita) (Fig. 12-23*E*), a fusão das comissuras geralmente não é observada. A valva mitral geralmente é normal, embora alguns pacientes possam apresentar prolongamento direto dos depósitos calcificados da valva aórtica até o folheto mitral anterior. Por outro lado, praticamente todos os pacientes com estenose aórtica reumática também apresentam anormalidades estruturais características e concomitantes na valva mitral (veja a discussão adiante).

Aspectos Clínicos

Na estenose aórtica calcificada (superposta a uma valva aórtica previamente normal ou bicúspide), a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo leva a um estreitamento gradual do orifício (área da valva de aproximadamente 0,5 a 1 cm^2 na estenose aórtica grave; normal, aproximadamente 4 cm^2) e a um aumento do gradiente de pressão através da valva calcificada, atingindo 75 a 100 mmHg em casos graves. A pressão do ventrículo esquerdo aumenta para 200 mmHg ou mais em tais casos, produzindo hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (sobrecarga de pressão). O miocárdio hipertrofiado tende a ser isquêmico (como resultado de perfusão microcirculatória reduzida, frequentemente complicada pela aterosclerose coronariana) e a angina *pectoris* pode ocorrer. As funções sistólica e diastólica do miocárdio podem estar prejudicadas; eventualmente, podem ocorrer descompensação cardíaca e ICC. O início dos sintomas (angina, ICC, ou síncope) na estenose aórtica anuncia a descompensação cardíaca e representa um prognóstico extremamente ruim. Se não for tratada, a maioria dos pacientes com estenose aórtica morrerá dentro de 5 anos do desenvolvimento da angina, dentro de 3 anos do desenvolvimento da síncope, e dentro de 2 anos do início da ICC. O tratamento requer a substituição cirúrgica da valva, uma vez que o tratamento clínico é ineficaz para a estenose aórtica grave sintomática.

Estenose Calcificada da Valva Aórtica Bicúspide de Origem Congênita

A valva aórtica bicúspide (VAB) é uma anormalidade de desenvolvimento com prevalência de aproximadamente 1% na população. Alguns casos de VAB mostram predisposição familiar, frequentemente associada com malformações da aorta ou da via de saída do ventrículo esquerdo. Embora a hereditariedade da VAB seja bem estabelecida e três *loci* nos cromossomos 18q, 5q e 13q tenham sido identificados em estudos semelhantes, os genes específicos que são responsáveis pelo distúrbio permanecem, em grande parte, desconhecidos. Até agora, apenas as mutações de perda de função em *NOTCH1* (mapeamento do cromossomo 9q34.3) foram especificamente associadas à VAB em algumas famílias; de modo intrigante, a modulação da atividade Notch em modelos animais também afeta a calcificação valvar.

Na valva aórtica bicúspide de origem congênita, existem apenas duas cúspides funcionais, geralmente de tamanhos diferentes, com uma cúspide maior que apresenta uma *rafe* na linha média, que resulta da separação incompleta durante o desenvolvimento; há casos menos frequentes nos quais as cúspides possuem o mesmo tamanho e a rafe está ausente. A rafe representa a comissura incompleta e, muitas vezes, o principal local de depósitos calcificados. Uma vez que a estenose esteja presente, a evolução clínica será similar àquela descrita anteriormente para a estenose aórtica calcificada. As valvas que se tornam bicúspides em decorrência de uma deformidade adquirida (p. ex., doença reumática valvar) apresentam uma comissura fusionada que produz uma cúspide conjugada que geralmente é duas vezes o tamanho da cúspide não conjugada. As VABs também podem ser tornar incompetentes como resultado da dilatação aórtica, prolapso das cúspides ou endocardite infecciosa. A valva mitral geralmente está normal em pacientes com valva aórtica bicúspide de origem congênita.

Embora a VAB seja geralmente assintomática no início da vida, complicações tardias incluem estenose ou regurgitação aórtica, endocardite infecciosa, e dilatação e/ou dissecção da aorta. Em particular, as VABs estão predispostas à calcificação progressiva, similar à que ocorre nas valvas aórticas com anatomia inicialmente normal (Fig. 12-21*B*); as VABs calcificadas são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos de estenose aórtica em adultos. As anormalidades estruturais da parede da aorta também costumam acompanhar a VAB, mesmo quando a valva está hemodinamicamente normal, e isso pode potencializar a dilatação ou dissecção da aorta (ver adiante).

Calcificação do Anel Mitral

Ao contrário do envolvimento predominante das cúspides na calcificação da valva aórtica, os depósitos calcificados degenerativos na valva mitral normalmente se desenvolvem no anel fibroso. No exame macroscópico, eles são vistos como nódulos (com espessura de 2 a 5 mm) irregulares, com consistência pétrea e às vezes ulcerados, que se situam na base dos folhetos (Fig. 12-21*C*, *D*). A calcificação do anel mitral geralmente não afeta a função valvar. Entretanto, em casos raros, ela pode levar a:

- Regurgitação, por interferir com a contração fisiológica do anel valvar.
- Estenose, por prejudicar a abertura dos folhetos mitrais.
- Arritmias e ocasionalmente morte súbita pela penetração de depósitos de cálcio em profundidade suficiente

para afetar o sistema de condução atrioventricular.

Como os nódulos calcificados também podem fornecer um local para a formação de trombos, os pacientes com calcificação do anel mitral apresentam um risco aumentado de acidente vascular cerebral embólico, e os nódulos calcificados podem tornar-se um nicho para endocardite infecciosa. Os depósitos calcificados densos são, às vezes, visualizados em ecocardiogramas ou vistos como opacidades peculiares, semelhantes a um anel, nas radiografias do tórax. A calcificação do anel mitral é mais comum em mulheres com mais de 60 anos e em indivíduos com prolapso da valva mitral (ver adiante).

Prolapso da Valva Mitral (Degeneração Mixomatosa da Valva Mitral)

No prolapso da valva mitral (PVM), um ou ambos os folhetos da valva mitral estão "frouxos" e sofrem *prolapso* ou abaulamento para dentro do átrio esquerdo durante a sístole. O PVM afeta cerca de 2% a 3% de adultos nos Estados Unidos, com uma proporção mulheres-homens de aproximadamente 7:1; com frequência, ele é um achado incidental no exame físico, mas pode levar a complicações sérias em uma pequena minoria de indivíduos afetados.

Patogenia

Na maioria dos casos, a base etiológica das alterações que enfraquecem os folhetos da valva e as estruturas associadas não é conhecida. Raramente, o PVM está associado a distúrbios hereditários do tecido conjuntivo, incluindo a síndrome de Marfan, causada por mutações na fibrilina-1 (*FBN-1*) (Cap. 5). Os defeitos na fibrilina-1 alteram as interações célula-matriz e desregulam a sinalização por TGF-β. Curiosamente, ratos com *FBN-1* mutada desenvolvem uma forma de prolapso da valva mitral que é prevenida por inibidores de TGF-β, indicando que o excesso de atividade do TGF-β pode causar frouxidão estrutural característica e alterações mixomatosas. Ainda não é esclarecido se mecanismos similares contribuem para o PVM esporádico. Análises de ligação genética também mapearam formas hereditárias de PVM para *loci* envolvidos no remodelamento da matriz extracelular valvar e da adesão célula:célula.

Morfologia

A alteração anatômica característica do PVM é um abaulamento (balonização) dos folhetos mitrais ou de parte deles entre as cordas tendíneas (Fig. 12-22*A-C*). Os folhetos afetados estão frequentemente aumentados, redundantes, espessos e elásticos. As cordas tendíneas associadas podem estar alongadas, adelgaçadas e às vezes rompidas, e os anéis podem estar dilatados. As valvas tricúspide, aórtica ou pulmonar também podem estar afetadas. A principal alteração histológica no tecido é o espessamento acentuado da camada esponjosa com deposição de material mucoide (mixomatoso), chamado de **degeneração mixomatosa**; também há um enfraquecimento da camada fibrosa colagenosa da valva, da qual a integridade estrutural do folheto depende (Fig. 12-22*E*). As alterações secundárias refletem os estresses e as lesões teciduais relacionados aos folhetos aumentados: (1) espessamento fibroso dos folhetos da valva, particularmente no local onde um atrita contra o outro; (2) espessamento fibroso linear da superfície endocárdica do ventrículo esquerdo, no local onde as cordas, anormalmente longas, se chocam ou se atritam contra ela; (3) espessamento do endocárdio mural do átrio ou do ventrículo esquerdo, como resultado de lesão induzida por fricção produzida pelos folhetos prolapsados com muita mobilidade; (4) trombos nas superfícies atriais dos folhetos ou das paredes atriais (Fig. 12-22*B*); e (5) calcificações focais na base do folheto mitral posterior (Fig. 12-22*C*). Notavelmente, a degeneração mixomatosa da valva mitral também pode ocorrer como uma consequência secundária da regurgitação de outras etiologias (p. ex., disfunção isquêmica).

FIGURA 12-22 Degeneração mixomatosa da valva mitral. **A,** Vista do eixo longo (o ventrículo esquerdo está à direita), demonstrando balonização com prolapso do folheto mitral posterior para o interior do átrio esquerdo *(seta)*. **B,** Valva aberta, mostrando balonização pronunciada do folheto mitral posterior com placas trombóticas nos locais onde o folheto entra em contato com o átrio esquerdo *(setas)*. **C,** Valva aberta com balonização pronunciada *(setas duplas)* em um paciente que faleceu subitamente. Observe também a calcificação do anel mitral *(cabeça de seta)*. A valva cardíaca normal **(D)** e a valva mitral mixomatosa **(E)**. Nas valvas mixomatosas, o colágeno na camada fibrosa está frouxo e desorganizado, a deposição das proteoglicanas *(asterisco)* na camada esponjosa é acentuadamente expandida, e a elastina na camada atrial está desorganizada. (**A,** Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minn; **D, E,** Coloração com pentacromo de Movat, na qual o colágeno é amarelo, a elastina é preta e as proteoglicanas são azuis). De Rabkin E, et al: Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. Circulation 104:2525-2532, 2001.)

Aspectos Clínicos

A maioria dos indivíduos diagnosticados com PVM é assintomática; nesses casos, a condição é descoberta

casualmente por ausculta de um clique mesossistólico, às vezes seguido de sopro sistólico médio a tardio. O diagnóstico é confirmado por ecocardiograma. Uma minoria dos pacientes apresenta dor torácica que imita a angina (embora não seja angina de esforço por natureza), e um subgrupo apresenta dispneia, provavelmente relacionada a insuficiência valvar. Embora a grande maioria das pessoas com PVM não sofra efeitos desagradáveis, aproximadamente 3% desenvolvem uma de quatro complicações sérias: (1) endocardite infecciosa; (2) insuficiência mitral, algumas vezes com ruptura das cordas; (3) acidente vascular cerebral ou outro tipo de infarto sistêmico, que resulta da embolia dos trombos oriundos dos folhetos; ou (4) arritmias, tanto ventriculares como atriais. Raramente, o PVM é o único achado na morte súbita cardíaca.

O risco de acontecer complicações sérias é muito baixo no PVM descoberto casualmente em pacientes assintomáticos jovens; o risco é maior para pacientes homens e idosos, e para aqueles com arritmias ou regurgitação mitral. A cirurgia de reparo ou substituição da valva pode ser realizada em pacientes sintomáticos ou em alto risco de complicações significativas; além disso, nos Estados Unidos, o PVM é a causa mais comum de cirurgia da valva mitral.

Febre Reumática e Cardiopatia Reumática

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória aguda, imunomediada e multissistêmica, que classicamente ocorre algumas semanas após um episódio de faringite por estreptococos do grupo A; ocasionalmente, a FR pode suceder infecções por estreptococos em outros locais, como na pele. A cardite reumática aguda é uma manifestação comum da fase ativa da FR que, com o tempo, pode progredir para cardiopatia reumática (CR) crônica, manifestando-se principalmente como anormalidades valvares.

A CR é caracterizada principalmente pela doença valvar fibrótica deformante que envolve, em particular, a valva mitral; *de fato, a CR é praticamente a única causa de estenose mitral*. As taxas de incidência e mortalidade da FR e CR declinaram acentuadamente em muitas partes do mundo no século passado, como resultado da melhora no saneamento, e do rápido diagnóstico e tratamento da faringite por estreptococos. No entanto, nos países em desenvolvimento, e em muitas áreas urbanas populosas e economicamente carentes, a CR continua a ser um importante problema de saúde pública, afetando cerca de 15 milhões de pessoas.

Patogenia

A febre reumática aguda resulta das respostas imunes do hospedeiro aos antígenos dos estreptococos do grupo A, que têm reação cruzada com as proteínas do hospedeiro. Particularmente, os anticorpos e as células T CD4+ direcionados contra as proteínas M dos estreptococos também podem, em alguns casos, reconhecer os autoantígenos cardíacos. A ligação de anticorpos pode ativar os complementos e recrutar células portadoras de receptores Fc (neutrófilos e macrófagos); a produção de citocinas pelas células T estimuladas leva à ativação dos macrófagos (p. ex., nos nódulos de Aschoff). Assim, o dano ao tecido cardíaco pode ser causado por uma combinação de reações mediadas por anticorpos e células T (Cap. 6).

Morfologia

Os principais aspectos patológicos da FR aguda e da CR crônica são mostrados na Figura 12-23. Durante a FR aguda, lesões inflamatórias focais são encontradas em vários tecidos. Lesões peculiares ocorrem no coração, chamadas de **nódulos de Aschoff**, consistindo em focos de linfócitos T, às vezes plasmócitos, e macrófagos grandes ativados, chamados de **células de Anitschkow** (patognomônicas da FR). Esses macrófagos apresentam citoplasma abundante e núcleos centrais com formato arredondado a ovoide (ocasionalmente binucleados), nos quais a cromatina se condensa em uma fita ondulada central e delgada (daí a designação de “células em forma de lagarta”).

FIGURA 12-23 Cardiopatia reumática aguda e crônica. **A,** Valvulite mitral reumática aguda superposta à cardiopatia reumática crônica. Pequenas vegetações (verrugas) são visíveis ao longo da linha de fechamento do folheto da valva mitral *(setas)*. Episódios anteriores de valvulite reumática causaram espessamento fibroso e fusão das cordas tendíneas. **B,** Aparência microscópica de um nódulo de Aschoff em um paciente com cardite reumática aguda. O miocárdio exibe um nódulo circunscrito de células inflamatórias mononucleares mistas, com necrose associada; dentro da inflamação, grandes macrófagos ativados mostram nucléolos proeminentes, assim como cromatina condensada em fitas onduladas longas (células em forma de lagarta; *setas*). **C** e **D,** Estenose mitral com espessamento fibroso difuso e distorção dos folhetos das valvas, fusão das comissuras (*setas*, **C,**) e espessamento das cordas tendíneas **(D)**. Observe a neovascularização no folheto mitral anterior (*seta*, **D**). **E,** Peça de estenose aórtica reumática ressecada cirurgicamente, demonstrando espessamento e distorção das cúspides com fusão das comissuras. (**E,** Reproduzida de Schoen FJ, St. John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease. Hum Pathol 18:568, 1967.)

Durante a FR aguda, a inflamação difusa e os nódulos de Aschoff podem ser encontrados em qualquer uma das três camadas do coração, resultando em pericardite, miocardite ou endocardite (**pancardite**).

A inflamação do endocárdio e das valvas do lado esquerdo normalmente resulta em necrose fibrinoide no interior das cúspides ou cordas tendíneas. Sobrejacentes a esses focos necrosados e ao longo das linhas de fechamento, observam-se pequenas vegetações (1 a 2 mm), chamadas de **verrugas**. Assim, a CR é uma das formas de doença valvar vegetativa, cada qual mostrando seus próprios aspectos morfológicos característicos (Fig. 12-24). As lesões subendocárdicas, talvez exarcebadas por jatos de regurgitação, podem induzir espessamentos irregulares chamados de **placas de MacCallum**, geralmente no átrio esquerdo.

CR EI ETNB ELS

FIGURA 12-24 Comparação das quatro principais formas de endocardite vegetativa. A fase de febre reumática da cardiopatia reumática (CR) é caracterizada por pequenas vegetações verrucosas ao longo das linhas de fechamento dos folhetos das valvas. A endocardite infecciosa (EI) é caracterizada por grandes massas irregulares nas cúspides valvares que podem se estender até à cordoalha (Fig. 12-25*A*). A endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) normalmente exibe vegetações pequenas e ecidas, em geral presas à linha de fechamento. Pode haver uma ou muitas (Fig. 12-26). A endocardite de Libman-Sacks (ELS) apresenta vegetações de tamanho pequeno ou médio, sobre um ou ambos os lados dos folhetos das valvas.

As alterações anatômicas cardinais da valva mitral na CR crônica são o **espessamento dos folhetos, a fusão e o encurtamento das comissuras, e o espessamento e a fusão das cordas tendíneas** (Fig. 12-23*D*). Na doença crônica, a valva mitral está quase sempre envolvida. A valva mitral é afetada isoladamente em cerca de dois terços dos casos de CR, e é afetada juntamente à valva aórtica em 25% do restante dos casos. O envolvimento da valva tricúspide não é frequente, e a valva pulmonar é raramente afetada. Por causa do aumento da estenose aórtica calcificada (ver anteriormente) e da frequência reduzida de CR, a estenose aórtica reumática agora é responsável por uma pequena fração dos casos de estenose aórtica adquirida.

Na estenose mitral reumática, a calcificação e as pontes fibrosas através das comissuras valvares dão origem às estenoses "em boca de peixe" ou "em botoeira". Com a estenose mitral intensa, o átrio esquerdo dilata-se progressivamente e pode abrigar trombos murais que podem formar êmbolos. As alterações congestivas de longa duração que ocorrem nos pulmões podem induzir alterações vasculares e parenquimais pulmonares; com o tempo, elas podem levar à hipertrofia do ventrículo direito. O ventrículo esquerdo dificilmente é afetado pela estenose pura isolada da valva mitral. Microscopicamente, as valvas mostram uma organização da inflamação aguda, com neovascularização pós-inflamatória e fibrose transmural que obliteram a arquitetura do folheto. Os nódulos de Aschoff raramente são observados em peças cirúrgicas ou tecidos de necropsia de pacientes com CR crônica, como resultado dos longos intervalos entre a lesão inicial e o desenvolvimento da deformidade crônica.

Aspectos Clínicos

A FR é caracterizada por uma constelação de achados: (1) a poliartrite migratória das grandes articulações, (2) a pancardite, (3) os nódulos subcutâneos, (4) o eritema marginado da pele e (5) a coreia de Sydenham, um distúrbio neurológico caracterizado por movimentos rápidos, descontrolados e involuntários. O diagnóstico é estabelecido com a utilização dos chamados critérios de Jones: evidência de infecção prévia por estreptococos do grupo A, com a presença de duas das manifestações maiores listadas anteriormente, ou de uma manifestação maior e duas menores (sinais e sintomas inespecíficos que incluem febre, artralgia ou níveis sanguíneos elevados de reagentes da fase aguda).

A *FR aguda* normalmente aparece em 10 dias a 6 semanas após uma infecção por estreptococos do grupo A em cerca de 3% dos pacientes. Ela ocorre com mais frequência em crianças entre 5 e 15 anos de idade, mas os primeiros ataques podem ocorrer na metade da vida ou mais tarde. Embora as culturas para estreptococos feitas com material da faringe sejam negativas na época em que a doença se inicia, os anticorpos para uma ou mais enzimas estreptocócicas, como a estreptolisina O e DNAse B, estão presentes e podem ser detectados no soro da maioria dos pacientes com FR. As manifestações clínicas predominantes são artrite e cardite, sendo a artrite bem mais comum em adultos do que em crianças. A artrite geralmente inicia-se com poliartrite migratória (acompanhada de febre), que se caracteriza pelo acometimento sucessivo das grandes articulações, as quais se

tornam dolorosas e inchadas durante alguns dias e depois regridem espontaneamente, sem deixar nenhuma incapacidade residual. Os aspectos clínicos relacionados à *cardite aguda* incluem atrito pericárdico, taquicardia e arritmias. A miocardite pode causar dilatação cardíaca, que pode culminar em insuficiência funcional da valva mitral ou mesmo insuficiência cardíaca. Aproximadamente 1% dos indivíduos afetados morre pelo envolvimento de FR fulminante do coração.

Após o ataque inicial, os pacientes tornam-se mais vulneráveis à reativação da doença após novas infecções faríngeas e é provável que apareçam as mesmas manifestações em cada ataque recorrente. O dano às valvas é cumulativo. A turbulência induzida por deformidades valvares em desenvolvimento leva à fibrose adicional. As manifestações clínicas aparecem anos ou mesmo décadas após o episódio inicial de FR e dependem de quais valvas cardíacas estão envolvidas. Além de inúmeros sopros, hipertrofia, dilatação e insuficiência cardíacos, os indivíduos com CR crônica podem ter arritmias (particularmente fibrilação atrial no cenário de estenose mitral), complicações tromboembolíticas e endocardite infecciosa (ver adiante). O prognóstico, em longo prazo, é altamente variável. O reparo cirúrgico ou substituição protética das valvas doentes melhorou muito o prognóstico dos pacientes com CR.

Endocardite Infecciosa

A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção microbiana das valvas cardíacas ou do endocárdio mural, que leva à formação de *vegetações* compostas de fragmentos trombóticos e organismos, frequentemente associados à destruição dos tecidos cardíacos subjacentes. A aorta, os aneurismas, outros vasos sanguíneos e dispositivos protéticos também podem tornar-se infectados. Embora os fungos e outras classes de microrganismos possam ser responsáveis pela doença, a maioria das infecções é bacteriana *(endocardite bacteriana)*. O diagnóstico imediato, a identificação do agente infectante e o tratamento eficaz da EI são importantes para reduzir a morbidade e a mortalidade.

Tradicionalmente, a EI tem sido classificada, com base na sua manifestação clínica, em formas aguda e subaguda. Essa subdivisão reflete a variação da gravidade da doença e seu ritmo, determinados em grande parte pela virulência do microrganismo infectante e pela presença ou não de doença cardíaca subjacente. A *endocardite infecciosa aguda* normalmente é causada pela infecção de uma valva cardíaca anteriormente normal por um organismo altamente virulento (p. ex., *Staphylococcus aureus*), que rapidamente produz lesões necrosantes e destrutivas. Essas infecções podem ser difíceis de curar somente com antibióticos, e geralmente precisam de cirurgia. Apesar do tratamento apropriado, a morte pode ocorrer dentro de dias ou semanas. Por outro lado, a *EI subaguda* é caracterizada por organismos de baixa virulência (p. ex., *Streptococcus viridans*) que causam infecções insidiosas das valvas deformadas com menor destruição total. Nesses casos, a doença pode persistir por um curso mais lento de semanas a meses, e as curas podem ser obtidas com antibióticos.

Patogenia

Embora organismos altamente virulentos possam infectar valvas anteriormente normais, diversas anormalidades cardíacas e vasculares aumentam o risco de desenvolvimento de EI. No passado, a cardiopatia reumática com cicatrização valvar era o principal distúrbio antecedente; com a diminuição da incidência de CR, ela foi substituída pelo prolapso da valva mitral, estenose valvar calcificada degenerativa, valva aórtica bicúspide (calcificada ou não), valvas artificiais (protéticas) e defeitos congênitos reparados ou não.

Os organismos causais diferem entre os principais grupos de alto risco. A endocardite de valvas naturais, mas previamente danificadas ou anormais, é mais comumente causada (50% a 60% dos casos) pelo *Streptococcus viridans* — um componente normal da flora da cavidade oral. Por outro lado, os organismos *S. aureus,* mais virulentos, são comumente encontrados na pele e podem infectar valvas saudáveis e deformadas, e são responsáveis por 20% a 30% de todos os casos; notavelmente, *S. aureus* é o principal agente infectante na EI entre os usuários de drogas intravenosas. Outras causas bacterianas incluem os enterococos e os microrganismos do grupo chamado HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, e *Kingella*), todos comensais na cavidade oral. A endocardite da valva protética é causada com mais frequência pelos estafilococos coagulase-negativos (p. ex., *S. epidermidis*). Outros agentes causadores de endocardite incluem bacilos gram-negativos e fungos. Em cerca de 10% de todos os casos de endocardite, nenhum microrganismo pode ser isolado do sangue (endocardite com "cultura negativa"); as razões para isso incluem antibioticoterapia anterior, dificuldades em

isolar o agente infectante, ou porque os organismos, profundamente entranhados no interior das vegetações em crescimento, não são liberados para o sangue.

À frente de todos os fatores predisponentes à endocardite, estão aqueles que causam a disseminação do microrganismo para a corrente sanguínea (bacteremia ou fungemia). A fonte pode ser uma infecção óbvia em qualquer lugar, um procedimento odontológico ou cirúrgico, uma agulha contaminada compartilhada por usuários de drogas intravenosas, ou o rompimento — aparentemente sem importância — das barreiras epiteliais do intestino, da cavidade oral ou da pele. Em pacientes com anormalidades valvares ou com bacteremia conhecida, o risco de EI pode ser reduzido por profilaxia antibiótica.

Morfologia

A característica clássica da EI é a presença de **vegetações nas valvas cardíacas**; elas são lesões friáveis, volumosas e potencialmente destrutivas que contêm fibrina, células inflamatórias, e bactérias ou outros organismos (Figs. 12-24 e 12-25). As valvas aórtica e mitral são os locais mais comuns de infecção, embora as valvas do lado direito do coração também possam estar envolvidas, particularmente em usuários de drogas intravenosas. As vegetações podem ser isoladas ou múltiplas e podem envolver mais de uma valva; ocasionalmente, elas podem sofrer erosão e atingir o miocárdio subjacente, produzindo um abscesso (abscesso anular; Fig. 12-25*B*). As vegetações são propensas à embolização; como os fragmentos dos êmbolos muitas vezes contêm organismos virulentos, é frequente o desenvolvimento de abscessos nas áreas onde os êmbolos se alojam, levando a sequelas como infartos sépticos ou aneurismas micóticos.

FIGURA 12-25 Endocardite infecciosa (bacteriana). **A,** Endocardite da valva mitral (subaguda, causada por *Streptococcus viridans*). As vegetações grandes e friáveis estão indicadas por setas. **B,** Endocardite aguda da valva aórtica bicúspide de origem congênita (causada por *Staphylococcus aureus*), com destruição extensa das cúspides e abscesso anular *(seta)*.

As vegetações da endocardite subaguda estão associadas a uma destruição valvar menor do que a da endocardite aguda, embora a distinção possa ser sutil. No exame microscópico, as vegetações da EI aguda normalmente apresentam tecido de granulação em suas bases, indicativo de cicatrização. Com o passar do tempo, pode haver o desenvolvimento de fibrose, calcificação e infiltrado inflamatório crônico.

Aspectos Clínicos

A endocardite aguda apresenta um início violento, com rápido desenvolvimento de febre, calafrios, fraqueza e cansaço. Embora a febre seja o sinal mais consistente de EI, ela pode ser leve ou ausente, particularmente em idosos, e as únicas manifestações podem ser inespecíficas, como fadiga, perda de peso e uma síndrome semelhante à gripe. Os sopros estão presentes em 90% dos pacientes com EI do lado esquerdo, originados de um novo defeito valvar ou de uma anormalidade preexistente. Os chamados critérios de Duke modificados (Tabela 12-9) facilitam a avaliação de indivíduos com suspeita de EI e levam em consideração fatores predisponentes, achados físicos, resultados de cultura do sangue, achados ecocardiográficos e informação laboratorial.

Tabela 12-9

Critérios Diagnósticos para a Endocardite Infecciosa*

Critérios Patológicos
Microrganismos, demonstrados por cultura ou exame histológico, em uma vegetação, êmbolo oriundo de uma vegetação, ou abscesso intracardíaco
Confirmação histológica de endocardite ativa em vegetação ou abscesso intracardíaco
Critérios Clínicos
Maiores
Hemocultura(s) positiva(s) que aponta(m) um microrganismo característico ou hemocultura persistentemente positiva para um microrganismo incomum
Identificação ecocardiográfica de massa ou abscesso relacionados a valva ou implante, ou separação parcial da valva artificial
Nova regurgitação valvar
Menores
Predisposição à lesão cardíaca ou uso intravenoso de droga
Febre
Lesões vasculares, incluindo petéquias arteriais, hemorragias subungueais, êmbolos, infartos sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, lesões de Janeway†
Fenômenos imunológicos, incluindo glomerulonefrite, nódulos de Osler‡, manchas de Roth§, fator reumatoide
Evidência microbiológica, incluindo uma única cultura positiva que revela um organismo incomum
Achados ecocardiográficos consistentes com endocardite, mas não diagnóstico dela, incluindo piora ou alteração de um sopro preexistente

*O diagnóstico feito com base nessas orientações, frequentemente denominadas Critérios de Duke, requer critérios patológicos ou clínicos; se os critérios clínicos forem usados, serão necessários 2 critérios maiores, 1 critério maior + 3 critérios menores, ou 5 critérios menores para o diagnóstico.

†As lesões de Janeway consistem em pequenas lesões maculares indolores, eritematosas ou hemorrágicas, localizadas nas palmas e nas plantas e decorrentes de eventos embólicos sépticos.

‡Os nódulos de Osler são pequenos nódulos subcutâneos dolorosos que se desenvolvem na polpa dos dedos ou, às vezes, mais proximalmente nos dedos das mãos, e persistem por horas a vários dias.

§As manchas de Roth são hemorragias retinianas ovais com centros pálidos.

Modificado de Durack DT, et al: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med, 96:200, 1994, e Karchmer AW: Infective Endocarditis. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 1723.

As complicações da EI geralmente começam dentro das primeiras semanas do início da doença e podem incluir a deposição do complexo antígeno-anticorpo no glomérulo, causando a glomerulonefrite (Cap. 20). O diagnóstico precoce e o tratamento eficaz têm praticamente eliminado algumas manifestações clínicas de EI de longa duração que costumavam ser comuns — por exemplo, microêmbolos (manifestados como hemorragias subungueais ou em estilhaço), lesões eritematosas ou hemorrágicas indolores nas palmas ou plantas (lesões de Janeway), nódulos subcutâneos na polpa dos dedos (nódulos de Osler) e hemorragias retinianas (manchas de Roth).

Vegetações não Infectadas

As vegetações não infectadas (estéreis) ocorrem na endocardite trombótica não bacteriana e na endocardite do lúpus eritematoso sistêmico (LES), chamada de endocardite de Libman-Sacks (ver adiante).

Endocardite Trombótica não Bacteriana

A endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) é caracterizada pela deposição de pequenos trombos

estéreis nos folhetos das valvas cardíacas (Figs. 12-24 e 12-26). As lesões possuem tamanho de 1 a 5 mm, e ocorrem como vegetações isoladas ou múltiplas ao longo da linha de fechamento dos folhetos ou cúspides. Histologicamente, elas são compostas de trombos macios, que estão inseridos frouxamente na valva subjacente; as vegetações não são invasivas e não produzem qualquer reação inflamatória. Assim, embora o efeito local das vegetações geralmente não seja importante, elas podem ser a fonte de êmbolos sistêmicos que produzem infartos significativos no cérebro, coração ou em qualquer outro lugar.

FIGURA 12-26 Endocardite trombótica não bacteriana (ETNB). **A,** Fileira quase completa de vegetações trombóticas ao longo da linha de fechamento dos folhetos da valva mitral *(setas)*. **B,** Fotomicrografia de ETNB, mostrando um trombo ecido, praticamente sem presença de inflamação na cúspide valvar (c) ou no depósito trombótico (t). O trombo está apenas frouxamente fixado à cúspide *(seta)*.

A ETBN frequentemente é encontrada em pacientes debilitados, tais como aqueles com câncer ou sepse — daí o termo anteriormente usado, *endocardite marântica* (da raiz *marasmus*, relacionada à desnutrição). Com frequência, ela ocorre concomitantemente com trombose venosa profunda, êmbolos pulmonares ou outros achados que sugerem um estado de hipercoagulação sistêmica subjacente (Cap. 4). Além disso, existe uma impressionante associação com adenocarcinomas mucinosos, potencialmente relacionada aos efeitos pró-coagulantes da mucina ou do fator tecidual derivados desses tumores, que também podem causar tromboflebite migratória (síndrome de Trousseau; Cap. 4). O trauma endocárdico, como o produzido por um cateter de demora, é outra condição predisponente bem conhecida, e observam-se com frequência lesões trombóticas valvares e endocárdicas no lado direito do coração ao longo do trajeto de um cateter colocado na artéria pulmonar.

Endocardite do Lúpus Eritematoso Sistêmico (Doença de Libman-Sacks)

No lúpus eritematoso sistêmico, ocasionalmente observa-se uma valvulite mitral e tricúspide com pequenas vegetações estéreis, chamadas de *endocardite de Libman-Sacks*. Devido ao uso de esteroides, a incidência dessa complicação foi reduzida consideravelmente. As lesões são vegetações pequenas (1 a 4 mm de diâmetro), isoladas ou múltiplas, estéreis e róseas com aparência verrucosa. Elas podem estar localizadas nas superfícies inferiores das valvas atrioventriculares, no endocárdio valvar, nas cordas ou no endocárdio mural dos átrios e ventrículos. Histologicamente, as vegetações consistem em um material eosinofílico, fibrinoso e finamente granular que contém restos celulares, incluindo aqueles do núcleo. As vegetações estão frequentemente associadas a uma intensa vasculite, caracterizada pela necrose fibrinoide da substância da valva, e que reflete a ativação do complemento e o recrutamento das células portadoras de receptores Fc.

As lesões trombóticas das valvas cardíacas com vegetações estéreis ou, mais raramente, espessamento fibroso podem ocorrer no cenário da síndrome do antifosfolipídio, que também pode induzir um estado de hipercoagulação (Cap. 4). A valva mitral está envolvida com mais frequência do que a valva aórtica, e a regurgitação é a anormalidade funcional comum.

Cardiopatia Carcinoide

A *síndrome carcinoide* **refere-se a um distúrbio sistêmico, caracterizado por rubor cutâneo súbito, diarreia, dermatite e broncoconstrição, que é causado por compostos bioativos — como a serotonina — liberados por *tumores carcinoides*** (Cap. 17). A *cardiopatia carcinoide* refere-se às manifestações cardíacas causadas pelos compostos bioativos, e ocorre em cerca de metade dos pacientes que desenvolvem a síndrome sistêmica. As lesões cardíacas normalmente não ocorrem até que exista uma sobrecarga metastática hepática maciça, uma vez que o fígado geralmente cataboliza os mediadores circulantes antes que eles possam afetar o coração. Classicamente, o endocárdio e as valvas do lado direito do coração são os principais afetados, porque são os primeiros tecidos cardíacos banhados pelos mediadores liberados pelos tumores carcinoides gastrointestinais. O lado esquerdo do coração é um pouco mais protegido, uma vez que o leito vascular pulmonar degrada os mediadores. Entretanto, as lesões carcinoides no lado esquerdo podem ocorrer no cenário de defeitos do átrio e do septo e de fluxo da direita para a esquerda, ou podem ser produzidas por tumores carcinoides pulmonares primários.

Patogenia

Os mediadores elaborados por tumores carcinoides incluem serotonina (5-hidroxitriptamina), calicreína, bradicinina, histamina, prostaglandinas e taquicininas. Embora não seja claro quais desses causam a lesão, os níveis plasmáticos de serotonina e de excreção urinária do metabólito da serotonina — o ácido 5-hidróxi-indolacético — se correlacionam com a gravidade das lesões cardíacas. As placas valvares na síndrome carcinoide também são semelhantes às lesões ocorridas em pacientes que usam fenfluramina (um supressor de apetite) ou alcaloides do ergot (para enxaqueca); curiosamente, esses agentes afetam o metabolismo sistêmico da serotonina. Da mesma forma, tem sido relatada a presença de placas no lado esquerdo após a terapia para enxaqueca com metisergida ou ergotamina; notavelmente, esses fármacos são metabolizados em serotonina conforme passam através da vasculatura pulmonar. Entretanto, apesar dessa evidência intrigante, não se sabe como a serotonina pode induzir as alterações cardíacas observadas, nem foi provado que o tratamento com inibidores de serotonina tem qualquer efeito sobre o desenvolvimento ou a progressão das lesões cardíacas.

Morfologia

As lesões cardiovasculares associadas à síndrome carcinoide consistem em espessamentos peculiares da íntima — brilhantes, esbranquiçados e semelhantes a placas — localizados nas superfícies endocárdicas das câmaras cardíacas e dos folhetos das valvas (Fig. 12-27). As lesões são compostas por células musculares lisas e fibras colágenas esparsas, entranhadas em uma matriz rica em mucopolissacarídeo ácido. As estruturas subjacentes estão intactas. Com o envolvimento do lado direito, os achados típicos são a insuficiência tricúspide e a estenose pulmonar.

FIGURA 12-27 Cardiopatia carcinoide. **A,** Lesão fibrótica endocárdica característica envolvendo o ventrículo direito e a valva tricúspide. **B,** Aparência microscópica da cardiopatia carcinoide com espessamento da íntima. A coloração de Movat mostra o tecido elástico miocárdico (preto) subjacente à lesão rica em mucopolissacarídeos ácidos (azul-esverdeados). O miocárdio subjacente não é afetado.

Complicações das Valvas Artificiais

A substituição, por próteses, de valvas cardíacas danificadas é uma abordagem terapêutica comum que frequentemente salva vidas. Há dois tipos de próteses valvares:

- *Valvas mecânicas*. Consistem em configurações diferentes de material rígido não fisiológico, tais como próteses em bola-gaiola, discos basculantes ou abas semicirculares articuladas (valvas de disco basculante de duplo folheto).
- *Valvas teciduais (biopróteses)*. A valva aórtica de suíno ou o pericárdio bovino são preservados em solução diluída de glutaraldeído e, então, montados sobre um suporte protético. Como alternativa, também podem ser usadas valvas humanas congeladas de doadores falecidos (chamados de "homoenxertos" criopreservados). As valvas teciduais são flexíveis e funcionam de modo semelhante às valvas semilunares naturais. Entretanto, o tratamento químico das valvas animais forma uma ligação cruzada com as proteínas valvares, especialmente o colágeno, tornando o tecido inviável. Da mesma forma, o congelamento e descongelamento dos homoenxertos também podem torná-los inviáveis.

Aproximadamente 60% dos receptores de valvas substitutas desenvolvem um problema grave relacionado à prótese dentro de 10 anos após a cirurgia. As complicações ocorridas dependem de qual tipo de valva foi implantado (Tabela 12-10 e Fig. 12-28).

Tabela 12-10

Complicações das Próteses de Valva Cardíaca

Complicações
Trombose/tromboembolismo
Hemorragia relacionada a anticoagulantes
Endocardite de valva protética
Deterioração estrutural (intrínseca)
Desgaste, fratura, falta de vedação nas válvulas de bola, laceração das cúspides, calcificação Outras formas de disfunção
Cicatrização inadequada (vazamento paravalvar), cicatrização exuberante (obstrução), hemólise

FIGURA 12-28 Complicações das valvas cardíacas artificiais. **A,** Trombose de uma valva protética mecânica. **B,** Calcificação, com laceração secundária, de uma valva cardíaca bioprotética de suíno, vista da face voltada para o fluxo de entrada.

- O *tromboembolismo* é a principal consideração a ser feita com valvas mecânicas (Fig. 12-28*A*); ele pode consistir em oclusão trombótica da prótese ou em êmbolos liberados do trombo formado na valva. Como o fluxo sanguíneo é não laminar em todos os dispositivos mecânicos, focos de turbulência e estase são produzidos por próteses que predispõem à formação de trombos. O risco de tais complicações exige que os pacientes com valvas mecânicas recebam tratamento com anticoagulantes em longo prazo, com atenção para o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico ou outras formas de sangramento graves.
- A *deterioração estrutural* raramente provoca a falha no funcionamento das valvas mecânicas atualmente em uso. Entretanto, praticamente todas as biopróteses podem tornar-se incompetentes devido à calcificação e/ou laceração (Fig. 12-28*B*).
- A *endocardite infecciosa* é uma complicação potencialmente séria de qualquer substituição da valva. As vegetações da endocardite da valva protética geralmente estão localizadas na interface tecido-prótese, e com frequência causam a formação de abscesso anular que, por fim, pode levar a um extravasamento de sangue regurgitante paravalvar. Além disso, as vegetações podem afetar diretamente as cúspides valvares bioprotéticas. Os principais organismos causadores de tais infecções são os estafilococos que contaminam a pele (p. ex., *S. epidermis*), *S. aureus*, estreptococos e fungos.
- Outras complicações incluem extravasamento paravalvar devido à cicatrização inadequada, obstrução devido ao crescimento excessivo de tecido fibroso durante a cicatrização, desproporção orifício-valva (onde a área eficaz da valva é muito pequena para as necessidades do paciente, levando a uma estenose relativa), hemólise intravascular devido às altas forças de cisalhamento, ou ruído excessivo devido à dificuldade de contato entre as partes rígidas móveis.

Conceitos-chave

Cardiopatia Valvar

- A doença valvar pode levar à oclusão (*estenose*) e/ou regurgitação (*insuficiência*); as estenoses das valvas aórtica e mitral adquiridas são responsáveis por aproximadamente dois terços de todas as doenças valvares.
- A calcificação valvar é um processo degenerativo que normalmente resulta em estenose; a síntese anormal da matriz e sua renovação resultam em degeneração mixomatosa e insuficiência.
- As doenças inflamatórias das valvas levam a neovascularização pós-inflamatória e cicatrização. A cardiopatia reumática resulta de anticorpos antiestreptocócicos que têm reação cruzada com os tecidos cardíacos; mais

comumente, ela afeta a valva mitral e é responsável por 99% das estenoses mitrais adquiridas.

- A endocardite infecciosa pode ser agressiva e rapidamente destruir as valvas normais (EI aguda), ou pode ser indolente e minimamente destrutiva em valvas anteriormente anormais (EI subaguda). A embolização sistêmica pode produzir infartos sépticos.
- A endocardite trombótica não bacteriana ocorre em valvas anteriormente normais devido aos estados de hipercoagulação; a embolização é uma complicação importante.
- As valvas protéticas mecânicas apresentam complicações trombóticas ou hemorrágicas relacionadas ao fluxo sanguíneo não laminar e à necessidade de tratamento crônico com anticoagulantes. As valvas bioprotéticas não são viáveis, portanto são suscetíveis a calcificação em longo prazo e/ou degeneração com laceração. Ambos os tipos de valvas têm um risco maior de desenvolver endocardite em relação às valvas naturais.

Cardiomiopatias

Embora o termo *cardiomiopatia* (ou miocardiopatia) (literalmente, doença do músculo cardíaco) tenha sido historicamente aplicado para qualquer disfunção cardíaca resultante de anormalidade miocárdica, uma definição mais restrita é mais apropriada. Assim — estimulado pelo reconhecimento de novos fenótipos e o advento de uma caracterização molecular mais sofisticada — especialistas sugeriram: *"As cardiomiopatias são um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica que geralmente (mas não invariavelmente) exibem hipertrofia ou dilatação ventricular inadequada e ocorrem em decorrência de várias causas que, com frequência, são genéticas. As cardiomiopatias ou são restritas ao coração, ou são parte de distúrbios sistêmicos generalizados, muitas vezes levando a morte cardiovascular ou incapacidade progressiva relacionada a insuficiência cardíaca"*.

Desse modo, as cardiomiopatias se manifestam como a falha do desempenho do miocárdio; essa falha pode ser mecânica (p. ex., disfunção diastólica ou sistólica), levando a ICC, ou pode culminar em arritmias potencialmente fatais. As cardiomiopatias *primárias* podem ser doenças genéticas ou adquiridas do miocárdio, ao passo que as cardiomiopatias *secundárias* apresentam envolvimento miocárdico como componente de um distúrbio sistêmico ou multiorgânico. O principal avanço em nosso conhecimento das cardiomiopatias se origina da identificação frequente de causas genéticas subjacentes, incluindo mutações nas proteínas do miocárdio envolvidas na contração, no contato célula-célula e no citoesqueleto. Essas proteínas, por sua vez, levam a contração ou relaxamento anormal, ou ao transporte desregulado de íons através das membranas celulares. Embora a disfunção miocárdica crônica decorrente de isquemia, anormalidades valvares ou hipertensão possa provocar disfunção ventricular significativa (conforme descrito anteriormente), essas condições não devem ser indicadas como cardiomiopatias.

As cardiomiopatias podem ser classificadas de acordo com vários critérios, incluindo a base genética subjacente da disfunção; além disso, nós já discutimos diversas canalopatias que induzem arritmia, que podem ser incluídas nas cardiomiopatias. Entretanto, nossa lista de cardiomiopatias será limitada aos distúrbios que produzem anormalidades anatômicas no coração. Elas são divididas em três padrões patológicos (Fig. 12-29 e Tabela 12-11):

Tabela 12-11

Cardiomiopatia e Disfunção Miocárdica Indireta: Padrões Funcionais e Causas

Padrão Funcional	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo*	Mecanismos da Insuficiência Cardíaca	Causas do Fenótipo	Disfunção Miocárdica Indireta (Simulando Cardiomiopatia)
Dilatado	<40%	Contratilidade deficiente (disfunção sistólica)	Genética; álcool; periparto; miocardite; hemocromatose; anemia crônica; toxicidade da doxorrubicina (Adriamicina); sarcoidose; idiopática	Cardiopatia isquêmica; cardiopatia valvar; cardiopatia hipertensiva; cardiopatia congênita
Hipertrófico	50% a 80%	Complacência deficiente (disfunção diastólica)	Genética; ataxia de Friedreich; doenças de armazenamento; lactentes de mães diabéticas	Cardiopatia hipertensiva; estenose aórtica
Restritivo	45% a 90%	Complacência deficiente (disfunção diastólica)	Amiloidose; fibrose induzida por radiação; idiopática	Constrição pericárdica

*Normal, aproximadamente 50% a 65%.

FIGURA 12-29 Os três principais padrões morfológicos da cardiomiopatia. A cardiomiopatia dilatada leva principalmente à disfunção sistólica, enquanto as cardiomiopatias restritiva e hipertrófica resultam em disfunção diastólica. Observe as alterações na espessura da parede atrial e/ou ventricular. AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; VE, ventrículo esquerdo.

- Cardiomiopatia dilatada (incluindo cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito).
- Cardiomiopatia hipertrófica.
- Cardiomiopatia restritiva.

Entre os três padrões principais, a cardiomiopatia dilatada é a mais comum (90% dos casos), e a cardiomiopatia restritiva é a menos frequente. Dentro de cada padrão, há um espectro de gravidade clínica, e em alguns casos há uma superposição dos aspectos clínicos entre os grupos. Além disso, cada um desses padrões pode ter uma causa específica identificável, ou pode ser idiopático (Tabelas 12-11 e 12-12).

Tabela 12-12

Condições Associadas às Doenças do Músculo Cardíaco

Infecções Cardíacas
Vírus

Clamídia
Riquétsia
Bactérias
Fungos
Protozoários
Toxinas
Álcool
Cobalto
Catecolaminas
Monóxido de carbono
Lítio
Hidrocarbonetos
Arsênico
Ciclofosfamida
Doxorrubicina (Adriamicina) e daunorrubicina
Metabólicas
Hipertireoidismo
Hipotireoidismo
Hipercalemia
Hipocalemia
Deficiência nutricional (de proteínas, de tiamina, outras avitaminoses)
Hemocromatose
Doença Neuromuscular
Ataxia de Friedreich
Distrofia muscular
Atrofias congênitas
Doenças de Armazenamento e Outros Depósitos
Síndrome de Hunter-Hurler
Doença de armazenamento de glicogênio
Doença de Fabry
Amiloidose
Infiltrativas
Leucemia
Carcinomatose
Sarcoidose
Fibrose induzida por radiação
Imunológicas
Miocardite (várias formas)
Rejeição pós-transplante

Cardiomiopatia Dilatada

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é caracterizada de modo morfológico e funcional por dilatação cardíaca progressiva e disfunção contrátil (sistólica), geralmente com hipertrofia concomitante. Muitos casos têm base familiar, mas o fenótipo da CMD pode resultar de diversas causas, tanto primárias quanto secundárias.

Patogenia

Normalmente, a CMD já está em seu estágio final quando o diagnóstico é feito; o coração está dilatado e com contratilidade deficiente. Infelizmente, nesse ponto, nem uma avaliação exaustiva consegue sugerir uma etiologia

específica. As formas familiares (genéticas) de CMD são cada vez mais reconhecidas, mas a doença final também pode resultar de várias lesões do miocárdio adquiridas; isso indica que muitos caminhos diferentes podem levar à CMD (Fig. 12-31).

- *Influências Genéticas*. A CMD tem base familiar em pelo menos 30% a 50% dos casos, nos quais ela é causada por mutações em um grupo diverso com mais de 20 genes que codificam as proteínas envolvidas no citoesqueleto, sarcolema e envoltório nuclear (laminina A/C). Em particular, as mutações no *TTN*, um gene que codifica a titina (assim chamada por ser a maior proteína expressa em humanos), podem ser responsáveis por cerca de 20% de todos os casos de CMD (Fig. 12-30).

FIGURA 12-30 Representação esquemática de um miócito, mostrando as principais proteínas mutadas na cardiomiopatia dilatada (em vermelho), cardiomiopatia hipertrófica (em azul), ou em ambas (em verde). As mutações na titina (a maior proteína humana conhecida, com aproximadamente 30.000 aminoácidos) representam cerca de 20% de toda a cardiomiopatia dilatada. A titina abrange o sarcômero e conecta as bandas Z e M, limitando assim a amplitude de movimento passiva do sarcômero, conforme ele é esticado. A titina também age como uma mola molecular, com domínios que se desdobram quando a proteína é esticada e redobram quando a tensão é removida, afetando assim a elasticidade passiva do músculo estriado.

CARDIOMIOPATIA DILATADA

Causas não genéticas
- Miocardite
- Periparto
- Tóxica (p. ex., álcool)
- Idiopática

Causas 20%-50% genéticas
Várias proteínas, predominantemente relacionadas ao citoesqueleto (do núcleo para o sarcômero à membrana celular aos miócitos adjacentes) ou mitocôndria.

Defeito na geração de força, transmissão de força e/ou sinalização dos miócitos.

Fenótipo da cardiomiopatia dilatada
- Hipertrofia
- Dilatação
- Fibrose intersticial
- Trombos intracardíacos

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Causas 100% genéticas
Proteínas do sarcômero

Defeito na transferência de energia da mitocôndria para o sarcômero e/ou disfunção sarcomérica direta

Fenótipo da cardiomiopatia hipertrófica
- Hipertrofia, acentuada
- Hipertrofia septal assimétrica
- Desarranjo das miofibras
- Fibrose intersticial e de substituição
- Placa na via de saída do VE
- Vasos septais espessos

Clínicas
- Insuficiência cardíaca
- Morte súbita
- Fibrilação atrial
- Acidente vascular cerebral

FIGURA 12-31 Causas e consequências das cardiomiopatias dilatada e hipertrófica. Algumas cardiomiopatias dilatadas e praticamente todas as cardiomiopatias hipertróficas são de origem genética. As causas genéticas da cardiomiopatia dilatada envolvem mutações em qualquer um da ampla variedade de genes. Eles codificam proteínas predominantemente do citoesqueleto, mas também do sarcômero, das mitocôndrias e do envoltório nuclear. Em contraste, todos os genes mutados que causam a cardiomiopatia hipertrófica codificam proteínas do sarcômero. Embora essas duas formas de cardiomiopatia sejam consideravelmente diferentes na base subcelular e nos fenótipos morfológicos, elas compartilham uma série de complicações clínicas. VE, ventrículo esquerdo.

Nas formas genéticas de CMD, o padrão predominante é a herança autossômica dominante; a herança ligada ao cromossomo X, a autossômica recessiva e a mitocondrial são menos comuns. Em algumas famílias, ocorrem deleções nos genes mitocondriais que resultam em defeitos na fosforilação oxidativa; em outras, há mutações nos genes que codificam as enzimas envolvidas na β-oxidação de ácidos graxos. Os defeitos mitocondriais normalmente se manifestam na população pediátrica, enquanto a CMD ligada ao X normalmente se apresenta após a puberdade e no início da idade adulta. A cardiomiopatia ligada ao X também pode ser associada a mutações que afetam a proteína distrofina associada à membrana, que une o citoesqueleto com a matriz extracelular; lembre-se de que a distrofina se encontra mutada nas miopatias esqueléticas mais comuns (i.e., distrofias musculares de Duchenne e Becker; Cap. 27). Alguns pacientes e famílias com mutações no gene da distrofina apresentam CMD como aspecto clínico primário. Curiosamente, as anormalidades congênitas de condução também podem estar associadas à CMD, provavelmente como resultado da origem de desenvolvimento comum dos miócitos contráteis e elementos de condução.

- *Miocardite*. Biópsias endomiocárdicas sequenciais mostraram a progressão de miocardite para CMD. Em outros estudos, a detecção das impressões genéticas do vírus coxsackie B e outros no miocárdio de pacientes com CMD sugere que a miocardite viral pode ser causal (ver adiante).

- *Álcool e outros tóxicos*. O *abuso de álcool* está fortemente associado ao desenvolvimento de CMD, aumentando a possibilidade de que a toxicidade por etanol (Cap. 9) ou um distúrbio nutricional secundário seja a causa da lesão do miocárdio. O álcool e seus metabólitos (especialmente o acetaldeído) têm um efeito tóxico direto sobre o miocárdio. Além disso, o alcoolismo crônico pode estar associado a uma deficiência de tiamina, que pode levar à doença cardíaca por beribéri (também indistinguível da CMD). No entanto, nenhum aspecto morfológico auxilia na distinção entre a *cardiomiopatia alcoólica* e a CMD de outras causas.
  Em outros casos, alguma outra lesão tóxica pode progredir para consequente insuficiência do miocárdio. Particularmente importante é a lesão do miocárdio causada por certos agentes quimioterápicos, incluindo a doxorrubicina (Adriamicina), e mesmo por terapias direcionadas ao câncer (p. ex., inibidores de tirosina-cinase). O cobalto é um exemplo de metal pesado com cardiotoxicidade que causa CMD no cenário de contaminação inadvertida (p. ex., na produção de cerveja).
- *Gravidez*. Uma forma especial de CMD, chamada de *cardiomiopatia periparto*, pode ocorrer no final da gestação ou até meses após o parto. O mecanismo subjacente a essa entidade é pouco compreendido, mas é provável que seja multifatorial. A hipertensão associada à gestação, a sobrecarga de volume, a deficiência nutricional, outros transtornos metabólicos ou uma reação imunológica até o momento má caracterizada foram propostos como causa. Um estudo recente sugere que o defeito primário é um desequilíbrio angiogênico microvascular dentro do miocárdio que leva a lesão isquêmica funcional. Assim, a cardiomiopatia periparto pode ser produzida, em modelos de rato, por níveis elevados de mediadores circulantes antiangiogênicos que incluem inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (p. ex., sFLT1, como ocorre na pré-eclâmpsia), ou por produtos de clivagem antiangiogênico do hormônio prolactina (que se eleva no final da gestação). As abordagens pró-angiogênicas, incluindo o bloqueio da secreção de prolactina por bromocriptina, representam as novas estratégias terapêuticas para o tratamento dessa doença.
- A *sobrecarga de ferro* no coração pode ocorrer devido à hemocromatose hereditária (Cap. 18) ou a transfusões múltiplas. A CMD é a manifestação mais comum de tal excesso de ferro, e pode ser causada pela interferência nos sistemas enzimáticos que dependem de metal ou por lesão originada da produção mediada por ferro de espécies reativas de oxigênio.
- O *estresse suprafisiológico* também pode resultar em CMD. Isso pode acontecer com taquicardia persistente, hipertireoidismo, ou mesmo durante o desenvolvimento, como nos fetos de mães diabéticas dependentes de insulina. Em particular, *catecolaminas em excesso* podem resultar em necrose multifocal do miocárdio, com faixas de contração, que pode eventualmente progredir para CMD. Isso pode ocorrer em indivíduos com *feocromocitomas*, tumores que elaboram adrenalina (Cap. 24); o uso de cocaína ou agentes vasopressores, como a dopamina, pode ter consequências semelhantes. Esse "efeito da catecolamina" também ocorre no cenário de intensa estimulação autônoma, por exemplo, em decorrência de lesões intracranianas ou coação emocional. Assim, a *cardiomiopatia de takotsubo* é uma entidade caracterizada pela disfunção contrátil do ventrículo esquerdo após estresse psicológico extremo; o miocárdio afetado pode estar atordoado ou apresentar necrose multifocal com faixas de contração. Por razões pouco claras, o ápice do ventrículo esquerdo é afetado com mais frequência, levando ao "abaulamento apical" que se assemelha a um "takotsubo", que em japonês significa "armadilha para captura de polvos" (daí o nome).

O mecanismo de cardiotoxicidade da catecolamina é incerto, mas provavelmente está relacionado com a toxicidade direta dos miócitos devido à sobrecarga de cálcio ou com a vasoconstrição focal na macro e microcirculação da artéria coronária decorrente de uma frequência cardíaca aumentada. Alterações similares podem ser encontradas em indivíduos que se recuperam de episódios hipotensivos ou que foram ressuscitados de uma parada cardíaca; nesses casos, o dano é resultado da isquemia-reperfusão (ver anteriormente), seguida de inflamação.

Morfologia

Na CMD, o coração geralmente está aumentado, pesado (seu peso com frequência é duas a três vezes o normal) e flácido devido à dilatação de todas as câmaras (Fig. 12-32). Os trombos murais são comuns e podem ser uma fonte de tromboêmbolos. Não há alteração valvar primária; se a regurgitação mitral (ou tricúspide) estiver presente, a CMD resulta da dilatação da câmara ventricular esquerda (ou direita) (*regurgitação funcional*).

As artérias coronárias não apresentam estreitamento significativo ou as obstruções presentes são insuficientes para explicar o grau de disfunção cardíaca.

FIGURA 12-32 Cardiomiopatia dilatada. **A,** São evidentes a dilatação das quatro câmaras e a hipertrofia. Há um trombo mural *(seta)* no ápice do ventrículo esquerdo (*à direita* nesta vista apical das quatro câmaras). As artérias coronárias estavam patentes. **B,** Corte histológico demonstrando hipertrofia variável dos miócitos e fibrose intersticial (o colágeno está realçado em azul nesta coloração com tricrômico de Masson).

As anormalidades histológicas na CMD são inespecíficas e geralmente não indicam uma etiologia específica. A maioria das células musculares está hipertrofiada com núcleos aumentados, mas muitas delas estão adelgaçadas, esticadas e irregulares. Há fibrose intersticial e endocárdica de graus variáveis, e pequenas cicatrizes subendocárdicas podem substituir células individuais ou grupos de células, provavelmente refletindo a cicatrização de uma necrose isquêmica prévia dos miócitos, causada por um desequilíbrio entre perfusão e demanda. Além disso, a gravidade das alterações morfológicas não reflete o grau de disfunção ou prognóstico do paciente.

Aspectos Clínicos

A CMD pode ocorrer em qualquer idade, inclusive na infância, mas afeta mais comumente os indivíduos com idades entre 20 e 50 anos. **Ela se manifesta por meio de sinais e sintomas lentamente progressivos de ICC, incluindo dispneia, cansaço fácil e baixa capacidade de esforço. No estágio final, as frações de ejeção são normalmente menores que 25%** (normal, aproximadamente 50% a 65%). A regurgitação mitral secundária e os ritmos cardíacos anormais são comuns, e pode ocorrer embolia por trombos intracardíacos. Normalmente, a morte resulta da insuficiência cardíaca progressiva ou arritmia, e pode ocorrer de modo súbito. Embora a mortalidade anual seja alta (10% a 50%), alguns pacientes gravemente afetados respondem bem à terapia farmacológica. O transplante cardíaco é realizado cada vez mais, e a assistência ventricular em longo prazo pode ser benéfica. Curiosamente, em alguns pacientes, a assistência cardíaca mecânica em curto prazo relativo pode induzir uma melhora duradoura da função cardíaca.

Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença hereditária do miocárdio, que causa insuficiência do ventrículo direito e distúrbios de ritmo (particularmente taquicardia ou fibrilação ventricular), com morte súbita. Também pode ocorrer o envolvimento do lado esquerdo com insuficiência cardíaca esquerda. Morfologicamente, a parede do ventrículo direito apresenta-se muito delgada devido à perda de miócitos, acompanhada por extensa infiltração de gordura e fibrose (Fig. 12-33). Embora a inflamação miocárdica possa estar presente, a CAVD não é considerada uma cardiomiopatia inflamatória. A CAVD clássica é uma herança autossômica dominante com penetrância variável. A doença tem sido atribuída à presença de proteínas de adesão celular defeituosas nos desmossomos que ligam os cardiomiócitos adjacentes. A *síndrome de Naxos* é um distúrbio caracterizado por cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e hiperceratose das superfícies cutâneas palmares e plantares, que está especificamente associada às mutações no gene que codifica a placoglobina — proteína associada aos desmossomos.

FIGURA 12-33 Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. **A**, Fotomicrografia macroscópica, mostrando dilatação do ventrículo direito e substituição quase transmural da parede livre do ventrículo direito, por gordura e fibrose. Neste caso, o ventrículo esquerdo apresenta uma configuração praticamente normal, mas também pode estar envolvido no processo da doença. **B,** Corte histológico da parede livre do ventrículo direito, demonstrando a substituição do miocárdio (em vermelho) por fibrose (em azul, *seta*) e gordura (coloração com tricrômico de Masson).

Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é um distúrbio genético, clinicamente heterogêneo, comum (incidência, 1 em 500), caracterizado por hipertrofia do miocárdio, complacência deficiente do miocárdio do ventrículo esquerdo que leva ao enchimento diastólico anormal, e (em cerca de um terço dos casos) obstrução intermitente da via de saída do ventrículo. É a principal causa da hipertrofia do ventrículo esquerdo não explicada por outras causas clínicas ou patológicas. O coração mostra-se pesado, com paredes espessadas e *hiper*contrátil, em forte oposição ao coração flácido e *hipo*contrátil da CMD. A CMH causa basicamente uma disfunção diastólica; a função sistólica geralmente está preservada. As duas doenças mais comuns que devem ser distinguidas clinicamente da CMH são as doenças de depósito (p. ex., amiloidose, doença de Fabry) e a cardiopatia hipertensiva associada à hipertrofia septal subaórtica relacionada à idade (veja a discussão anterior em “Cardiopatia Hipertensiva”). Às vezes, a estenose aórtica valvar ou subvalvar congênita também pode imitar a CMH.

Patogenia

Na maioria dos casos, o padrão de transmissão é autossômico dominante com penetrância variável. A CMH é causada por mutações em qualquer um dos diversos genes que codificam proteínas do sarcômero; há mais de 400 mutações diferentes conhecidas em noves genes diferentes, a maioria sendo mutações *missense*. As mutações

causadoras de CMH são mais encontradas no gene que codifica a cadeia pesada da β-miosina (β-MHC), seguido pelos genes que codificam TnT cardíaca, α-tropomiosina e proteína C ligadora de miosina (MYBP-C); no geral, essas mutações são responsáveis por 70% a 80% de todos os casos. Diferentes famílias afetadas podem apresentar mutações distintas envolvendo a mesma proteína. Por exemplo, aproximadamente 50 mutações diferentes de β-MHC são conhecidas por causarem CMH. O prognóstico para CMH varia amplamente e está fortemente correlacionado com mutações específicas. Embora esteja claro que esses defeitos genéticos sejam essenciais para a etiologia da CMH, a sequência de eventos que ocorre da mutação até a doença ainda não está esclarecida.

Conforme discutido, a CMH é uma doença causada por mutações nas proteínas dos sarcômeros. Embora se acreditasse que tais alterações sarcoméricas fossem patológicas, com base na contração cardíaca anormal que causa uma hipertrofia compensatória secundária, evidências recentes sugerem que a CMH pode originar-se de um defeito na transferência de energia da sua fonte de geração (mitocôndria) para o local de seu uso (sarcômeros). Além disso, a fibrose intersticial na CMH provavelmente ocorre como consequência das respostas exageradas dos fibroblastos do miocárdio à disfunção miocárdica primária. Por outro lado, a CMH está associada principalmente a anormalidades das proteínas do citoesqueleto (Fig. 12-30), e pode ser conceituada como uma doença de geração anormal de força, transmissão de força ou sinalização de miócitos. Para complicar ainda mais, mutações em certos genes, descritas na Figura 12-30, podem dar origem à CMH e CMD, dependendo do local e da natureza da mutação.

Morfologia

O aspecto básico da CMH é **hipertrofia maciça do miocárdio, geralmente sem dilatação ventricular** (Fig. 12-34). O padrão clássico envolve o espessamento desproporcional do septo ventricular em relação à parede livre do ventrículo esquerdo (com uma proporção septo/parede livre maior do que 3:1), denominado **hipertrofia septal assimétrica**. Em cerca de 10% dos casos, a hipertrofia é concêntrica e simétrica. Em um corte longitudinal, a cavidade do ventrículo esquerdo, normalmente com formato arredondado a ovoide, pode estar comprimida em uma configuração “semelhante à banana”, devido à projeção do septo ventricular para dentro da luz (Fig. 12-34*A*). Embora a hipertrofia acentuada possa envolver todo o septo, ela geralmente é mais proeminente na região subaórtica. Frequentemente, a via de saída do ventrículo esquerdo apresenta uma placa endocárdica fibrosa associada ao espessamento do folheto mitral anterior. Esses dois achados são o resultado do contato do folheto mitral anterior com o septo durante a sístole ventricular; eles se correlacionam com o “movimento sistólico anterior” do folheto anterior, com obstrução funcional da via de saída do ventrículo esquerdo, demonstrado pelo ecocardiograma durante a mesossístole.

FIGURA 12-34 Cardiomiopatia hipertrófica com hipertrofia septal assimétrica. **A**, O músculo septal projeta-se para a via de saída do ventrículo esquerdo, e o átrio esquerdo está aumentado. O folheto mitral anterior foi afastado do septo para mostrar uma placa endocárdica fibrosa *(seta)* (veja o texto). **B,** Aparência histológica demonstrando o desarranjo, a hipertrofia intensa e a ramificação exagerada dos miócitos, assim como a fibrose intersticial característica (coloração com hematoxilina e eosina).

Os aspectos histológicos do miocárdio mais importantes na CMH são (1) hipertrofia maciça de miócitos, com os diâmetros transversos dos miócitos frequentemente maiores do que 40 μm (diâmetro normal, aproximadamente 15 μm); (2) desarranjo aleatório dos feixes de miócitos, dos miócitos individuais e dos elementos contráteis nos sarcômeros dentro das células (denominado **desarranjo das miofibras**); e (3) fibrose intersticial e de substituição (Fig. 12-34*B*).

Aspectos Clínicos

A anormalidade central da CMH é a redução do volume sistólico devido ao enchimento diastólico deficiente. Isso é uma consequência do tamanho reduzido da câmara e da complacência reduzida do ventrículo esquerdo maciçamente hipertrofiado. Além disso, aproximadamente 25% dos pacientes com CMH podem apresentar uma obstrução dinâmica na via de saída do ventrículo esquerdo. O débito cardíaco comprometido, juntamente com o aumento secundário da pressão venosa pulmonar, explica a dispneia aos esforços observada nesses pacientes. A ausculta revela um sopro sistólico de ejeção áspero, causado pela obstrução da via de saída do ventrículo conforme o folheto mitral anterior se move na direção do septo ventricular durante a sístole. Por causa da hipertrofia maciça, da alta pressão na câmara ventricular esquerda, e das artérias intramurais frequentemente com paredes espessadas, é comum ocorrer isquemia miocárdica focal, mesmo na ausência de doença arterial coronariana concomitante. Os principais problemas clínicos da CMH são fibrilação atrial, formação de trombo mural levando à embolização e possível acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca intratável, arritmias ventriculares e, não raramente, morte súbita, especialmente em certas mutações específicas. Além disso, a CMH é uma das causas mais comuns de morte súbita sem explicação em atletas jovens.

A história natural da CMH é muito variável. A maioria dos pacientes pode ser auxiliada por intervenção farmacológica (p. ex., bloqueadores β-adrenérgicos) para reduzir a frequência e contratilidade cardíacas. Algum benefício também pode ser alcançado com a redução da massa miocárdica do septo, liberando assim a obstrução da via de saída. Isso pode ser obtido tanto por excisão cirúrgica do músculo quanto por infarto septal

cuidadosamente controlado através de infusão de álcool por um cateter.

Cardiomiopatia Restritiva

A cardiomiopatia restritiva é caracterizada por uma diminuição primária da complacência ventricular, que resulta em enchimento ventricular deficiente durante a diástole. Como a função contrátil (sistólica) do ventrículo esquerdo geralmente não está afetada, a anormalidade funcional pode ser confundida com a da pericardite constritiva ou CMH. A cardiomiopatia restritiva pode ser idiopática ou estar associada a diferentes doenças ou processos que afetam o miocárdio, principalmente a fibrose por radiação, amiloidose, sarcoidose, tumores metastáticos ou a deposição de metabólitos que se acumulam devido a erros inatos do metabolismo.

Os aspectos morfológicos não são distintivos. Os ventrículos são de tamanho quase normal ou ligeiramente aumentado, as cavidades não estão dilatadas e o miocárdio está firme e não complacente. É comum a observação de dilatação biatrial. Microscopicamente, pode haver somente uma fibrose intersticial não uniforme ou difusa, que pode variar de mínima a extensa. Com frequência, a biópsia endomiocárdica pode revelar uma etiologia específica. Um subgrupo específico importante é a amiloidose (ver adiante).

Muitas outras condições restritivas merecem uma breve menção.

- A *fibrose endomiocárdica* é essencialmente uma doença de crianças e jovens adultos da África e de outras áreas tropicais, caracterizada por fibrose do endocárdio ventricular e do subendocárdio, que se estende a partir do ápice e frequentemente envolve as valvas tricúspide e mitral. O tecido fibroso diminui acentuadamente o volume e a complacência das câmaras afetadas, causando assim um defeito funcional restritivo. Algumas vezes, trombos murais ventriculares se desenvolvem, e, de fato, a fibrose endocárdica pode ser o resultado da organização do trombo. A etiologia é desconhecida.
- A *endomiocardite de Loeffler* também resulta em fibrose endomiocárdica, normalmente com grandes trombos murais, e possui uma morfologia semelhante à vista na doença tropical. Entretanto, além das alterações cardíacas, existem com frequência eosinofilia periférica e infiltrados eosinofílicos em vários órgãos, incluindo o coração. Acredita-se que a liberação de produtos tóxicos pelos eosinófilos, especialmente as proteínas básicas principais, inicie a necrose endomiocárdica, que é seguida de cicatrização da área necrosada, revestimento do endocárdio pelo trombo e, por último, organização do trombo. Muitos pacientes com endomiocardite de Loeffler apresentam um distúrbio mieloproliferativo associado aos rearranjos cromossômicos, envolvendo os genes dos receptores α ou β do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRα ou PDGFRβ) (Cap. 13). Esses rearranjos produzem genes fusionados que codificam tirosina-cinases PDGFR constitutivas e ativas. O tratamento desses pacientes com o inibidor de tirosina-cinase, imatinib, resultou em remissões hematológicas associadas à reversão da endomiocardite, que, caso contrário, é rapidamente fatal.
- A *fibroelastose endocárdica* é uma doença cardíaca incomum, caracterizada por espessamento fibroelástico que normalmente envolve o endocárdio do ventrículo esquerdo. Ela é mais comum nos primeiros 2 anos de vida; em um terço dos casos, é acompanhada por obstrução da valva aórtica ou outras anomalias cardíacas congênitas. A fibroelastose endocárdica pode, na verdade, representar um ponto final morfológico comum de vários insultos diferentes, incluindo infecções virais (p. ex., exposição intrauterina a caxumba) ou mutações no gene da tafazina, que afeta a integridade da membrana mitocondrial interna. O envolvimento difuso pode ser responsável pela descompensação rápida e progressiva do coração e morte.

Miocardite

A miocardite é um grupo diverso de entidades patológicas nas quais microrganismos infecciosos e/ou um processo inflamatório primário causam a lesão do miocárdio. A miocardite deve ser distinguida de outras condições, tais como a cardiopatia isquêmica, na qual a inflamação miocárdica ocorre como consequência de outras causas.

Patogenia

Nos Estados Unidos, as *infecções virais* são a causa mais comum de miocardite. Os *vírus coxsackie A* e *B* e outros enterovírus são provavelmente os responsáveis pela maioria dos casos. Outros agentes etiológicos menos comuns são o citomegalovírus, HIV e influenza (Tabela 12-13). Em alguns casos (mas não em todos), o vírus responsável

pode ser determinado por estudos sorológicos ou pela identificação das sequências de ácidos nucleicos virais nas biópsias miocárdicas. Dependendo do patógeno e do hospedeiro, os vírus potencialmente causam a lesão do miocárdio como um efeito citopático direto ou por produzirem uma resposta imune destrutiva. Citocinas inflamatórias produzidas em resposta à lesão do miocárdio também podem causar a *disfunção miocárdica*, que está desproporcional ao grau de dano real do miócito.

Tabela 12-13

Principais Causas de Miocardite

Infecções
Vírus (p. ex., vírus coxsackie, ECHO, influenza, HIV, citomegalovírus)
Clamídias (p. ex., *Chlamydophyla psittaci*)
Riquétsias (p. ex., *Rickettsia typhi*, febre tifoide)
Bactérias (p. ex., *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria meningococcus*, *Borrelia* [doença de Lyme])
Fungos (p. ex., *Candida*)
Protozoários (p. ex., *Trypanosoma cruzi* [doença de Chagas], toxoplasmose)
Helmintos (p. ex., triquinose)
Reações Imunomediadas
Pós-viral
Pós-estreptocócica (febre reumática)
Lúpus eritematoso sistêmico
Hipersensibilidade a medicamentos (p. ex., metildopa, sulfonamidas)
Rejeição ao transplante
Desconhecidas
Sarcoidose
Miocardite de células gigantes

HIV, Vírus da imunodeficiência humana.

Agentes não virais também são causas importantes de miocardite infecciosa, particularmente o protozoário *Trypanosoma cruzi*, o agente da doença de Chagas. A doença de Chagas é endêmica em algumas regiões da América do Sul, e o envolvimento do miocárdio está presente na maioria dos indivíduos infectados. Cerca de 10% dos pacientes morrem durante um ataque agudo; outros desenvolvem uma miocardite crônica imunomediada, que pode progredir para insuficiência cardíaca em 10 a 20 anos. A triquinose (*Trichinella spiralis*) é a doença helmíntica mais comum associada à miocardite. Doenças causadas por parasitas, como a toxoplasmose, e infecções bacterianas, como a doença de Lyme e difteria, também podem causar miocardite. No caso da miocardite diftérica, a lesão do miocárdio é uma consequência da liberação da toxina diftérica pelo organismo causal, *Corynebacterium diphtheriae* (Cap. 8). A miocardite ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com doença de Lyme, uma doença sistêmica causada pela bactéria espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (Cap. 8); ela se manifesta principalmente como um distúrbio autolimitado do sistema de condução que pode precisar de um marca-passo temporário. A miocardite associada à AIDS pode refletir a inflamação e o dano ao miócito sem um agente etiológico claro, ou uma miocardite diretamente atribuível ao HIV ou a um patógeno oportunista.

Também existem causas não infecciosas de miocardite. De um modo geral, elas são imunomediadas (*miocardite por hipersensibilidade*) ou são condições idiopáticas com morfologia distinta (*miocardite de células gigantes*), que se suspeita que sejam de origem imunológica (Tabela 12-13).

Morfologia

No exame macroscópico, o coração na miocardite pode parecer normal ou dilatado; pode haver algum grau de hipertrofia, dependendo da duração da doença. Nos estágios avançados, o miocárdio ventricular está flácido e com frequência mosqueado por focos pálidos ou diminutas lesões hemorrágicas. Trombos murais podem estar

presentes.

A miocardite ativa é caracterizada por um infiltrado inflamatório intersticial, associado à necrose focal dos miócitos (Fig. 12-35). É muito comum encontrar um infiltrado difuso mononuclear, basicamente linfocitário (Fig. 12-35*A*). Embora as biópsias endocárdicas sejam diagnósticas em alguns casos, elas podem fornecer um resultado falso-negativo porque o envolvimento inflamatório pode ser focal ou não uniforme. Se o paciente sobrevive à fase aguda da miocardite, as lesões inflamatórias podem regredir sem alterações residuais ou cicatrizar por fibrose progressiva.

FIGURA 12-35 Miocardite. **A,** Miocardite linfocítica, associada à lesão de miócitos. **B,** Miocardite por hipersensibilidade, caracterizada por infiltrado inflamatório intersticial composto em grande parte por eosinófilos e células inflamatórias mononucleares, localizada predominantemente no espaço perivascular e nos grandes espaços intersticiais. **C,** Miocardite de células gigantes, com infiltrado inflamatório mononuclear contendo linfócitos e macrófagos, perda extensa de músculo e células gigantes multinucleadas (macrófagos fusionados). **D,** A miocardite da doença de Chagas. Uma miofibra distendida com tripanossomas *(seta)* está presente, juntamente com necrose de miofibras individuais e quantidade moderada de inflamação.

A **miocardite por hipersensibilidade** é caracterizada por infiltrados intersticiais, principalmente perivasculares, compostos por linfócitos, macrófagos e uma grande quantidade de eosinófilos (Fig. 12-35*B*). Uma forma morfologicamente diferente de miocardite, denominada **miocardite de célula gigante**, é caracterizada por um infiltrado inflamatório celular disseminado que contém células gigantes multinucleadas (macrófagos fusionados), rodeadas por linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos. Necrose focal e, com maior frequência, extensa está presente (Fig. 12-35*C*). Essa variante provavelmente representa o final fulminante do espectro da miocardite e carrega um prognóstico ruim.

A miocardite da **doença de Chagas** é peculiar em virtude do parasitismo das miofibras dispersas, pelos tripanossomos, acompanhado de um infiltrado inflamatório misto de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e ocasionais eosinófilos (Fig. 12-35*D*).

Aspectos Clínicos

O espectro clínico da miocardite é amplo. Um extremo da doença é inteiramente assintomático, e os pacientes podem esperar a recuperação total sem sequelas; o outro extremo é o início repentino da insuficiência cardíaca ou arritmias, acompanhado, às vezes, de morte súbita. Entre esses extremos estão muitos níveis de envolvimento associado a sintomas como fadiga, dispneia, palpitações, desconforto precordial e febre. Os aspectos clínicos da miocardite podem imitar aqueles do IM agudo. Como mencionado, os pacientes podem desenvolver cardiomiopatia dilatada como uma complicação tardia da miocardite.

Outras Causas de Doença Miocárdica

Fármacos Cardiotóxicos

As complicações cardíacas da terapia para o câncer são um problema clínico importante; a cardiotoxicidade tem sido associada a agentes quimioterápicos convencionais, inibidores de tirosina-cinase, e certas formas de imunoterapia. As antraciclinas doxorrubicina e daunorrubicina são agentes quimioterápicos que frequentemente estão associados à lesão tóxica do miocárdio; elas causam cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca, atribuída principalmente à peroxidação dos lipídios nas membranas miocíticas. A toxicidade da antraciclina é dose-dependente, e o risco de cardiotoxicidade aumenta quando as doses cumulativas totais excedem 500 mg/m^2.

Muitos outros agentes terapêuticos, incluindo lítio, fenotiazinas e cloroquina, podem induzir de modo idiossincrásico a lesão do miocárdio e, às vezes, a morte súbita. Os achados comuns no miocárdio afetado incluem tumefação das miofibras, vacuolização citoplasmática e esteatose. Muitas vezes, a interrupção do uso do agente tóxico leva a resolução imediata, sem sequelas aparentes. Entretanto, algumas vezes, um dano mais extenso produz necrose de miócitos, que pode evoluir para uma cardiomiopatia dilatada.

Amiloidose

A amiloidose resulta do acúmulo extracelular de fibrilas de proteínas que são propensas a formar folhas β-pregueadas insolúveis (Cap. 6). A amiloidose cardíaca pode aparecer como consequência da amiloidose sistêmica (p. ex., devido a mieloma ou amiloide associado à inflamação) ou pode ser restrita ao coração, particularmente no idoso (*amiloidose cardíaca senil*). A amiloidose cardíaca senil tipicamente ocorre em indivíduos com idade acima de 70 anos e tem um prognóstico muito melhor do que a amiloidose sistêmica. Os depósitos de amiloide cardíaco senil são, em grande parte, compostos por *transtirretina*, uma proteína sérica normal sintetizada no fígado que *trans*porta *tir*oxina e proteína ligadora de *retin*ol. As formas mutantes de transtirretina podem acelerar a deposição de amiloide cardíaca (e sistêmica associada); 4% dos afro-americanos possuem uma mutação na transtirretina que substitui isoleucina por valina na posição 122, o que produz uma proteína particularmente amiloidogênica, responsável pela amiloidose familiar autossômica dominante causada pela transtirretina. A amiloidose atrial isolada também pode ocorrer após a deposição de peptídeo natriurético atrial, mas sua importância clínica ainda é incerta.

A amiloidose cardíaca frequentemente produz uma cardiomiopatia restritiva, mas também pode ser assintomática, manifestar-se como dilatação ou arritmias, ou imitar a doença isquêmica ou valvar. As diferentes formas de apresentação dependem da localização predominante dos depósitos, por exemplo, no interstício, sistema de condução, vasculatura ou valvas.

Morfologia

Na amiloidose cardíaca, a consistência do coração varia de normal a firme e elástica. Geralmente, as câmaras são de tamanho normal, mas podem estar dilatadas e ter paredes espessadas. Nódulos pequenos e semitranslúcidos, semelhantes a gotas de cera, podem ser observados na superfície endocárdica atrial, particularmente à esquerda. Histologicamente, os depósitos hialinos eosinofílicos de amiloide podem ser encontrados no interstício, tecido de condução, valvas, endocárdio, pericárdio e pequenas artérias coronárias intramurais (Fig. 12-36); eles podem ser distinguidos de outros depósitos por colorações especiais como o vermelho-congo, que produz uma clássica birrefringência de cor verde-maçã quando visualizada sob luz polarizada (Fig. 12-36*B*). As artérias e arteríolas intramurais podem ter amiloide suficiente nas suas paredes para

comprimir e ocluir a luz, induzindo uma isquemia miocárdica (“doença dos vasos pequenos”).

FIGURA 12-36 Amiloidose cardíaca. **A**, Coloração de hematoxilina e eosina, mostrando o amiloide como material amorfo róseo em torno dos miócitos. **B**, Coloração vermelho-congo, visualizada sob luz polarizada, na qual o amiloide mostra uma birrefringência de cor verde-maçã característica (em comparação com o colágeno, que aparece branco).

Conceitos-chave

Cardiomiopatia

- A cardiomiopatia é a doença intrínseca do músculo cardíaco; ela pode ter causas específicas ou ser idiopática.
- Há três categorias fisiopatológicas gerais de cardiomiopatia: dilatada (90%), hipertrófica e restritiva (menos comum).
- A cardiomiopatia dilatada resulta em disfunção sistólica (contrátil). As causas incluem miocardite, exposições a tóxicos (p. ex., álcool) e gestação. Em 20% a 50% dos casos, defeitos genéticos nas proteínas do citoesqueleto são causais, com mutações da titina representando até 20% dos casos de cardiomiopatia dilatada.
- A cardiomiopatia hipertrófica resulta em disfunção diastólica (relaxamento). Praticamente todos os casos se devem às mutações autossômicas dominantes nas proteínas que compreendem o aparelho contrátil, particularmente a cadeia pesada da β-miosina.
- A cardiomiopatia restritiva resulta em um miocárdio rígido e não complacente, e pode ser causada por deposição (p. ex., amiloide), fibrose intersticial aumentada (p. ex., devido à radiação), ou cicatrização endomiocárdica.
- A miocardite é o dano ao miocárdio causado por infiltrados inflamatórios decorrentes de infecções ou reações imunes. Os vírus coxsackie A e B são as causas mais comuns nos Estados Unidos. Clinicamente, a miocardite pode ser assintomática, dar origem à insuficiência cardíaca aguda, ou evoluir para cardiomiopatia dilatada.

Doença Pericárdica

Os distúrbios pericárdicos mais importantes causam acúmulo de líquido, inflamação, constrição fibrosa, ou alguma combinação desses processos, geralmente em associação a outra patologia cardíaca ou uma doença sistêmica; a doença pericárdica isolada é incomum.

Derrame Pericárdico e Hemopericárdio

Normalmente, o saco pericárdico contém menos de 50 mL de um líquido cor de palha, claro e transparente. Sob várias circunstâncias, o pericárdio parietal sofre distensão por um líquido seroso *(derrame pericárdico)*, sangue

(*hemopericárdio*), ou pus (*pericardite purulenta*). Com o aumento cardíaco de longa duração ou com o lento acúmulo de líquido, o pericárdio tem tempo de dilatar. Isso permite que um lento acúmulo do derrame pericárdico se torne muito grande sem interferir com a função cardíaca. Assim, nos derrames crônicos de menos de 500 mL de volume, a única importância clínica é o aumento globular característico da sombra do coração nas radiografias de tórax. Por outro lado, o desenvolvimento rápido de acúmulo de líquido de 200 a 300 mL — por exemplo, devido ao hemopericárdio causado por ruptura de um IM ou dissecção aórtica — pode produzir uma compressão clinicamente devastadora dos átrios de paredes delgadas e da veia cava, ou dos próprios ventrículos; assim, o enchimento cardíaco é limitado, produzindo um *tamponamento cardíaco* potencialmente fatal.

Pericardite

A inflamação pericárdica pode ocorrer em decorrência de vários distúrbios cardíacos, torácicos ou sistêmicos, metástases de neoplasias remotas, ou procedimentos cirúrgicos cardíacos. A pericardite primária é incomum e quase sempre de origem viral. As principais causas de pericardite estão listadas na Tabela 12-14. A maioria desencadeia uma pericardite aguda, mas algumas, tais como a tuberculose e os fungos, produzem reações crônicas.

Tabela 12-14

Causas de Pericardite

Causas de Pericardite
Agentes Infecciosos
Vírus
Bactérias piogênicas
Tuberculose
Fungos
Outros parasitas
Causas Provavelmente Imunomediadas
Febre reumática
Lúpus eritematoso sistêmico
Esclerodermia
Pós-cardiotomia
Síndrome pós-infarto do miocárdio (Dressler)
Reação de hipersensibilidade a fármacos
Outras
Infarto do miocárdio
Uremia
Após cirurgia cardíaca
Neoplasia
Trauma
Radiação

Pericardite Aguda

A **pericardite serosa** é tipicamente produzida por doenças inflamatórias não infecciosas, tais como febre reumática, LES e esclerodermia, além de tumores e uremia. Uma infecção nos tecidos contíguos ao pericárdio — por exemplo, a pleurite bacteriana — pode provocar uma irritação na serosa pericárdica parietal, suficiente para causar um derrame seroso estéril, que pode progredir para uma pericardite serofibrinosa e, por fim, para uma reação supurativa evidente. Em alguns casos, uma infecção viral bem definida e situada em outro local — infecção no trato respiratório superior, pneumonia, parotidite — antecede a pericardite e atua como foco primário da infecção. É raro, geralmente em jovens adultos, que uma pericardite viral ocorra como uma infecção primária aparente que pode estar acompanhada de miocardite *(miopericardite)*. Tumores podem causar uma pericardite serosa pela invasão linfática ou propagação contígua direta no pericárdio. Histologicamente, a pericardite serosa

produz um infiltrado inflamatório leve na gordura epipericárdica, consistindo predominantemente em linfócitos; a pericardite associada ao tumor também pode apresentar células neoplásicas. A organização em aderências fibrosas ocorre raramente.

A **pericardite fibrinosa e a serofibrinosa** são *os tipos mais frequentes de pericardite*; elas são compostas por um líquido seroso, variavelmente mesclado a um exsudato fibrinoso. As causas mais comuns incluem o IM (Fig. 12-18*D*), síndrome pós-infarto (Dressler; uma resposta autoimune que aparece dias a semanas após um IM), uremia, irradiação do tórax, febre reumática, LES e traumas. A reação fibrinosa também ocorre após uma cirurgia cardíaca de rotina.

Morfologia

Na pericardite fibrinosa, a superfície do pericárdio está seca e possui uma aspereza granular fina. Na pericardite serofibrinosa, um processo inflamatório mais intenso induz o acúmulo de maiores quantidades de um líquido turvo, amarelo a castanho, contendo leucócitos, hemácias e fibrina. Como ocorre com todos exsudatos inflamatórios, a fibrina pode ser lisada com a resolução do exsudato, ou o exsudato pode se tornar organizado (Cap. 3).

Os sintomas da pericardite fibrinosa, tipicamente, incluem dor (aguda, pleurítica e dependente de posição) e febre; a insuficiência congestiva também pode estar presente. *Um atrito pericárdico sonoro é o achado clínico mais notável*. Entretanto, uma coleção de líquido seroso pode, na verdade, evitar o atrito por meio da separação das duas camadas do pericárdio.

A **pericardite purulenta ou supurativa** reflete a infecção ativa provocada pela invasão de micróbios no espaço pericárdico; isso pode ocorrer em função:

- Da propagação direta a partir de infecções vizinhas, tais como empiema da cavidade pleural, pneumonia lobar, infecções mediastinais, ou da propagação de um abscesso anular através do miocárdio ou da raiz da aorta.
- Da disseminação pelo sangue.
- Da propagação linfática.
- Da introdução direta durante uma cardiotomia.

O exsudato varia de um líquido turvo fino a um pus evidente, com um volume de até 400 a 500 mL. As superfícies serosas estão avermelhadas, granulares e cobertas com exsudato (Fig. 12-37). Microscopicamente, existe uma reação inflamatória aguda que algumas vezes se estende até as estruturas circunjacentes, produzindo uma *mediastinopericardite*. A resolução completa é rara e a organização por cicatrização é o desfecho comum. A resposta inflamatória intensa e a cicatrização subsequente frequentemente produzem *pericardite constritiva*, uma consequência grave (ver adiante). Os achados clínicos na fase ativa são semelhantes àqueles vistos na pericardite fibrinosa, embora a infecção evidente leve a sintomas sistêmicos mais acentuados, incluindo picos febris e calafrios.

FIGURA 12-37 Pericardite supurativa aguda resultante da propagação direta de uma pneumonia adjacente. Um extenso exsudato purulento é evidente.

A **pericardite hemorrágica** apresenta um exsudato composto por sangue misturado com derrame fibrinoso ou supurativo; ela é mais comumente causada pela disseminação de uma neoplasia maligna ao espaço pericárdico. Nesses casos, o exame citológico do líquido removido por pericardiocentese frequentemente revela células neoplásicas. A pericardite hemorrágica também pode ser encontrada nas infecções bacterianas, nos pacientes com diátese hemorrágica subjacente e na tuberculose. A pericardite hemorrágica aparece com frequência após uma cirurgia cardíaca e, às vezes, é responsável por uma perda significativa de sangue ou mesmo por tamponamento, exigindo uma nova cirurgia. A importância clínica é semelhante àquela do espectro da pericardite fibrinosa ou supurativa.

A **pericardite caseosa** é, até que se prove o contrário, de origem tuberculosa; raramente as infecções fúngicas desencadeiam uma reação similar. Ocorre envolvimento pericárdico por disseminação direta a partir de focos tuberculosos dentro dos linfonodos traquebrônquicos. A pericardite caseosa é um antecedente comum da pericardite constritiva, fibrocalcificada, crônica e incapacitante.

Pericardite Crônica ou Curada

Em alguns casos, a organização produz apenas espessamentos fibrosos, semelhantes a placas, nas membranas serosas ("placa do soldado") ou aderências finas e delicadas que raramente causam distúrbios na função cardíaca. Em outros casos, a fibrose, na forma de aderências filamentosas e semelhantes a malha, oblitera completamente o saco pericárdico. Na maioria das vezes, essa *pericardite adesiva* não apresenta efeito na função cardíaca.

A *mediastinopericardite adesiva* pode suceder a pericardite infecciosa, cirurgia cardíaca anterior ou irradiação do mediastino. O saco pericárdico está obliterado, e a aderência da face externa da camada parietal às estruturas circunjacentes dificulta a função cardíaca. Em cada contração sistólica, o coração exerce uma tração não apenas

sobre o pericárdio parietal, mas também sobre as estruturas fixadas circunjacentes. Podem ser observados retração sistólica do gradil costal e do diafragma, pulso paradoxal e vários outros achados clínicos característicos. Ocasionalmente, a sobrecarga de trabalho aumentada provoca hipertrofia e dilatação cardíacas graves.

Na *pericardite constritiva*, o coração é envolvido por um tecido cicatricial fibroso ou fibrocalcificado denso, que limita a expansão diastólica e o débito cardíaco, aspectos que imitam a cardiomiopatia restritiva. Uma história prévia de pericardite pode ou não estar presente. O tecido cicatricial fibroso pode ter até 1 cm de espessura, obliterando o espaço pericárdico e, às vezes, calcificando; em casos extremos, ele pode assemelhar-se a um molde de gesso *(concretio cordis)*. Devido à presença desse tecido cicatricial denso, a hipertrofia e a dilatação cardíaca podem estar ausentes. O débito cardíaco pode estar reduzido em repouso, mas, de modo mais importante, o coração apresenta pouca ou nenhuma capacidade de aumentar seu débito em resposta à maior demanda sistêmica. Os sinais de pericardite constritiva incluem sons cardíacos distantes ou abafados, pressão venosa jugular elevada e edema periférico. O tratamento consiste na ressecção cirúrgica da carapaça de tecido fibroso constritivo (pericardiectomia).

Cardiopatia Associada a Distúrbios Reumatológicos

O coração (vasos, miocárdio, valvas ou pericárdio) pode ser significativamente afetado por doenças reumatológicas crônicas (p. ex., artrite reumatoide, LES, esclerose sistêmica, espondilite anquilosante e artrite psoriática). De fato, como melhores terapias resultam em uma maior expectativa de vida, as manifestações cardiovasculares de tal inflamação sistêmica são cada vez mais reconhecidas. Além disso, a cardiopatia isquêmica pode ser acelerada no cenário de inflamação sistêmica.

Embora a artrite reumatoide seja principalmente um distúrbio das articulações, ela também apresenta várias manifestações extra-articulares, incluindo nódulos reumatoides subcutâneos, vasculite e neutropenia (Cap. 26). O coração também está envolvido em 20% a 40% dos casos graves. O achado mais comum é a *pericardite fibrinosa* que pode progredir para um espessamento fibroso dos pericárdios visceral e parietal com aderências densas. Nódulos granulomatosos reumatoides semelhantes aos nódulos subcutâneos também podem ocorrer no miocárdio, endocárdio, valvas e raiz da aorta. A *valvulite reumatoide* pode levar ao espessamento fibroso acentuado e a uma calcificação secundária das cúspides da valva aórtica, que produzem alterações semelhantes àquelas da doença valvar reumática crônica. As lesões valvares de Libman-Sacks associadas ao LES foram discutidas anteriormente.

Tumores do Coração

Os tumores primários do coração são raros; por outro lado, os tumores metastáticos do coração ocorrem em cerca de 5% dos pacientes que morrem de câncer. Os tumores cardíacos primários mais comuns, em ordem decrescente de frequência (no total, incluindo adultos e crianças), são os mixomas, os fibromas, os lipomas, os fibroelastomas papilares, os rabdomiomas e os angiossarcomas. Os cinco tumores mais comuns são benignos, e juntos são responsáveis por 80% a 90% dos tumores primários do coração.

Tumores Cardíacos Primários

Os mixomas são os tumores primários mais comuns do coração adulto (Fig. 12-38). Eles são neoplasias benignas que se acredita que tenham origem nas células mesenquimais primitivas multipotentes. Embora os mixomas esporádicos não apresentem alterações genéticas consistentes, as síndromes familiares associadas aos mixomas apresentam mutações de ativação no gene *GNAS1*, que codifica uma subunidade da proteína G (Gsα) (em associação com a síndrome de McCune-Albright), ou mutações nulas no *PRKAR1A*, que codifica uma subunidade reguladora da proteína cinase dependente de AMP-cíclico (*complexo de Carney*). Cerca de 90% dos mixomas surgem dos átrios, com proporção esquerda:direita de aproximadamente 4 :1.

A B

FIGURA 12-38 Mixoma atrial. **A,** Uma grande lesão pedunculada tem origem na região da fossa oval e se estende para o interior do orifício da valva mitral. **B,** Matriz extracelular amorfa abundante, com vários grupos dispersos de células mixomatosas multinucleadas *(cabeças de setas)*, incluindo formações anormais semelhantes a vasos *(seta)*.

Morfologia

Os tumores geralmente são únicos, mas raramente podem ser múltiplos. A região da fossa oval, no septo atrial, é o local de origem mais comum. Os mixomas variam de pequenos (menores que 1 cm) a grandes (iguais ou maiores que 10 cm), e podem ser lesões sésseis ou pedunculadas (Fig. 12-38*A*). Eles variam de massas sólidas e globulares mosqueadas com hemorragias até lesões papilares ou vilosas, ecidas e translúcidas com aspecto gelatinoso. Muitas vezes, a forma pedunculada é móvel o suficiente para mover-se até a abertura da valva atrioventricular durante a sístole, causando uma obstrução intermitente que pode ser dependente da posição. Às vezes, essa mobilidade exerce um efeito de "bola de demolição", que produz danos nos folhetos das valvas.

Histologicamente, os mixomas são compostos por células do mixoma estreladas ou globulares, circundadas por uma abundante substância fundamental de mucopolissacarídeo ácido (Fig. 12-38*B*). Estruturas peculiares que se assemelham a glândulas ou vasos são características. É comum a presença de hemorragia e inflamação composta de células mononucleares.

As principais manifestações clínicas são resultantes da obstrução valvar tipo "valva em bola", de embolização ou de uma síndrome de sintomas constitucionais, tais como febre e mal-estar. Às vezes, a fragmentação e a embolização sistêmica chamam a atenção para essas lesões. Os sintomas constitucionais são provavelmente decorrentes da elaboração, por alguns mixomas, da citocina interleucina-6, um importante mediador da resposta da fase aguda. A ecocardiografia proporciona a oportunidade de identificar essas massas de modo não invasivo. A remoção cirúrgica geralmente resulta em cura; raramente, com a provável excisão incompleta, a neoplasia pode retornar meses ou anos mais tarde.

Lipoma

Os lipomas são tumores benignos localizados e bem circunscritos, compostos por células adiposas maduras que podem ocorrer no subendocárdio, no subepicárdio ou no miocárdio. Eles podem ser assintomáticos ou produzir obstruções "valva em bola" ou arritmias. Os lipomas localizam-se com frequência no ventrículo esquerdo, átrio direito ou septo atrial. No septo atrial, às vezes ocorrem deposições não neoplásicas de gordura que são chamadas

de “hipertrofia lipomatosa”. Essas lesões incluem o tecido adiposo branco e marrom, assim como pequenas áreas intercaladas do miocárdio.

Fibroelastoma Papilar

Os *fibroelastomas papilares* são lesões peculiares, geralmente incidentais, semelhantes às anêmonas marinhas, identificadas com frequência durante a necropsia. Eles podem formar êmbolos e, assim, tornar-se importantes clinicamente. Foram descritas as anomalias citogenéticas clonais, sugerindo que fibroelastomas são neoplasias benignas incomuns. Eles se assemelham às *excrescências de Lambl*, muito menores e geralmente sem importância, que podem representar um trombo remotamente organizado nas valvas aórticas de idosos.

Morfologia

Os fibroelastomas papilares geralmente (mais de 80%) estão localizados nas valvas, particularmente sobre as superfícies ventriculares das valvas semilunares e sobre as superfícies atriais das valvas atrioventriculares. Cada lesão, normalmente com 1 a 2 cm de diâmetro, consiste em um agrupamento peculiar de projeções semelhantes a pelos com até 1 cm de comprimento. Histologicamente, as projeções são cobertas por um endotélio superficial em torno de um núcleo de tecido conjuntivo mixoide, contendo abundante matriz de mucopolissacarídeo e fibras elásticas.

Rabdomioma

Os *rabdomiomas* são os tumores primários mais frequentes no coração pediátrico, e são comumente descobertos nos primeiros anos de vida devido à obstrução do orifício valvar ou câmara cardíaca. Aproximadamente metade dos rabdomiomas cardíacos é decorrente de mutações esporádicas; os outros 50% estão associados à esclerose tuberosa (Cap. 28), com mutações no gene supressor de tumor *TSC1* ou *TSC2*. As proteínas *TSC1* e *TSC2* (hamartina e tuberina, respectivamente) agem em um complexo que inibe a atividade da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), uma cinase que estimula o crescimento celular e regula o tamanho da célula. Frequentemente, a expressão de *TSC1* ou *TSC2* está ausente nos rabdomiomas associados à esclerose tuberosa, fornecendo um mecanismo para o crescimento excessivo dos miócitos. Como os rabdomiomas com frequência regridem espontaneamente, eles são considerados como hamartomas, em vez de neoplasias verdadeiras.

Morfologia

Os rabdomiomas são massas miocárdicas de cor cinza-esbranquiçada, que podem ser pequenos ou ter até vários centímetros de diâmetro. Eles são geralmente múltiplos e envolvem preferencialmente os ventrículos, projetando-se para a luz. Microscopicamente, são compostos por miócitos bizarros e acentuadamente aumentados. Com frequência, o processamento histológico de rotina artefatualmente reduz o citoplasma abundante em prolongamentos finos que se estendem do núcleo à membrana superficial, criando um aspecto denominado células “em forma de aranha”.

Sarcoma

Os *angiossarcomas* cardíacos e outros sarcomas não são morfológica ou clinicamente diferentes das suas contrapartes em outros locais do corpo, e, por essa razão, não requerem comentários adicionais aqui.

Efeitos Cardíacos das Neoplasias não Cardíacas

Em virtude do aumento da sobrevida dos pacientes, decorrente dos avanços diagnósticos e terapêuticos, os efeitos cardiovasculares significativos das neoplasias não cardíacas e suas terapias são cada vez mais encontrados (Tabela 12-15). As consequências patológicas incluem infiltração tumoral direta, efeitos dos mediadores circulantes e complicações terapêuticas.

Tabela 12-15

Efeitos Cardiovasculares das Neoplasias não Cardíacas
Consequências Diretas do Tumor
Metástases miocárdicas e pericárdicas
Obstrução de grandes vasos
Êmbolos pulmonares oriundos do tumor
Consequências Indiretas do Tumor (Complicações Desencadeadas pelos Mediadores Circulantes)
Endocardite trombótica não bacteriana
Cardiopatia carcinoide
Cardiopatia associada ao feocromocitoma
Amiloidose associada ao mieloma
Efeitos do Tratamento do Tumor
Quimioterapia
Radioterapia
Modificada de Schoen FJ, et al: Cardiac effects of non-cardiac neoplasms. Cardiol Clin 2:657, 1984.

Os tumores metastáticos mais frequentes envolvendo o coração são os carcinomas do pulmão e mama, melanoma, leucemias e linfomas. As metástases podem alcançar o coração e o pericárdio pela propagação linfática retrógrada (principalmente os carcinomas), pela disseminação hematógena (muitos tumores), pela propagação contígua direta (carcinoma primário de pulmão, de mama ou de esôfago), ou pela propagação venosa (tumores de rim e de fígado). Os sintomas clínicos estão muitas vezes associados à expansão do pericárdio, que pode causar um derrame pericárdico sintomático ou um efeito de massa que é suficiente para restringir o enchimento cardíaco. As metástases miocárdicas são silenciosas clinicamente ou apresentam aspectos inespecíficos, tais como deficiência generalizada na contratilidade ou complacência do ventrículo. O carcinoma broncogênico ou o linfoma podem infiltrar o mediastino e levar ao aprisionamento, à compressão ou à invasão da veia cava superior e, em consequência, causar uma obstrução ao fluxo de sangue que vem da cabeça ou das extremidades superiores *(síndrome da veia cava superior)*. O carcinoma de célula renal frequentemente invade a veia renal, e pode crescer como uma coluna contínua do tumor até a veia cava inferior e para dentro do átrio direito, bloqueando o retorno venoso ao coração.

Os tumores não cardíacos também podem afetar a função cardíaca indiretamente, às vezes por meio da circulação de substâncias derivadas de tumores. As consequências incluem endocardite trombótica não bacteriana, cardiopatia carcinoide, dano ao miocárdio associado ao feocromocitoma, e amiloidose tipo AL associada ao mieloma.

As complicações da quimioterapia já foram discutidas neste capítulo. A radiação usada para tratar as neoplasias da mama, pulmão ou do mediastino podem provocar pericardite, derrame pericárdico, fibrose miocárdica e desordens pericárdicas crônicas. Outros efeitos cardíacos da radioterapia incluem doença arterial coronariana e fibrose endocárdica mural e valvar.

Transplante Cardíaco

Atualmente, o transplante de aloenxertos cardíacos é realizado com frequência (aproximadamente 3.000 por ano no mundo todo) nos casos de insuficiência cardíaca grave intratável de causas diversas — mais comumente CMD e CI. Três fatores principais contribuíram para a melhora do prognóstico do transplante cardíaco desde o primeiro transplante cardíaco humano em 1967: (1) terapia imunossupressora mais eficaz (incluindo o uso de ciclosporina A, glicocorticoides e outros agentes), (2) seleção cuidadosa dos candidatos, e (3) diagnóstico histopatológico precoce da rejeição aguda do aloenxerto por meio de biópsia endomiocárdica.

Das principais complicações, a rejeição do aloenxerto é o problema básico que requer vigilância; a biópsia endomiocárdica de rotina é o único meio confiável de diagnosticar a rejeição cardíaca aguda, antes que ocorra uma lesão substancial ao miocárdio e num estágio ainda reversível na maioria dos casos. A *rejeição celular* clássica

é caracterizada por uma inflamação linfocitária intersticial com lesão associada aos miócitos; a histologia se assemelha à da miocardite (Fig. 12-39*A*). O edema intersticial também pode estar presente devido à lesão vascular, e a elaboração de citocinas locais pode afetar a contratilidade miocárdica sem necessariamente produzir dano aos miócitos. Cada vez mais, a *rejeição mediada por anticorpos* também é reconhecida como um mecanismo patológico da lesão; os anticorpos específicos do doador, direcionados contra as proteínas do complexo principal de histocompatibilidade, levam à ativação dos complementos e ao recrutamento das células portadoras de receptores Fc. A rejeição leve pode regredir espontaneamente, enquanto o reconhecimento imediato dos episódios mais graves permite o tratamento bem-sucedido por meio do aumento dos níveis basais de imunossupressão; ocasionalmente, a imunoterapia agressiva anticélulas T ou anticélulas B, com ou sem plasmaférese, pode ser necessária.

FIGURA 12-39 Complicações do transplante cardíaco. **A,** Rejeição de aloenxerto cardíaco caracterizada por infiltrado linfocitário associado à lesão dos cardiomiócitos. **B,** Arteriopatia do aloenxerto, com espessamento concêntrico grave e difuso da íntima produzindo uma estenose crítica. A lâmina elástica interna *(seta)* e a média estão intactas (coloração com pentacromo de Movat, elastina em preto). (**B**, Reproduzido com permissão de Salomon RN, et al: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. Am J Pathol 138:791, 1991.)

A *arteriopatia do aloenxerto* é a única e mais importante limitação em longo prazo do transplante cardíaco. Ela é uma proliferação estenosante difusa, progressiva e tardia da íntima nas artérias coronárias (Fig. 12-39*B*), que resulta em lesão isquêmica. Dentro de 5 anos após o transplante, 50% dos pacientes desenvolvem arteriopatia do aloenxerto significativa, e praticamente todos os pacientes apresentam lesões dentro de 10 anos. A patogenia da arteriopatia do aloenxerto envolve respostas imunológicas que induzem a produção local de fatores de crescimento, que promovem o recrutamento e a proliferação de células musculares lisas da íntima com síntese da MEC. A arteriopatia do aloenxerto é um problema particularmente desconcertante, uma vez que ela causa IM silencioso (pacientes transplantados têm corações denervados e não sofrem angina), ICC progressiva, ou morte súbita cardíaca.

Outros problemas pós-operatórios incluem infecção e malignidades, particularmente os linfomas de células B associados ao vírus Epstein-Barr, que surgem no cenário de imunossupressão pela célula T. Apesar desses problemas, o prognóstico é bom, com 1 ano de sobrevida em 90% dos casos e 5 anos de sobrevida em mais de 60%.

Leituras sugeridas

Gerais

Zipe D.P., et al, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, ed 9, Filadélfia: Elsevier Saunders, 2011. *[Um texto extraordinário e conceituado, com excelentes seções sobre insuficiência cardíaca e doença cardiovascular aterosclerótica.]*

Estrutura e Especializações Cardíacas

Rasmussen, T. L., Raveendran, G., Zhang, J., et al. Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. *Circulation*. 2011; 123:1771. *[Um resumo bem escrito sobre os desafios e o desenvolvimento mais recente e inovador das terapias com células-tronco na cardiopatia.]*

Insuficiência Cardíaca

Ashrafian, H., Frenneaux, M. P., Opie, L. H., et al. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*. 2007; 116:434. *[Bom estudo sobre as vias moleculares subjacentes à descompensação do miocárdio.]*

Neubauer, S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356:1140. *[Visão geral bem escrita sobre os mecanismos e as abordagens terapêuticas para a insuficiência congestiva.]*

Cardiopatia Congênita

Bruneau, B. G. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008; 451:943. *[Visão geral sucinta sobre as relações entre o desenvolvimento cardíaco e a cardiopatia congênita.]*

Dinardo, J. A. Heart failure associated with adult congenital heart disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 17:44. *[Resumo bem escrito sobre as consequências dos distúrbios cardíacos congênitos vistos na população adulta.]*

Huang, J. B., Liu, Y. L., Sun, P. W., et al. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010; 19:e183. *[Estudo abrangente sobre os genes e as vias subjacentes à cardiopatia congênita.]*

MacGrogan, D., Nus, M., de la Pompa, J. L. Notch signaling in cardiac development and disease. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 92:333. *[Um estudo acadêmico sobre o papel do Notch no desenvolvimento cardíaco.]*

Cardiopatia Isquêmica

Hausenloy, D. J., Yellon, D. M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*. 2013; 123:92. *[Boa discussão sobre os mecanismos e as possíveis abordagens terapêuticas para a lesão por isquemia e reperfusão.]*

Libby, P., Theroux, P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111:3481. *[Um estudo bem escrito sobre as vias, assim como as implicações diagnósticas e terapêuticas da doença coronariana aterosclerótica.]*

Nabel, E. G., Braunwald, E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012; 366:54. *[Uma visão geral admirável da história do nosso conhecimento sobre a fisiopatologia da doença arterial coronariana, e os sucessos das intervenções terapêuticas informadas.]*

Ovize, M., Baxter, G. F., Di Lisa, F., et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2010; 87:406. *[Uma boa visão geral sobre os mecanismos e as possíveis intervenções terapêuticas para a lesão por isquemia e reperfusão e o pré-condicionamento isquêmico, que limita o tamanho da área de infarto.]*

Yellon, D. M., Hausenloy, D. J. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007; 357:1121. *[Ótimo estudo sobre os mecanismos e as potenciais abordagens terapêuticas para limitar a lesão por reperfusão após IM.]*

Arritmias

Cerrone, M., Priori, S. G. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J*. 2011; 32:2109. *[Descrição atualizada e bem organizada dos distúrbios conhecidos do canal iônico, que causam a morte súbita cardíaca.]*

Cardiopatia Hipertensiva

Farber, H. W., Loscalzo, J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 351:1655. *[Embora seja um pouco mais antigo, continua a ser um estudo excelente sobre a doença associada a hipertensão do lado direito.]*

Cardiopatia Valvar

Bhattacharyya, S., Davar, J., Dreyfus, G., et al. Carcinoid heart disease. *Circulation*. 2007; 116:2860. *[Bom estudo do pensamento atual sobre a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento dessa entidade.]*

Guilherme, L., Köhler, K. F., Kalil, J. Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. *Adv Clin Chem*. 2011; 53:31. *[Uma discussão acadêmica bem escrita sobre os mecanismos patogênicos relacionados à cardiopatia reumática.]*

Hill, E. E., Herijgers, P., Herregods, M. C., et al. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12:5. *[Uma boa visão geral clinicamente orientada sobre os desenvolvimentos em microrganismos, diagnóstico e terapias para a endocardite infecciosa.]*

Li, C., Xu, S., Gotlieb, A. I., et al. The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc Pathol*. 2011; 20:183. *[Boa visão geral dos conceitos patológicos na doença valvar.]*

New, S. E., Aikawa, E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011; 108:1381. *[Uma boa visão geral dos mecanismos que levam à calcificação degenerativa nas valvas e nos vasos.]*

Schoen, F. J. Cardiac valves and valvular pathology. Update on function, disease, repair, and replacement. *Cardiovasc Pathol*. 2005; 14:189. *[Excelente estudo sobre os mecanismos da doença valvar e as abordagens terapêuticas.]*

Cardiomiopatias

Azaouagh, A., Churzidse, S., Konorza, T., et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100:383. *[Um olhar excelente e atualizado sobre essa entidade e suas causas genéticas.]*

Cooper, L. T., Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009; 360:1526. *[Um bom estudo da etiologia, patogenia e aspectos clínicos.]*

Herman, D. S., Lam, L., Taylor, M. R., et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366:619. *[Elucidação sobre a associação comum das mutações na titina com a cardiomiopatia dilatada.]*

Maron, B. J., Towbin, J. A., Thiene, G., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113:1807. *[Documento de consenso sobre a classificação atualizada das cardiomiopatias, fortemente ponderada a etiologias genéticas em vez de manifestações fisiopatológicas.]*

Patten, I. S., Rana, S., Shahul, S., et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012; 485:333. *[Nova perspectiva sobre os mecanismos subjacentes à cardiomiopatia associada à gestação.]*

Seidman, C. E., Seidman, J. G. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res*. 2011; 108:743. *[Uma visão geral bem escrita e conceituada sobre a genética e a fisiopatologia da cardiomiopatia hipertrófica, realizada por um dos principais grupos do mundo.]*

Tumores do Coração

Cheng, H., Force, T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*. 2010; 106:21. *[Estudo excelente e sólido sobre as vias comuns envolvidas na tumorigênese, no desenvolvimento cardíaco e na homeostase.]*

Sawyer, D. B. Anthracyclines and heart failure. *New Engl J Med*. 2013; 38:1154. *[Visão geral sucinta da cardiotoxicidade dos quimioterápicos.]*

Transplante Cardíaco

Kittleson, M. M., Kobashigawa, J. A. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012; 17:551. *[Bom e sucinto estudo dos mecanismos, diagnóstico e intervenções terapêuticas na rejeição mediada por anticorpos.]*

Mitchell, R. N. Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:19. *[Visão geral abrangente da arteriopatia do aloenxerto, incluindo modelos animais, mecanismos patogênicos, diagnóstico clínico e terapia.]*

CAPÍTULO 13

Doenças de Leucócitos, Linfonodos, Baço e Timo

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Tradicionalmente, os componentes do sistema hematopoiético têm sido divididos em *tecidos mieloides*, que incluem a medula óssea e as respectivas células derivadas (p. ex., hemácias, plaquetas, granulócitos e monócitos), bem como os *tecidos linfoides*, consistentes em timo, linfonodos e baço. É importante reconhecer, contudo, que essa subdivisão não leva em consideração a fisiologia normal das células hematopoiéticas e as doenças que as afetam. Por exemplo, embora a medula óssea contenha relativamente poucos linfócitos, é a fonte de todas as células progenitoras linfoides e o abrigo de plasmócitos de vida longa e linfócitos de memória. De forma similar, os distúrbios neoplásicos das células progenitoras mieloides (leucemias mieloides) têm origem na medula óssea, mas, secundariamente, acometem o baço e (em menor grau) os linfonodos. Alguns distúrbios de hemácias (como, p. ex., a anemia imunoemolítica, discutida no Cap. 14) resultam da formação de autoanticorpos, o que significa alteração primária de linfócitos. Portanto, não é possível estabelecer limites nítidos entre as doenças que envolvem os tecidos mieloides e linfoides.

Ao reconhecermos essa dificuldade, dividimos, de modo arbitrário, as doenças dos tecidos hematopoiéticos em dois capítulos. Neste capítulo, discutimos as doenças de leucócitos e os distúrbios que afetam baço e timo. No Capítulo 14, examinamos as doenças das hemácias e aquelas que afetam a hemostasia. Antes de investigarmos as doenças específicas, discutiremos, resumidamente, a origem das células hematopoiéticas, tendo em vista que muitos distúrbios de leucócitos e hemácias envolvem distúrbios de desenvolvimento e maturação normais.

Desenvolvimento e Manutenção dos Tecidos Hematopoiéticos

Progenitores das células sanguíneas aparecem pela primeira vez durante a terceira semana de desenvolvimento embrionário no saco vitelino. Células derivadas do saco vitelino são a fonte dos macrófagos teciduais de vida longa, como, p. ex., as células microgliais no cérebro e células de Kupffer do fígado (Cap. 3), mas a contribuição do saco vitelino para a formação do sangue, principalmente sob a forma de glóbulos vermelhos embrionários, é apenas transitória. Células-tronco hematopoiéticas definitivas (CTHs) surgem algumas semanas depois, no mesoderma da região intraembrionária da aorta/gônada/mesonéfron. Durante o terceiro mês da embriogênese, as CTHs migram para o fígado, que se torna o principal local da formação de células sanguíneas, até pouco antes do nascimento. As CTHs também fixam residência na placenta fetal; esse conjunto de CTHs é de relevância fisiológica incerta, mas assumiu importância clínica substancial, já que as CTHs colhidas ao nascimento do sangue do cordão umbilical estão sendo cada vez mais utilizadas no transplante terapêutico de células-tronco hematopoiéticas. No quarto mês do desenvolvimento, as CTHs começam a mudar de localização novamente, dessa vez para a medula óssea. No nascimento, a medula ao longo do esqueleto é hematopoieticamente ativa, enquanto a hematopoiese hepática se reduz ao mínimo, persistindo apenas em focos amplamente espalhados que se tornam inativos logo após o nascimento. Até a puberdade, a medula hematopoieticamente ativa é encontrada por todo o esqueleto, mas, logo em seguida, torna-se restrita ao esqueleto axial. Portanto, em adultos normais, apenas aproximadamente metade do espaço da medula é hematopoieticamente ativa.

Os elementos figurados do sangue — hemácias, granulócitos, monócitos, plaquetas e linfócitos — têm origem nas CTHs, células pluripotentes que se situam no topo da hierarquia dos progenitores da medula óssea (Fig. 13-1) A maioria das evidências que sustentam esta observação provém de estudos realizados em camundongos, mas acredita-se que a hematopoiese humana ocorra de modo similar. As CTHs dão origem a vários tipos de células progenitoras precoces com potencial de diferenciação restrita, de tal modo que, em última

análise, produzam principalmente células mieloides ou linfoides. As origens das células linfoides serão revistas quando discutirmos os tumores derivados dessas células. Esses progenitores precoces, por sua vez, dão origem a progenitores que são mais restritos à diferenciação ao longo de linhagens particulares. Essas células são chamadas de *unidades formadoras de colônias* (UFCs) (Fig. 13-1), pois dão origem às colônias compostas de tipos específicos de células maduras quando crescidas em cultura. Dos vários progenitores comprometidos com a diferenciação celular, derivam-se os precursores morfologicamente reconhecíveis, tais como mieloblastos, pró-eritroblastos e megacarioblastos, que, por sua vez, darão origem, respectivamente, a granulócitos maduros, hemácias e plaquetas.

FIGURA 13-1 Diferenciação das células sanguíneas. CFU, unidade formadora de colônia; LIN −, negativo para marcadores específicos da linhagem.

As CTHs apresentam duas propriedades essenciais que são necessárias à manutenção da hematopoiese: pluripotência e capacidade de autorrenovação. A pluripotência refere-se à capacidade de uma única CTH gerar todas as células hematopoiéticas maduras. Quando uma CTH se divide, ao menos uma célula-filha deve autorrenovar-se para evitar a depleção de células-tronco. Divisões de autorrenovação ocorrem no interior de um nicho especializado da medula, na qual as células do estroma e os fatores secretados nutrem e

mantêm as CTHs. Como seria possível supor a partir de sua capacidade de migrar durante o desenvolvimento embrionário, as CTHs não são sésseis. Particularmente sob condições de muito estresse, como, por exemplo, anemia grave, as CTHs são mobilizadas da medula óssea e aparecem no sangue periférico. Na verdade, as CTHs utilizadas no transplante são agora recolhidas principalmente a partir do sangue periférico de doadores tratados com o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), um dos elementos que podem mobilizar uma fração das CTHs de seus nichos na medula.

A resposta medular de curta duração diante das necessidades fisiológicas é regulada por fatores de crescimento hematopoiéticos através de efeitos nos progenitores comprometidos. Tendo em vista que os elementos sanguíneos maduros são células diferenciadas terminais com tempo de vida finito, seus números devem ser constantemente repostos. De acordo com os modelos atuais de hematopoiese, algumas divisões de CTHs dão origem a células referidas como progenitoras multipotentes, que têm maior capacidade de proliferação do que as CTHs, porém apresentam menor capacidade de autorrenovação (Fig. 13-1). A divisão de progenitores multipotentes dá origem a pelo menos uma célula-filha, que deixa o nicho de células-tronco e começa a se diferenciar. Uma vez passado esse limiar, essas células recém-comprometidas com a diferenciação perdem a capacidade de autorrenovação e dão origem a uma jornada inexorável no caminho que conduz à diferenciação terminal e à morte. No entanto, uma vez que essas células progenitoras se diferenciam, também começam a se proliferar mais rapidamente em resposta aos fatores de crescimento, expandindo-se em número. Alguns fatores de crescimento, como, por exemplo, o fator de células-tronco (também chamado de *ligante* do c-KIT) e o ligante-FLT3 atuam sobre os progenitores precocemente comprometidos. Outros, como a eritropoietina, o fator estimulante das colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), G-CSF e a trombopoietina, atuam por meio de receptores que só se expressam em progenitores comprometidos com potenciais de diferenciação mais restritos. Os mecanismos de retroalimentação mediados pelos fatores de crescimento harmonizam a produção na medula, permitindo que os números de elementos figurados do sangue (hemácias, leucócitos e plaquetas) sejam mantidos dentro dos limites apropriados (Tabela. 13-1).

Tabela 13-1

Valores de Referência para as Células Sanguíneas em Adultos*

Tipo de Célula	
Leucócitos ($\times 10^3/\mu L$)	4,8-10,8
Granulócitos (%)	40-70
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu L$)	1,4-6,5
Linfócitos ($\times 10^3/\mu L$)	1,2-3,4
Monócitos ($\times 10^3/\mu L$)	0,1-0,6
Eosinófolos ($\times 10^3/\mu L$)	0-0,5
Basófilos ($\times 10^3/\mu L$)	0-0,2
Hemácias ($\times 10^3/\mu L$)	4,3-5, homem; 3,5-5, mulheres
Plaquetas ($\times 10^3/\mu L$)	150-450

*Valores de referência variam entre os laboratórios. As faixas de referência para o laboratório que fornece o resultado sempre devem ser utilizadas.

Muitas doenças alteram a produção das células sanguíneas. A medula é a principal fonte de todas as células do sistema imune inato e adaptativo, e responde aos desafios infecciosos ou inflamatórios aumentando a produção de granulócitos induzida pelos fatores de crescimento e citocinas. Por outro lado, outros distúrbios estão associados a defeitos na hematopoiese que levam às deficiências de um ou mais tipos de células sanguíneas. Os tumores primários das células hematopoiéticas estão entre as doenças mais importantes que interferem na função da medula, mas doenças genéticas específicas, infecções, tóxicos e deficiências nutricionais, assim como inflamações crônicas de qualquer origem, também podem diminuir a produção de células sanguíneas pela medula.

Com frequência, tumores de origem hematopoiética são associados às mutações que bloqueiam a

maturação de células progenitoras ou anulam sua dependência do fator de crescimento. O efeito final dessas alterações é uma expansão clonal desregulada dos elementos hematopoiéticos, que substituem os progenitores normais da medula e costumam disseminar-se para outros tecidos hematopoiéticos. Em alguns casos, esses tumores têm origem nas CTHs transformadas, que retêm a capacidade de diferenciação em múltiplas linhagens, enquanto, em outros casos, a origem é em um progenitor mais diferenciado que adquiriu capacidade anormal para a autorrenovação (Cap. 7).

Morfologia

A medula óssea é um microambiente ímpar que sustenta a proliferação, a diferenciação e a liberação ordenada das células sanguíneas. É preenchida por uma rede de sinusoides de paredes delgadas revestidas por uma única camada de células endoteliais, que são delimitadas por membrana basal descontínua e por células da adventícia. Dentro do interstício, residem grupos de células hematopoiéticas e células adiposas. As células sanguíneas diferenciadas entram na circulação pela migração transcelular através das células endoteliais.

A medula normal é organizada de formas sutis, mas relevantes. Por exemplo, os **megacariócitos** normais se situam nas proximidades dos sinusoides e estendem processos citoplasmáticos que se projetam para a corrente sanguínea, produzindo plaquetas, enquanto os precursores eritroides frequentemente circundam os macrófagos (sendo, então, chamados de células nutridoras), que, por sua vez, fornecem parte do ferro necessário para a síntese de hemoglobina. As doenças que alteram a arquitetura da medula, como, por exemplo, os depósitos de câncer metastático ou doenças granulomatosas, podem causar liberação anormal de precursores imaturos para o sangue periférico, uma condição denominada **leucoeritroblastose**.

Esfregaços derivados do aspirado de medula fornecem a melhor avaliação morfológica das células hematopoiéticas. Os precursores mais maduros na medula podem ser identificados apenas com base em sua morfologia. Os precursores imaturos (formas "blásticas") de diferentes tipos são morfologicamente similares e devem ser identificados de forma definitiva ao se empregarem anticorpos linhagem-específicos e marcadores histoquímicos (posteriormente descritos nas neoplasias de leucócitos). As biópsias representam um bom meio para se estimar a atividade da medula. Em adultos normais, a proporção entre células adiposas e elementos hematopoiéticos é de aproximadamente 1:1. Em condições hipoplásicas (p. ex., anemia aplásica), a proporção de células adiposas é consideravelmente aumentada; por outro lado, as células adiposas frequentemente desaparecem quando a medula é envolvida por tumores hematopoiéticos e nas doenças caracterizadas por hiperplasias compensatórias (p. ex., anemias hemolíticas) e proliferações neoplásicas, como, por exemplo, leucemias. Outros distúrbios (como cânceres metastáticos e doenças granulomatosas) induzem fibrose local da medula. Em geral, não é possível obter os aspirados de tais lesões, as quais são mais bem observadas em biópsias.

Distúrbios de leucócitos

Os distúrbios dos leucócitos podem ser classificados em duas grandes categorias: as *patologias proliferativas*, em que há expansão de leucócitos, e as *leucopenias*, que são definidas como uma deficiência de leucócitos. As proliferações de leucócitos podem ser *reativas* ou *neoplásicas*. Proliferações reativas no contexto de infecções ou processos inflamatórios, quando os leucócitos são necessários para uma resposta eficaz do hospedeiro, são bastante comuns. Os distúrbios neoplásicos, embora menos frequentes, clinicamente são muito mais importantes. Na discussão a seguir, em primeiro lugar faremos uma descrição das condições leucopênicas e um resumo dos distúrbios mais comuns. Em seguida, consideraremos, em detalhes, as proliferações malignas dos leucócitos.

Leucopenia

O número de leucócitos circulantes pode estar nitidamente diminuído em diversos distúrbios. Em geral, uma contagem de leucócitos abaixo do normal (*leucopenia*) resulta de números reduzidos de neutrófilos (*neutropenia*, *granulocitopenia*). A *linfopenia* é menos comum; além das imunodeficiências congênitas (Cap. 6), é mais comumente observada na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), após terapia com

glicocorticoides ou medicamentos citotóxicos, distúrbios autoimunes, desnutrição e certas infecções virais agudas. No último caso, a linfopenia de fato provém da redistribuição dos linfócitos mais do que da diminuição real no número de linfócitos no corpo. Infecções virais agudas induzem a produção de interferons tipo I, que, por sua vez, ativam linfócitos T e alteram a expressão de várias proteínas de superfície que regulam a migração das células T. Essas alterações resultam no sequestro de células T ativadas nos linfonodos e na aderência aumentada às células endoteliais, ambos contribuindo para a linfopenia. A granulocitopenia é mais comum e, com frequência, está associada à redução significativa da função dos granulócitos, merecendo, desse modo, discussão posterior.

Neutropenia, Agranulocitose

Neutropenia, a redução do número de neutrófilos no sangue, ocorre em uma grande variedade de circunstâncias. A *agranulocitose*, uma redução clinicamente significativa dos neutrófilos, tem sérias consequências ao tornar os indivíduos suscetíveis às infecções bacterianas e fúngicas.

Patogênese

A neutropenia pode ser causada por (1) granulopoiese inadequada ou ineficaz ou (2) aumento da destruição ou do sequestro de neutrófilos na periferia. Observa-se granulopoiese inadequada ou ineficaz nas seguintes condições:

- *Supressão de células-tronco hematopoiéticas*, como ocorre na anemia aplásica (Cap. 14) e em vários distúrbios infiltrativos medulares (tumores, doença granulomatosa etc.); nessas condições, a granulocitopenia é acompanhada por anemia e trombocitopenia.
- *Supressão de precursores comprometidos com a linhagem granulocítica* por exposição a certos medicamentos (ver adiante).
- Doenças associadas à *hematopoiese ineficaz*, como, p. ex., anemias megaloblásticas (Cap. 14) e síndromes mielodisplásicas, em que os precursores defeituosos morrem na medula.
- *Condições congênitas* raras (como síndrome de Kostmann) em que os defeitos hereditários em genes específicos prejudicam a diferenciação granulocítica.

A *destruição acelerada* ou o *sequestro de neutrófilos* ocorrem nas seguintes situações:

- Lesão imunomediada dos neutrófilos, que pode ser idiopática, associada a um distúrbio imunológico bem definido (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) ou causada pela exposição a medicamentos.
- Esplenomegalia, em que o aumento do baço leva a sequestro de neutrófilos e neutropenia discreta, por vezes associada a anemia e, frequentemente, trombocitopenia.
- *Utilização periférica aumentada*, que pode ocorrer nas infecções causadas por bactérias, fungos ou riquétsias.

A causa mais comum de agranulocitose é a *toxicidade por medicamentos*. Certos medicamentos, como, p. ex., agentes alquilantes e antimetabólicos, empregados no tratamento de câncer produzem agranulocitose de modo previsível e relacionado com a dose. Devido à supressão generalizada da medula óssea causada por esses medicamentos, a produção de hemácias e plaquetas também é afetada. A agranulocitose também pode ocorrer como uma reação idiossincrásica a uma grande variedade de agentes. Uma lista dos medicamentos envolvidos inclui aminopirina, cloranfenicol, sulfonamidas, clorpromazina, tiouracil e fenilbutazona. A neutropenia induzida por clorpromazina e fenotiazinas relacionadas resulta de efeito tóxico nos precursores granulocíticos da medula óssea. Em contraste, a agranulocitose após a administração de aminopirina, tiouracil e de certas sulfonamidas provavelmente acontece devido à destruição de neutrófilos maduros mediada por anticorpos através de mecanismos similares àqueles envolvidos em anemias imunoemolíticas induzidas por medicamentos (Cap. 14).

Em alguns pacientes com neutropenia idiopática adquirida, detectam-se autoanticorpos dirigidos contra antígenos específicos de neutrófilos. A neutropenia grave também pode ocorrer em associação com proliferações monoclonais de linfócitos granulares grandes (o que é chamado de *leucemia* LGL). O mecanismo dessa neutropenia não é claro; a supressão de progenitores granulocíticos por produtos da célula neoplásica (em geral, uma célula T citotóxica CD8+) é considerado o mais provável.

Morfologia

As alterações na **medula óssea** variam de acordo com a causa. Com a destruição excessiva de neutrófilos na periferia, a medula geralmente é hipercelular devido ao aumento compensatório nos precursores granulocíticos. A hipercelularidade também é regra nas neutropenias causadas pela granulopoiese ineficaz, como ocorre nas anemias megaloblásticas e nas síndromes mielodisplásicas. A agranulocitose causada por agentes que suprimem ou destroem os precursores granulocíticos é compreensivelmente associada à hipocelularidade medular.

As **infecções** são consequência comum da agranulocitose. As lesões necrosantes ulcerativas da gengiva, assoalho da boca, mucosa bucal, faringe ou presentes em qualquer outra parte da cavidade oral (angina agranulocítica) são muito características. Essas lesões são tipicamente profundas, desprovidas de revestimento mucoso e recobertas por membranas necróticas acinzentadas a verde-escuras, em que numerosas bactérias ou fungos podem ser isolados. Com menos frequência, podem ocorrer lesões ulcerativas similares na pele, vagina, ânus ou trato gastrointestinal. Infecções bacterianas ou fúngicas invasivas graves, consideradas de risco à vida, podem ocorrer nos pulmões, no trato urinário e nos rins. O paciente neutropênico apresenta particularmente alto risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas profundas causadas por *Candida* e *Aspergillus*. Com frequência, os sítios de infecção apresentam crescimento considerável de organismos com pouca resposta leucocitária. Nos casos mais dramáticos, as bactérias crescem em colônias (botriomicose) semelhantes àquelas observadas em placas contendo ágar.

Quadro Clínico

Os sintomas e sinais de neutropenia estão relacionados à infecção e incluem mal-estar, calafrios e febre, com frequência seguidos por notável fraqueza e fatigabilidade. Com a agranulocitose, as infecções são frequentemente dominantes e podem causar morte dentro de horas a dias.

As infecções graves são mais prevalentes quando a contagem de neutrófilos está abaixo de 500 por mm^3. Como as infecções são muitas vezes fulminantes, os antibióticos de amplo espectro devem ser rapidamente administrados sempre que os sinais ou sintomas surgirem. Em alguns casos, como, p. ex., após quimioterapia mielossupressora, a neutropenia é tratada com G-CSF, um fator de crescimento que estimula a produção de granulócitos a partir de precursores da medula óssea.

Proliferações Reativas de Leucócitos e Linfonodos

Leucocitose

Leucocitose refere-se ao aumento do número de leucócitos no sangue. Trata-se de uma reação comum a uma variedade de condições inflamatórias.

Patogênese

A contagem de leucócitos no sangue periférico é influenciada por vários fatores:

- Tamanho dos precursores mieloides e linfoides e quantidade dessas células armazenadas na medula óssea, timo, circulação e tecidos periféricos.
- Taxa de liberação de células armazenadas para a circulação.
- Proporção de células que são aderentes às paredes dos vasos sanguíneos em qualquer tempo (o *pool* marginal).
- Taxa de extravasamento das células do sangue para os tecidos.

Como discutido no Capítulo 3, a homeostasia dos leucócitos é mantida por citocinas, fatores de crescimento e moléculas de adesão através dos efeitos no comprometimento em direção a determinada linhagem celular, proliferação, diferenciação e extravasamento de leucócitos e seus progenitores. A Tabela 13-2 resume os principais mecanismos de leucocitose neutrofílica e suas causas, entre as quais a mais importante é a infecção. Na infecção aguda, há aumento rápido na saída de granulócitos maduros a partir de células progenitoras comprometidas armazenadas da medula óssea (*pool* medular), uma alteração que pode ser mediada através dos efeitos do fator de necrose tumoral (TNF) e da interleucina-1 (IL-1). Se a infecção ou o processo inflamatório forem prolongados, a IL-1, o TNF e os outros mediadores inflamatórios estimulam macrófagos, células do estroma da medula óssea e células T para produzir maiores quantidades de fatores de crescimento hematopoiético. Esses fatores aumentam a proliferação e a diferenciação de células progenitoras granulocíticas comprometidas e causam, ao longo de vários dias, aumento constante da produção de neutrófilos.

Tabela 13-2
Mecanismos e Causas de Leucocitose
Aumento da Produção na Medula
Infecção crônica ou inflamação (dependente dos fatores de crescimento)
Paraneoplásica (p. ex., linfoma de Hodgkin; dependente de fatores de crescimento)
Distúrbios mieloproliferativos (p. ex., leucemia mieloide crônica; dependente de fatores de crescimento)
Aumento da Liberação da Reserva Medular
Endotoxemia
Infecção
Hipóxia
Marginação Reduzida
Exercício
Catecolaminas
Diminuição do Extravasamento para os Tecidos
Glicocorticoides

Preferencialmente, alguns fatores de crescimento estimulam a produção de um único tipo de leucócito. Por exemplo, a IL-5 estimula principalmente a produção de eosinófilos, enquanto o G-CSF induz a neutrofilia. Esses fatores são produzidos de forma diferenciada em resposta a vários estímulos patogênicos e, como resultado, os cinco principais tipos de leucocitose (neutrofilia, eosinofilia, basofilia, monocitose e linfocitose) tendem a ser observados em diferentes condições clínicas (Tabela 13-3).

Tabela 13-3

Causas de Leucocitose

Tipo de Leucocitose	Causas
Leucocitose neutrofílica	Infecções bacterianas agudas, especialmente aquelas causadas por organismos piogênicos; inflamação estéril causada, por exemplo, por necrose do tecido (infarto do miocárdio, queimaduras)
Leucocitose eosinofílica (eosinofilia)	Distúrbios alérgicos, como asma, febre do feno, infestações parasitárias; reações medicamentosas; certas doenças malignas (p. ex., alguns linfomas de Hodgkin e não Hodgkin), distúrbios autoimunes (p. ex., pênfigo, dermatite herpetiforme) e algumas vasculites; doença ateroembólica (transitória)
Leucocitose basofílica (basofilia)	Rara, muitas vezes indicativa de uma doença mieloproliferativa (p. ex., leucemia mieloide crônica)
Monocitose	Infecções crônicas (p. ex., tuberculose), endocardite bacteriana, riquetsiose e malária; distúrbios autoimunes (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico); doenças inflamatórias intestinais (p. ex., colite ulcerativa)
Linfocitose	Acompanha a monocitose em muitos distúrbios associados à estimulação imunológica crônica (p. ex., tuberculose, brucelose); infecções virais (p. ex., hepatite A, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr); infecção por *Bordetella pertussis*

Na sepse ou nos distúrbios inflamatórios graves (como, p. ex., a doença de Kawasaki), a leucocitose é frequentemente acompanhada por alterações morfológicas nos neutrófilos, como *granulações tóxicas*, corpos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos (Fig. 13-2). Os *grânulos tóxicos*, que são mais grosseiros e mais escuros do que os grânulos neutrofílicos normais, representam grânulos azurofílicos (primários) anormais. Os *corpos de Döhle* são manchas de retículo endoplasmático dilatado que aparecem como "poças" citoplasmáticas de cor azul-celeste.

FIGURA 13-2 Alterações reativas em neutrófilos. Observam-se neutrófilos contendo grânulos azurofílicos grosseiros citoplasmáticos (granulações tóxicas) e manchas azuis citoplasmáticas de retículo endoplasmático dilatado (corpos de Döhle, *seta*) nesse esfregaço de sangue periférico preparado a partir de um paciente com sepse bacteriana.

Na maioria dos casos, não é difícil distinguir as leucocitoses reativas das neoplásicas, mas algumas dúvidas podem surgir nas duas condições. Infecções virais agudas, em especial nas crianças, podem causar o aparecimento de inúmeros linfócitos ativados que parecem células linfoides neoplásicas. Em outros momentos, particularmente nas infecções graves, muitos granulócitos imaturos aparecem no sangue, simulando leucemia mieloide (*reação leucemoide*). Estudos laboratoriais especializados (ver adiante) são úteis para se distinguirem as leucocitoses reativas das neoplásicas.

Linfadenite

Em sequência ao seu desenvolvimento inicial a partir de precursores dos órgãos linfoides centrais (também chamados de primários) – a medula óssea para as células B e o timo para células T –, os linfócitos circulam pelo sangue e, sob a influência de citocinas e quimiocinas específicas, alojam-se nos linfonodos, baço, amígdalas, adenoides e placas de Peyer, que constituem os tecidos linfóides periféricos (secundários). Com frequência, os linfonodos, o tecido linfoide mais amplamente distribuído e facilmente acessível, são examinados com propósitos diagnósticos. Trata-se de estruturas encapsuladas distintas que contêm zonas de células T e de células B bem organizadas, as quais contêm rico componente de fagócitos e células apresentadoras de antígenos (Fig. 6-8, Cap. 6).

A ativação de células imunológicas residentes conduz a mudanças morfológicas nos linfonodos. Em vários dias, a partir da estimulação antigênica, os folículos primários aumentam e são transformados em *centros germinativos* de coloração clara, estruturas altamente dinâmicas nas quais as células B adquirem a capacidade de produzir anticorpos de alta afinidade contra antígenos específicos. As zonas de células T paracorticais também podem sofrer hiperplasia. O grau e o padrão das alterações morfológicas dependem do estímulo indutor e da intensidade da resposta. Lesões e infecções leves induzem mudanças sutis, enquanto infecções mais significativas inevitavelmente produzem aumento do linfonodo e, algumas vezes, deixam cicatrização residual. Por esta razão, raramente os linfonodos em adultos são "normais" ou estão em "repouso" e, muitas vezes, torna-se necessário distinguir as alterações morfológicas secundárias a ocorrências passadas daquelas relacionadas à doença presente. Infecções e estímulos inflamatórios frequentemente induzem reações imunes regionais ou sistêmicas dentro dos linfonodos. Algumas, inclusive, produzem padrões morfológicos característicos que são descritos em outros capítulos. A maioria, contudo, causa padrões estereotipados de reação no linfonodo chamados de linfadenite inespecífica aguda e crônica.

Linfadenite Inespecífica Aguda

A linfadenite aguda na região cervical ocorre com maior frequência devido à drenagem microbiana a partir de infecções dos dentes ou tonsilas, enquanto, nas regiões axilares ou inguinais, em geral é causada por infecções nas extremidades do corpo. A linfadenite aguda também ocorre nos linfonodos mesentéricos que drenam a apendicite aguda. Infelizmente, outras infecções autolimitadas também podem causar adenite mesentérica aguda e induzir sintomas que mimetizam a apendicite aguda, um diagnóstico diferencial que aflige o cirurgião. As infecções virais sistêmicas (em especial, nas crianças) e a bacteremia frequentemente produzem linfadenopatia generalizada.

Morfologia

Os linfonodos são intumescidos, cinza-avermelhados e ingurgitados. Microscopicamente, há predominância de grandes centros germinativos reativos contendo numerosas figuras mitóticas. Com frequência, os macrófagos contêm resíduos particulados, derivados de bactérias mortas ou células necróticas. Quando organismos piogênicos são a causa, os centros dos folículos podem sofrer necrose; algumas vezes, o linfonodo inteiro é convertido em uma bolsa de pus. Em reações menos graves, neutrófilos dispersos formam infiltrados em volta dos folículos e se acumulam dentro dos seios linfoides. As células endoteliais que revestem os seios sofrem hiperplasia.

Gânglios linfáticos acometidos por linfadenite aguda são aumentados e dolorosos. Quando a formação do abscesso é extensa, os linfonodos se tornam flutuantes. A pele sobrejacente é avermelhada. Algumas vezes, infecções supurativas penetram pela cápsula do linfonodo e seguem para a pele, com a formação de seios de drenagem. A cura dessas lesões está associada à cicatrização.

Linfadenite Inespecífica Crônica

Os estímulos imunológicos crônicos produzem vários padrões distintos de reação nos linfonodos.

Morfologia

A **hiperplasia folicular** é provocada por estímulos que ativam as respostas imunes humorais. É definida pela presença de grandes centros germinativos alongados (folículos secundários), que são circundados por um colar de pequenas células B virgens em repouso (zona do manto) (Fig. 13-3). Em geral, os centros germinativos são polarizados em duas regiões distintas: (1) uma zona escura contendo células B do tipo blastos proliferativos (centroblastos) e (2) uma zona clara composta de células B com contornos nucleares irregulares ou clivados (centrócitos). Entre os centros germinativos de células B, encontra-se uma rede indistinta de células dendríticas foliculares e macrófagos apresentadores de antígenos (em geral, referidos como **macrófagos de corpo tingível**) contendo debris nucleares de células B, que sofrem apoptose se falharem na produção de um anticorpo com alta afinidade para o antígeno.

FIGURA 13-3 Hiperplasia folicular. **A**, Observação ao pequeno aumento evidenciando um folículo reativo e a zona do manto circunjacente. A zona do manto de coloração escura fica mais evidente na parte adjacente à área clara dos centros germinativos, na metade esquerda do folículo. **B**, A metade direita do folículo consiste da zona escura, observando-se várias figuras de mitose e numerosos macrófagos contendo células apoptóticas fagocitadas (corpos tingíveis).

As causas da hiperplasia folicular incluem artrite reumatoide, toxoplasmose e estádios mais precoces da infecção por HIV. Essa forma de hiperplasia é morfologicamente similar ao linfoma folicular (ver adiante). Os aspectos que favorecem hiperplasia reativa (não neoplásica) incluem (1) preservação da arquitetura do linfonodo,

incluindo as zonas interfoliculares de células T e os sinusoides; (2) nítida variação na forma e no tamanho dos folículos; e (3) presença frequente de figuras mitóticas, macrófagos fagocíticos e zonas claras e escuras distinguíveis, todos com tendência a estar ausentes nos folículos neoplásicos.

A **hiperplasia paracortical** é causada por estímulos que induzem respostas imunes mediadas por células T, como infecções virais agudas (p. ex., mononucleose infecciosa). Tipicamente, as regiões de células T contêm imunoblastos, células T ativadas com tamanhos três a quatro vezes maiores que os dos linfócitos em repouso, os quais apresentam núcleos arredondados, cromatina frouxa, vários nucléolos evidentes e quantidades moderadas de citoplasma claro. As zonas de células T expandidas invadem e, em reações particularmente exuberantes, apagam os folículos de células B. Nesses casos, os imunoblastos podem ser tão numerosos que estudos especiais são necessários para se excluir neoplasia linfoide. Além disso, frequentemente há hipertrofia de células dos sinusoides e do endotélio vascular, algumas vezes acompanhada de infiltração por macrófagos e eosinófilos.

A **histiocitose sinusal** (também chamada de *hiperplasia reticular*) refere-se ao aumento de número e tamanho das células que revestem os sinusoides linfáticos. Embora não específica, essa forma de hiperplasia pode ser particularmente evidente nos linfonodos que drenam os cânceres, como, por exemplo, o carcinoma de mama. As células endoteliais linfáticas do revestimento sinusoidal são nitidamente hipertrofiadas e há considerável aumento do número de macrófagos, o que resulta em expansão e distensão dos seios.

De forma característica, os nódulos linfáticos em reações crônicas são indolores, pois, ao longo do tempo, o alargamento nodal ocorre lentamente e a inflamação aguda com dano tecidual associado fica ausente. A linfadenite crônica é particularmente comum nos gânglios inguinais e axilares, que drenam áreas relativamente grandes do corpo e, com frequência, são estimulados por reações imunes a lesões triviais e infecções das extremidades.

Além disso, as reações imunológicas crônicas podem promover o aparecimento de coleções organizadas de células imunes em tecidos não linfoides. Essas coleções, às vezes, são chamadas de órgãos linfoides terciários. Observa-se um exemplo clássico na gastrite crônica causada por *Helicobacter pylori*, em que se veem agregados de linfócitos na mucosa simulando o aparecimento de placas de Peyer. Um fenômeno similar ocorre na artrite reumatoide, em que folículos de células B aparecem muitas vezes na sinóvia inflamada. É provável que a linfotoxina, citocina necessária à formação das placas de Peyer normais, esteja envolvida no surgimento dessas coleções de células linfoides induzidas por inflamação "extranodal".

Linfoistiocitose Hemofagocítica

A *Linfoistiocitose Hemofagocítica* (LHH) é uma condição reativa caracterizada por citopenias e sinais e sintomas de inflamação sistêmica relacionada à ativação de macrófagos. Por essa razão, às vezes também é chamada de *síndrome de ativação dos macrófagos*. Algumas formas são familiares e podem surgir no início da vida, mesmo em crianças, enquanto outras formas são esporádicas e podem afetar pessoas de qualquer idade.

Patogênese

A característica comum a todas as formas de LHH é a ativação sistêmica de macrófagos e células T citotóxicas CD8+. Os macrófagos ativados fagocitam progenitores das células sanguíneas na medula óssea e os elementos formados em tecidos periféricos, enquanto a mistura representada por mediadores liberados por macrófagos e linfócitos suprime a hematopoiese e produz sintomas de inflamação sistêmica. Esses efeitos levam a citopenias e a um quadro semelhante a choque, por vezes chamado de "tempestade de citocinas" ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Cap. 4).

Formas familiais de LHH estão associadas a várias mutações diferentes, as quais impactam a capacidade de as células T citotóxicas e as células NK formarem ou utilizarem adequadamente grânulos citotóxicos. A maneira como estes defeitos levam à LHH é desconhecida. Uma ideia com algum suporte experimental se baseia na premissa de que as células T citotóxicas mantêm as respostas imunológicas sob controle através da lise de células dendríticas portadoras de antígeno ou de macrófagos ativados; se esse mecanismo regulador falhar, ocorre a hiperativação do sistema imunológico e da síndrome clínica de LHH. A LHH descontrolada está associada a níveis extremamente elevados de mediadores inflamatórios, como, por exemplo, interferon-γ, TNFα, IL-6 e IL-12, bem como o receptor solúvel de IL-2. Alguns casos "esporádicos" em adultos também apresentam comprovadamente mutações em um mesmo grupo de genes, enquanto, em outros pacientes

de idade adulta, a causa é desconhecida. A causa mais comum de ativação da LHH é a infecção, em especial com o vírus Epstein-Barr (EBV).

Quadro Clínico

A maioria dos pacientes apresenta doença febril aguda associada a esplenomegalia e hepatomegalia. Em geral, a hemofagocitose é vista ao exame da medula óssea, que, contudo, não é suficiente nem necessário para que se estabeleça o diagnóstico. Tipicamente, estudos laboratoriais demonstram anemia, trombocitopenia e níveis extremamente elevados de ferritina e do receptor solúvel de IL-2 no plasma, ambos indicativos de inflamação grave, bem como testes de função hepática e níveis de triglicerídeos elevados, ambos relacionados com hepatite. Os estudos da coagulação podem mostrar evidência de coagulação intravascular disseminada. Se não for tratada, essa situação pode evoluir rapidamente para falência múltipla dos órgãos, choque e morte.

O tratamento inclui o emprego de medicamentos imunossupressores e quimioterapia leve. Os pacientes com mutações do tipo germinal (*germline*) que causam LHH ou que apresentam doença persistente/resistente são candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Sem tratamento, o prognóstico é sombrio, particularmente naqueles com formas familiares da doença, que, em geral, sobrevivem menos de dois meses. Com o tratamento imediato, com ou sem transplante de células-tronco hematopoiéticas posterior, cerca de metade dos pacientes sobrevive, embora muitos com sequelas significativas, como dano renal em adultos e retardo do crescimento e mental em crianças.

Proliferações Neoplásicas de Leucócitos

Clinicamente, as neoplasias malignas constituem os distúrbios mais importantes dos leucócitos. Essas doenças podem ser divididas em várias categorias amplas:

- As *neoplasias linfoides* incluem um grupo diversificado de tumores originados de células B, células T e células NK. Em muitos casos, o fenótipo da célula neoplásica é bastante semelhante àquele observado em uma etapa particular da diferenciação normal do linfócito, aspecto utilizado no diagnóstico e na classificação dessas doenças.
- As *neoplasias mieloides* originam-se a partir de progenitores hematopoiéticos. Três categorias de neoplasias mieloides são reconhecidas: *leucemias mieloides agudas*, em que as células progenitoras imaturas se acumulam na medula óssea; *síndromes mielodisplásicas*, que são associadas à hematopoiese ineficaz e resultam em citopenias no sangue periférico; e os *distúrbios mieloproliferativos crônicos*, em que a produção aumentada de um ou mais elementos mieloides em etapa terminal de diferenciação (p. ex., granulócitos) geralmente resulta em contagens elevadas no sangue periférico.
- As *histiocitoses* são lesões proliferativas incomuns de macrófagos e células dendríticas. Embora o termo "histiócito" (literalmente, "célula tecidual") seja morfologicamente arcaico, ainda é empregado com frequência. Um tipo especial de célula dendrítica imatura, a célula de Langerhans, dá origem a um grupo de distúrbios neoplásicos, referido como histiocitose de células de Langerhans.

Fatores Etiológicos e Patogenéticos na Neoplasia de Leucócitos: Visão Geral

Como veremos nas seções a seguir, os distúrbios neoplásicos dos leucócitos são extremamente variados. Antes de investigarmos essa complexidade, é importante levar em conta algumas observações de relevância geral relacionadas à etiologia e à patogênese.

Translocações Cromossômicas e Outras Mutações Adquiridas. **As anormalidades cromossômicas não randômicas, mais comumente as translocações, estão presentes na maioria das neoplasias leucocitárias**. Como discutido brevemente no Capítulo 7, muitos rearranjos específicos estão associados a neoplasias particulares, sugerindo papel decisivo em sua gênese.

- **Os genes mutados ou que tenham sofrido outras formas de alteração frequentemente dsempenham papel crucial no desenvolvimento, crescimento ou sobrevida da contraparte normal da célula maligna.** Em consequência, certas mutações estão fortemente associadas a tipos específicos de tumores, tanto que, em alguns casos, sua identificação é necessária no caso de certos diagnósticos. Em algumas situações, a mutação gênica produz uma proteína "dominante-negativa" que prejudica a função normal (perda de função); em outros casos, contudo, o resultado é aumento inadequado em alguma atividade normal (ganho de função).
  - **Com frequência, oncoproteínas decorrentes de aberrações genômicas bloqueiam a maturação celular normal, ativam as vias de sinalização pró-crescimento, ou "protegem" as células da morte celular por apoptose.** A Figura 13-4 destaca alguns dos eventos oncogênicos mais comuns ou mais bem caracterizados que atuam como "guia" na oncogênese em tipos particulares de neoplasias de leucócitos.

Mutações pró-crescimento (mutações em tirosina-quinases, translocação MYC)

Divisão celular aumentada
Mecanismo de Warburg

Autorrenovação aumentada

Apoptose diminuída

Mutações em fatores de transcrição que interferem na autorrenovação (translocação do gene *MLL*, gene de fusão PML-RARA

Mutações pró-sobrevida (translocação *BCL2*)

FIGURA 13-4 Patogênese das neoplasias de leucócitos. Vários tumores abrigam mutações com efeitos principalmente na maturação ou na capacidade de autorrenovação, direcionando para o crescimento ou impedindo a apoptose. São listados exemplos significativos de cada tipo de mutação, cujos detalhes são fornecidos na descrição dos diferentes tipos de tumores.

- Muitas oncoproteínas causam interrupção na diferenciação celular, frequentemente em uma etapa de rápida proliferação. A importância desse bloqueio na maturação é mais evidente nas leucemias agudas, em que mutações oncogênicas negativas dominantes envolvendo fatores de transcrição frequentemente estão presentes, interferindo nas etapas iniciais de diferenciação celular linfoide ou mieloide.
- Outras mutações nos genes reguladores transcricionais parecem capacitar as células tumorais à autorrenovação, conferindo a essas células propriedades de células-tronco. Muitas vezes, esse tipo de mutação colabora com mutações que produzem uma tirosina-quinase constitutivamente ativa; tirosina-quinases oncogênicas ativam o gene RAS e seus dois braços de sinalização positiva, as vias do PI3K/AKT e MAPK (Cap. 7), promovendo, desse modo, crescimento celular e metabolismo de Warburg.
- Finalmente, as mutações que inibem a apoptose são predominantes em certas doenças malignas hematológicas.

• **Com frequência, os proto-oncogenes são ativados em células linfoides por erros que ocorrem durante o rearranjo gênico do receptor de antígeno e a diversificação.** Entre as células linfoides, as mutações potencialmente oncogênicas ocorrem com maior frequência nas células B do centro germinativo durante o processo de diversificação da resposta imune (anticorpo). Após a estimulação antigênica, as células B entram nos centros germinativos e regulam a expressão de citosina-deaminase induzida por ativação da AID (*activation-induced deaminase*), uma enzima especializada modificadora do DNA, essencial para dois tipos de modificação gênica da imunoglobulina (Ig): *mudança de classe*, um evento de recombinação intragênica em que o segmento constante do gene da cadeia pesada de IgM é substituído por um segmento constante diferente (p. ex., IgG_3), levando a uma mudança de classe (isotipos) do anticorpo produzido; e *hipermutação somática*, que cria mutações pontuais nos genes das Igs, os quais, por sua vez, podem aumentar a afinidade do anticorpo em relação ao antígeno (Cap. 6). Certos proto-oncogenes, como o *MYC*, são ativados nos linfomas de células B tipo centro germinativo por translocações relacionadas ao *locus* transcricionalmente ativo da Ig. Notavelmente, a expressão de AID é suficiente para induzir translocações *MYC/Ig* em células B normais do centro germinativo, aparentemente por criar lesões no DNA que resultam em quebras cromossômicas. Outros proto-oncogenes, como o *BCL6*, um fator de transcrição que desempenha importante papel em muitas doenças malignas das células B, são frequentemente ativados nos linfomas de células B do tipo centro germinativo através de mutações pontuais que também parecem resultar de quebras "fora do alvo" no DNA induzidas pela

AID. Um tipo diferente de instabilidade genômica regulada é único nos precursores de células B e T, expressando uma recombinase V(D)J que corta o DNA em sítios específicos nos *loci* do receptor de imunoglobulina (Ig) e do receptor de células T, respectivamente. Esse processo é essencial à eficiente configuração dos genes receptores de antígeno, mas, algumas vezes, ocorrem falhas, resultando na junção de porções de outros genes aos elementos reguladores do gene que codifica o receptor de antígeno. Particularmente em tumores de células T precursoras, os proto-oncogenes são desregulados em decorrência de seu envolvimento em tais eventos de recombinação aberrante.

Fatores Genéticos Hereditários

Como discutido no Capítulo 7, indivíduos com doenças genéticas que promovem instabilidade genômica, como, por exemplo, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi e ataxia-telangiectasia, apresentam risco aumentado para desenvolvimento de leucemia aguda. Além disso, tanto a síndrome de Down (trissomia do 21) quanto a neurofibromatose tipo I estão associadas à incidência aumentada de leucemia infantil.

Viroses

Três vírus linfotrópicos — vírus da leucemia de células T humana -1 (HTLV-1), vírus Epstein-Barr (EBV) e herpesvírus do sarcoma de Kaposi/herpesvírus humano-8 (KSHV/HHV-8) — são conhecidos como agentes causadores de determinados linfomas. Os possíveis mecanismos de transformação por vírus são discutidos no Capítulo 7. O HTLV-1 está associado a leucemia/linfoma de células T do adulto. O EBV é encontrado em um subgrupo do linfoma de Burkitt, em 30% a 40% do linfoma de Hodgkin (LH), em muitos linfomas de células B observados em indivíduos com imunodeficiência de células T e em linfomas raros de células NK. Além de provocar sarcoma de Kaposi, o KSHV é o único vírus associado a um linfoma de célula B incomum que se manifesta como uma efusão maligna, frequentemente na cavidade pleural.

Inflamação Crônica

Vários agentes ambientais que causam estimulação imunológica crônica localizada predispõem à neoplasia linfoide, que, com frequência, surge dentro do tecido inflamado. Exemplos incluem associações entre infecção por *H. pylori* e linfomas gástricos de células-B (Cap. 17) e entre enteropatia relacionada ao glúten e linfomas de células T intestinais, e até mesmo os implantes mamários, que estão associados a um subtipo raro de linfoma de células T. Isso pode ser contrastado com a infecção pelo HIV, associada, por sua vez, ao risco aumentado de linfomas de células B, que, virtualmente, podem surgir em qualquer órgão. Numa fase inicial, a desregulação da célula T na infecção por HIV causa hiperplasia sistêmica das células B do centro germinativo, a qual está associada a uma incidência aumentada de linfomas de células B tipo centro germinativo. Na fase avançada da infecção (síndrome da imunodeficiência adquirida), a imunodeficiência grave da célula T eleva ainda mais o risco de desenvolvimento dos linfomas de célula B, particularmente aqueles associados ao EBV e ao KSHV/HHV-8. Essas doenças são discutidas em detalhes no Capítulo 6.

Fatores Iatrogênicos

De forma irônica, a radioterapia e certos tipos de quimioterapia empregados no tratamento do câncer aumentam o risco subsequente de neoplasias mieloides e linfoides. Essa associação decorre dos efeitos mutagênicos da radiação ionizante e dos quimioterápicos nas células progenitoras hematolinfoides.

Tabagismo

A incidência de leucemia mieloide aguda é 1,3 a 2 vezes maior nos fumantes, provavelmente por causa da exposição aos agentes carcinogênicos, como, por exemplo, o benzeno presente no tabaco do cigarro.

Neoplasias Linfoides

Definições e Classificações

Um aspecto confuso da classificação das neoplasias linfoides diz respeito ao emprego dos termos *leucemia linfocítica* e *linfoma*. Leucemia é usada no caso de neoplasias que apresentam amplo acometimento da medula

óssea e (em geral, mas não sempre) do sangue periférico. O termo *linfoma*, por sua vez, é usado no caso de proliferações que surgem como massas teciduais distintas. Originalmente, esses termos foram associados a entidades consideradas distintas, mas, com o tempo e a maior compreensão, os limites para essas definições se tornaram imprecisos. Ocasionalmente, muitas entidades denominadas "linfomas" têm manifestações leucêmicas, e a evolução para "leucemia" não é incomum durante a progressão de "linfomas" incuráveis. Por outro lado, tumores idênticos às "leucemias" algumas vezes têm origem como massas em partes moles não acompanhadas por doença na medula óssea. Portanto, quando aplicados às neoplasias particulares, os termos *leucemia* e *linfoma* refletem meramente a habitual distribuição tecidual de cada doença à apresentação.

No grande grupo de linfomas, o *linfoma de Hodgkin* é segregado de todas as outras formas, que constituem os *linfomas não Hodgkin* (LNHs). O linfoma de Hodgkin apresenta aspectos patológicos característicos e é tratado de modo único. Outro grupo especial de tumores de células B, que difere da maioria dos linfomas, são as *neoplasias de plasmócitos*. Essas neoplasias surgem com maior frequência na medula óssea e raramente comprometem os linfonodos ou o sangue periférico. Em conjunto, as várias neoplasias linfoides constituem um grupo complexo e clinicamente importante de cânceres, com aproximadamente 100 mil novos casos diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos.

Muitas vezes, a manifestação clínica das várias neoplasias linfoides é determinada pela distribuição anatômica da doença. Dois terços dos LNHs e, virtualmente, todos os linfomas de Hodgkin se apresentam como linfonodos aumentados não sensíveis (com frequência, > 2 cm). O terço restante dos LNHs se manifesta por meio de sintomas relacionados ao acometimento de sítios extranodais (p. ex., pele, estômago ou cérebro). Com frequência, as leucemias linfocíticas recebem maior atenção por causa dos sinais e sintomas relacionados à supressão da hematopoiese normal causada pelas células tumorais na medula óssea. Finalmente, a neoplasia de plasmócitos mais comum, o mieloma múltiplo, causa destruição óssea do esqueleto e, com frequência, manifesta-se com dor devido às fraturas patológicas. Outros sintomas relacionados a tumores linfoides são frequentemente causados por proteínas secretadas a partir das células tumorais ou das células imunológicas em resposta ao tumor. Os exemplos específicos incluem neoplasias de plasmócitos, em que a maior parte da patofisiologia está relacionada com a secreção de anticorpos completos ou fragmentos de Ig; o linfoma de Hodgkin, que, frequentemente, está associado com febre relacionada à liberação de citocinas por células inflamatórias em resposta às células tumorais; e os linfomas de células-T periféricas, tumores de células T funcionais, que, em geral, libertam uma quantidade de citocinas e quimiocinas inflamatórias.

Historicamente, poucas áreas da patologia provocaram tantas controvérsias quanto a classificação das neoplasias linfoides, mas, através do uso de ferramentas diagnósticas moleculares objetivas, chegou-se a um consenso. O atual esquema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Tabela 13-4) utiliza aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genotípicos e clínicos para classificar as neoplasias linfoides em cinco categorias gerais, separadas de acordo com a célula de origem:

Tabela 13-4

Classificação da Organização Mundial da Saúde de Neoplasias Linfoides

I. Neoplasias de Células B Precursoras
Leucemia linfoblástica aguda de células B/linfoma linfoblástico (LLA-B)
II. Neoplasias de Células B Periféricas
Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células
Leucemia Prolinfocítica de células B
Linfoma Linfoplasmocítico
Linfoma da zona marginal esplênica e nodal
Linfoma da zona marginal extranodal
Linfoma de células do manto
Linfoma Folicular
Linfoma da zona marginal
Tricoleucemia
Plasmocitoma/mieloma múltiplo
Linfoma difuso de grandes células B
Linfoma de Burkitt
III. Neoplasias Precursoras das Células-T
Leucemia linfoblástica aguda de células T/linfoma linfoblástico (LLA-T)
IV. Neoplasias das Células T e NK Periféricas
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica de células granulares grandes
Micose fungoide/Síndrome de Sézary
Linfoma de células T periféricas, sem outra especificação
Linfoma anaplásico de grandes células
Linfoma de células T angioimunoblástico
Linfoma de células T associado à enteropatia
Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile
Linfoma de células T[gama][delta] hepatoesplênico
Leucemia/linfoma de células T do adulto
Linfoma de células NK/T extranodal
Leucemia de células NK
V. Linfoma de Hodgkin
Subtipos clássicos Esclerose nodular Celularidade mista Rico em linfócitos Depleção linfocitária Predominância linfocitária

NK, Natural killer.

1. Neoplasias de células B precursoras (neoplasias de células B imaturas).
2. Neoplasias de células B periféricas (neoplasias de células B maduras).
3. Neoplasias de células T precursoras (neoplasias de células T imaturas).
4. Neoplasias de células T e de células NK periféricas (neoplasias de células T e células NK maduras).

5. Linfoma de Hodgkin (neoplasias de células de Reed-Sternberg e suas variantes).

Antes de discutir sobre as entidades específicas segundo a classificação da OMS, é preciso enfatizar alguns princípios relevantes às neoplasias.

- A neoplasia linfoide pode ser suspeitada a partir dos aspectos clínicos, mas o exame histológico dos linfonodos ou de outros tecidos envolvidos é necessário ao diagnóstico.
- **Na maioria das neoplasias linfoides, o rearranjo do gene receptor de antígeno precede a transformação; portanto, todas as células-filhas derivadas do progenitor maligno compartilham a mesma configuração e sequência gênica do receptor de antígeno e sintetizam proteínas do receptor de antígeno idênticas (tanto Igs quanto receptores de células T).** Em contraste, as respostas imunes normais compreendem populações policlonais de linfócitos que expressam muitos receptores antigênicos diferentes. Portanto, é possível usar a análise dos genes do receptor de antígeno e de seus produtos proteicos para distinguir as proliferações linfoides reativas (policlonais) das malignas (monoclonais). Além disso, cada rearranjo gênico do receptor de antígeno produz uma sequência de DNA única que constitui um marcador clonal altamente específico, o qual pode ser utilizado para detectar pequenos números de células linfoides malignas residuais após a terapia.
- **A maior parte das neoplasias linfoides se assemelha a alguma etapa reconhecível de diferenciação de células B ou T** (Fig. 13-5), um aspecto utilizado em sua classificação. A maioria (85% a 90%) das neoplasias linfoides deriva de células B, com as demais sendo tumores de células T; raramente são encontrados tumores de células NK. Os marcadores reconhecidos por anticorpos que são úteis na caracterização dos linfomas e das leucemias estão listados na Tabela 13-5.

Tabela 13-5

Alguns Antígenos de Células Imunes Detectados por Anticorpos Monoclonais

Designação dos Antígenos	Distribuição Celular Normal
Primariamente Associado à Célula T	
CD1	Timócitos e células de Langerhans
CD3	Timócitos, células T maduras
CD4	Células T auxiliares, subgrupo de timócitos
CD5	Células T e pequeno subgrupo de células B
CD8	Células T citotóxicas, subgrupo de timócitos e algumas células NK
Primariamente Associado à Célula B	
CD10	Células pré-B e células B do centro germinativo
CD19	Células pré-B e células B maduras, mas não plasmócitos
CD20	Células pré-B depois do CD19 e células B maduras, mas não plasmócitos
CD21	Receptor de EBV; células B maduras e células foliculares dendríticas
CD23	Células B maduras ativadas
CD79a	Células pré-B medulares e células B maduras
Primariamente Associado a Monócitos e Macrófagos	
CD11c	Granulócitos, monócitos e macrófagos; expresso também nas células da tricoleucemia
CD13	Monócitos e granulócitos maduros e imaturos
CD14	Monócitos
CD15	Granulócitos; células de Reed-Sternberg e suas variantes
CD33	Progenitores mieloides e monócitos
CD64	Células mieloides maduras
Primariamente Associado a Células NK	
CD16	Células NK e granulócitos
CD56	Células NK e subgrupo de células T
Primariamente Associado a Células-tronco e Células Progenitoras	
CD34	Células-tronco hematopoiéticas pluripotentes e células progenitoras de muitas linhagens
Marcadores de Ativação	
CD30	Células ativadas B, T e monócitos; células de Reed-Sternberg e suas variantes
Presente em Todos os Leucócitos	
CD45	Todos os leucócitos; também conhecido por antígeno leucocitário comum

CD, *Cluster designation*; **EBV**, vírus Epstein-Barr; **NK**, *natural killer*

FIGURA 13-5 Origem das neoplasias linfoides. São mostradas as etapas de diferenciação B e T, a partir das quais têm origem os tumores linfoides específicos. **CLP**, Precursor linfoide comum; **BLB**, linfoblasto pré-B; **DN**, CD4/CD8 célula pró-T duplo negativa; **DP**, célula pré-T CD4/CD8 duplo-positiva, **GC**, célula B do centro germinativo; **MC**, célula B do manto; **MZ**, célula B da zona marginal; **NBC**, célula B virgem; **PTC**, célula T periférica.

- **Com frequência, as neoplasias linfoides estão associadas a alterações imunológicas.** Tanto a perda de imunidade protetora (suscetibilidade à infecção) quanto a quebra da tolerância imunológica (autoimunidade) podem ser observadas, algumas vezes no mesmo paciente. Em uma condição mais irônica, indivíduos com imunodeficiência hereditária ou adquirida apresentam alto risco de desenvolver certas neoplasias linfoides, especialmente aquelas causadas por vírus oncogênicos (p. ex., EBV).
- **Células neoplásicas T e B tendem a recapitular o comportamento das células normais**. Como os linfócitos normais, as células neoplásicas B e T se alojam em certos sítios teciduais, conduzindo a padrões característicos de comprometimento. Por exemplo, os linfomas foliculares residem em centros germinativos nos linfonodos, enquanto os linfomas cutâneos de células T se alojam na pele. Como ocorre nas células normais, moléculas de adesão e receptores de quimiocinas específicos governam o *homing* das células linfoides neoplásicas. Números variáveis de células linfoides neoplásicas B e T também recirculam através dos vasos linfáticos e do sangue periférico para sítios distantes; como resultado, grande parte dos tumores linfoides é amplamente disseminada ao diagnóstico. Exceções notáveis a essa regra incluem os linfomas de Hodgkin, que, algumas vezes, são restritos a um grupo de linfonodos, e os linfomas de células B da zona marginal, frequentemente restritos aos sítios de inflamação crônica.
- **O linfoma de Hodgkin se dissemina de forma ordenada, enquanto a maioria das formas de LNH se dissemina amplamente no curso inicial da doença, em padrão menos predizível.** Portanto, embora, em geral, o estadiamento do linfoma forneça informação prognóstica útil, é de extrema utilidade na condução da

terapia empregada no tratamento do linfoma de Hodgkin.

Agora, vamos retornar às entidades específicas da classificação segundo a OMS. Começaremos com as neoplasias de células linfoides imaturas e, em seguida, discutiremos os linfomas não Hodgkin mais comuns e as neoplasias de plasmócitos, seguidos de uma seleção de neoplasias linfoides mais raras que, patogenicamente, são mais informativas ou de particular importância clínica. Algumas das características moleculares e clínicas proeminentes dessas neoplasias estão resumidas na Tabela 13-6. Ao final, discutiremos os linfomas de Hodgkin.

Tabela 13-6

Resumo dos Principais Tipos de Leucemia Linfoide e Linfoma não Hodgkin

Diagnóstico	Célula de Origem	Genótipo	Aspectos Clínicos de Maior Evidência
Neoplasias Imaturas de Células B e T			
Linfoma/Leucemia linfoblástica aguda de células-B[*]	Precursor de células B da medula óssea	Diversas translocações cromossômicas; t(12;21) envolvendo *RUNX1* e *ETV6* presentes em 25%	Predominantemente em crianças; sintomas relacionados à substituição medular e à pancitopenia; agressivo
Linfoma/Leucemia linfoblástica aguda de células T	Célula T precursora (em geral, de origem tímica)	Diversas translocações cromossômicas, mutações *NOTCH1* (50%-70%)	Predominantemente em adolescentes masculinos; massas tímicas e envolvimento de medula óssea variável; agressivo
Neoplasias de Células B Maduras			
Linfoma de Burkitt[*]	Célula B do centro germinativo	Translocações envolvendo *MYC* e *loci* Ig, geralmente t(8;14); subgrupo associado ao EBV	Adolescentes ou jovens adultos com massas extranodais; raramente apresenta-se como "leucemia"; agressivo
Linfoma difuso de grandes células B[†]	Célula B do centro germinativo ou pós-centro germinativo	Rearranjos cromossômicos variados, geralmente de *BCL6* (30%), *BCL2* (10%) ou *MYC* (5%)	Todas as faixas etárias, porém mais comum em adultos mais velhos; em geral, apresenta-se como massa de crescimento rápido; agressivo
Linfoma da zona marginal extranodal	Célula B de memória	t(11;18), t(1;14) e t(14;18), criando os genes de fusão *MALT1-IAP2*, *BCL10-IgH* e *MALT1-IgH*, respectivamente	Aparece em locais extranodais em adultos com doenças inflamatórias crônicas; pode permanecer localizado; indolente
Linfoma folicular[†]	Célula B do centro germinativo	t(14;18), criando o gene de fusão *BCL2-IgH*	Adultos em idade avançada, em geral com linfadenopatia generalizada e comprometimento medular; indolente
Tricoleucemia	Célula B de memória	Mutações ativadoras do *BRAF*	Homens em idade avançada com pancitopenia e esplenomegalia; indolente
Linfoma de células do manto	Célula B virgem	t(11;14) criando o gene de fusão *Ciclina D1-IgH*	Homens em idade avançada com doença disseminada; moderadamente agressivo
Mieloma múltiplo/Plasmocitoma solitário[†]	Plasmócito pós-centro germinativo com *homing* na medula óssea	Rearranjos variados envolvendo *IgH*, deleções 13q	Mieloma: adultos em idade avançada com lesões ósseas líticas, fraturas patológicas, hipercalcemia e insuficiência renal; moderadamente agressivo Plasmocitoma: massas isoladas de plasmócitos em partes moles e ossos
Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células	Célula B virgem ou célula B de memória	Trissomia 12, deleções do 11q, 13q e 17p	Adultos em idade avançada com evidências de doença da medula óssea, gânglio linfático, baço e fígado; hemólise autoimune e trombocitopenia em uma minoria; indolente
Neoplasias de Células T Maduras ou de Células NK			
Linfoma/leucemia de células T do adulto	Células T auxiliares	Provírus HTLV-1 presente em células tumorais	Adultos com lesões cutâneas, comprometimento medular e hipercalcemia; ocorre principalmente no Japão, África Ocidental e Caribe; agressivo
Linfoma de células T periféricas, sem outra especificação	Célula T auxiliar ou citotóxica	Nenhuma anormalidade cromossômica específica	Principalmente em adultos de idade avançada; em geral, apresenta-se com linfadenopatia; agressivo
Linfoma de grandes células anaplásico	Célula T citotóxica	Rearranjo do gene *ALK* (do original *anaplastic large cell lymphoma kinase*) em um subgrupo	Crianças e adultos jovens, geralmente com doença em gânglios linfáticos e partes moles; agressivo
Linfoma de células T/NK extranodal	Célula NK (geralmente) ou célula T citotóxica (raramente)	Associado ao EBV; sem anormalidade cromossômica específica	Adultos com massas extranodais destrutivas; mais comumente nasossinusal; agressivo
Micose fungoide/Síndrome de Sézary	Célula T auxiliar	Sem anormalidade cromossômica específica	Pacientes adultos com máculas, placas, nódulos cutâneos ou eritema generalizado; indolente
Leucemia linfocítica de células granulares grandes	Dois tipos: células T citotóxicas e células NK	Mutações pontuais em *STAT3*	Pacientes adultos com esplenomegalia, neutropenia e anemia, acompanhada de doença autoimune em alguns casos

EBV, vírus Epstein-Barr; **HIV**, vírus da imunodeficiência humana; **Ig**, imunoglobulina; **NK**, natural killer.

[*]Tumores mais comuns em crianças

[†]Tumores mais comuns em adultos.

Neoplasias de Células B e T Precursoras

Linfoma/Leucemia Linfoblástica Aguda

Leucemias linfoblásticas agudas/linfomas linfoblásticos são neoplasias compostas de células B (pré-B) ou T (pré-T) imaturas, as quais são chamadas de *linfoblastos*. Cerca de 85% são LLAs-B, que, tipicamente, se manifestam como "leucemias" agudas da infância. As LLAs-T, menos comuns, tendem a se apresentar em adolescentes do sexo masculino como "linfomas" tímicos. Há, contudo, considerável sobreposição no comportamento clínico da LLA-B e da LLA-T; por exemplo, em geral, a LLA-B não se apresenta como uma massa na pele ou no osso, e muitas LLAs-T se apresentam com – ou evoluem para – um quadro de leucemia. Por causa das similaridades morfológicas e clínicas, as várias formas de LLA serão consideradas em conjunto.

LLA é o câncer mais comum em crianças. Nos Estados Unidos, aproximadamente 2.500 novos casos são diagnosticados a cada ano, a maioria ocorrendo em indivíduos com idade inferior a 15 anos. A LLA é quase três vezes tão comum em brancos quanto em negros e um pouco mais frequente em meninos do que em meninas. Os hispânicos apresentam a maior incidência de qualquer grupo étnico. A incidência máxima da LLA-B ocorre aproximadamente aos 3 anos, talvez porque o número normal de células pré-B na medula óssea (a célula de origem) seja muito maior no início da vida. De modo similar, a incidência máxima dea LLA-T é na adolescência, quando o timo alcança tamanho máximo. As LLA-B e -T também ocorrem com menor frequência nos adultos de todas as idades.

Patogênese

Muitas das aberrações cromossômicas vistas na LLA desregulam a expressão e a função dos fatores de transcrição que são necessários ao desenvolvimento normal das células B e T. Acima de 70% das LLAs-T apresentam mutações com ganho de função no NOTCH1, um gene essencial ao desenvolvimento das células T. Por outro lado, uma elevada fração de LLAs-B apresenta mutações com perda de função de genes requeridos ao desenvovimento das células B, como PAX5, E2A e EBF, ou uma t(12;21) equilibrada envolvendo os genes ETV6 e RUNX1, dois genes necessários em precursores hematopoiéticos na fase inicial do desenvolvimento. Todas essas variadas mutações interferem na diferenciação dos precursores linfoides, promovendo uma parada da maturação, e ao fazê-lo, induzem o aumento da autorrenovação, um fenótipo como o das célula-tronco. Aspectos semelhantes são relevantes para a gênese da LMA (leucemia mieloide aguda, discutida mais adiante).

De acordo com sua origem nas múltiplas etapas do câncer (Cap. 7), mutações isoladas não são suficientes para produzir LLA. A identificação dessas mutações complementares é incompleta, porém aberrações que direcionam ao crescimento celular, como as mutações que aumentam a atividade da tirosina-quinase e da sinalização de *RAS*, estão normalmente presentes. Dados emergentes do sequenciamento detalhado de todos os genomas estão preenchendo rapidamente as lacunas remanescentes. Avaliações iniciais sugerem que menos de dez mutações são suficientes para produzir LLA; assim, em comparação com os tumores sólidos, a LLA é um tumor geneticamente simples.

Cerca de 90% das LLAs apresentam alterações cromossômicas estruturais ou numéricas. A mais comum é a hiperploidia (> 50 cromossomos), mas também se observam hipoploidia e uma variedade de translocações cromossômicas equilibradas. Mudanças no número de cromossomos são de significado patogênico incerto, mas são importantes porque, muitas vezes, correlacionam-se com o imunofenotipo e, às vezes, com o prognóstico. Por exemplo, hiperdiploidia e hipodiploidia estão presentes apenas na LLA-B. Além disso, as LLAs-B e -T estão associadas a condições que envolvem translocações completamente diferentes, indicando que, patogeneticamente, são distintas.

Morfologia

Nas apresentações leucêmicas, a **medula é hipercelular e densamente preenchida por linfoblastos**, que substituem os elementos normais da medula. As massas tímicas mediastinais ocorrem em 50% a 70% dos casos de LLAs-T, também mais propensos à associação com linfadenopatia e esplenomegalia. Tanto na LLA-B quanto na -T, as células tumorais apresentam escasso citoplasma basofílico e núcleos pouco maiores do que os dos pequenos linfócitos (Fig. 13-6A). A cromatina nuclear é delicada e finamente pontilhada, enquanto os nucléolos, em geral, são pequenos e frequentemente delimitados por uma borda de cromatina condensada. Em muitos casos, a membrana nuclear é profundamente subdividida, configurando um aspecto convoluto. Consoante ao

comportamento clínico agressivo, o índice mitótico é elevado. Como ocorre em outros tumores linfoides de crescimento rápido, macrófagos ingerindo células tumorais apoptóticas podem apresentar aspecto em "céu estrelado" (evidenciado na Fig. 13-15).

FIGURA 13-6 **A**, Leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico. Linfoblastos com cromatina nuclear condensada, pequenos nucléolos e escasso citoplasma agranular. **B** e **C** Representam o fenótipo da LLA observada em **A**, analisada por citometria de fluxo. **B**, Observe que os linfoblastos representados pelos pontos vermelhos expressam *terminal deoxynucleotidyl-transferase* (TdT) e o marcador de célula B CD22. C, As mesmas células são positivas para dois outros marcadores, CD10 e CD19, geralmente expressos em linfoblastos pré-B. Com esses achados, essa é uma LLA-B. (**A** Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia da University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas; **B** e **C.** Cortesia do Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Ore.)

Por causa das diferentes respostas frente à quimioterapia, a LLA deve ser diferenciada da leucemia mieloide aguda (LMA), uma neoplasia de células mieloides imaturas que pode causar sinais e sintomas idênticos. **Em comparação com os mieloblastos, os linfoblastos apresentam uma cromatina mais condensada, nucléolos menos evidentes e menos citoplasma, habitualmente sem grânulos**. No entanto, essas

distinções morfológicas não são absolutas e o diagnóstico definitivo se baseia na utlização de anticorpos específicos para antígenos de células B e células T (Fig. 13-6B e C). Colorações histoquímicas também se revelam úteis, sendo os linfoblastos mieloperoxidase-negativos (o inverso do que se observa nos mieloblastos), e frequentemente contêm material citoplasmático positivo para o ácido periódico de Schiff.

Imunofenótipo

A imunomarcação para terminal desoxinucleotidil-transferase (TdT), uma polimerase de DNA específica expressa apenas em linfoblastos pré-T e pré-B, é positiva em mais de 95% dos casos (Fig. 13-6B). As LLAs-B e -T são distinguidas por meio de colorações para marcadores específicos de células B e T (ver adiante).

Nas LLAs-B, o desenvolvimento da célula pré-B pode ser interrompido em várias etapas. Em geral, os linfoblastos expressam o CD19, marcador de célula B, e o fator de transcrição PAX5, assim como o CD10. Em LLAs-B muito imaturas, o CD10 é negativo. De modo alternativo, as LLAs de células "pré-B tardias" mais maduras expressam CD10, CD19, CD20 e a cadeia pesada da IgM citoplasmática (cadeia μ).

De forma análoga, nas LLAs-T, o desenvolvimento da célula pré-T pode ser interrompido em várias etapas. Na maioria dos casos, as células são positivas para CD1, CD2, CD5 e CD7. Em geral, os tumores mais imaturos são negativos para CD3, CD4 e CD8 de superfície, enquanto os tumores de células pré-T "tardias" são positivos para esses marcadores.

Quadro Clínico

Deve-se enfatizar que, embora a LLA e a LMA sejam genética e imunofenotipicamente distintas, são clinicamente muito similares. Em ambas, o acúmulo de blastos neoplásicos na medula óssea suprime a hematopoiese normal pela aglomeração física, a competição pelos fatores de crescimento e outros mecanismos pouco compreendidos. Os aspectos comuns e aqueles mais característicos da LLA são os seguintes:

- *Início repentino e tempestuoso* dentro de dias a poucas semanas dos primeiros sintomas.
- *Sintomas relacionados à depressão funcional da medula*, incluindo fadiga decorrente de anemia; febre, refletindo infecções secundárias à neutropenia; e hemorragia decorrente de trombocitopenia.
- *Efeitos de massa causados pela infiltração neoplásica* (que são comuns na LLA), incluindo dor óssea resultante de expansão da medula e infiltração do subperiósteo; linfadenopatia generalizada, esplenomegalia e hepatomegalia; aumento do volume testicular; e, na LLA-T, complicações relacionadas à compressão de grandes vasos e das vias respiratórias no mediastino.
- *Manifestações do sistema nervoso central*, como cefaleia, vômito e paralisia dos nervos, resultantes da disseminação neoplásica meníngea, são mais comuns na LLA.

Prognóstico

A LLA pediátrica é uma das condições de maior sucesso na oncologia. Com a quimioterapia agressiva, cerca de 95% das crianças com LLA obtêm remissão completa e 75% a 85% delas são curadas. Entretanto, apesar desses feitos, a LLA permanece como a principal causa das mortes por câncer em crianças, e apenas 35% a 40% dos adultos são curados. Vários fatores são consistentemente associados a pior prognóstico: (1) idade inferior a 2 anos, principalmente por causa da forte associação entre LLA infantil com translocações envolvendo o gene MLL; (2) apresentação na adolescência ou na idade adulta; e (3) contagem de blastos no sangue periférico superior a 100.000, o que provavelmente reflete carga tumoral elevada. Marcadores prognósticos favoráveis incluem (1) idade entre 2 e 10 anos, (2) baixa contagem de leucócitos, (3) hiperdiploidia, (4) trissomia dos cromossomos 4, 7 e 10, e (5) a presença da t(12; 21). Notavelmente, a detecção molecular de doença residual após a terapia é preditiva de pior resultado tanto em LLA-B quanto em -T e está sendo usada para orientar novos ensaios clínicos.

Embora a maior parte das aberrações cromossômicas na LLA altere a função dos fatores de transcrição, por outro lado, a t(9;22) cria um gene de fusão que codifica uma tirosina-quinase BCR-ABL constitutivamente ativa (descrita, em maior detalhes, na leucemia mieloide crônica). Na LLA-B, a proteína BCR-ABL costuma apresentar tamanho de 190 kDa e tem maior atividade de tirosina-quinase do que a forma de BCR-ABL encontrada na leucemia mieloide crônica, em que a proteína BCR-ABL de 210 kDa é habitualmente observada. O tratamento da LLA t(9; 22)-positiva com inibidores da quinase BCR-ABL, em combinação com a quimioterapia convencional, é altamente eficaz e tem melhorado, de forma significativa, o resultado para esse subtipo molecular de LLA-B em crianças. As perspectivas no caso de adultos com LLA permanecem mais cautelosas, em parte por causa das

diferenças na patogênese molecular da LLA em adultos e crianças, mas também porque adultos mais idosos não conseguem tolerar os protocolos de quimioterapia muito intensos que se mostram curativos em crianças.

Neoplasias de Células B Periféricas

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma linfocítico de Pequenas Células

A leucemia linfocítica crônica (LLC) e o linfoma linfocítico de pequenas células (LLP) diferem apenas no grau de linfocitose do sangue periférico. A maior parte dos pacientes apresenta linfocitose suficiente para preencher o requisito diagnóstico de LLC (contagem absoluta de leucócitos > 5.000 por mm^3). **No Ocidente, a LLC é a leucemia mais comum em adultos**. Nos Estados Unidos, há aproximadamente 15 mil novos casos de LLC a cada ano. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos e há predomínio entre os indivíduos do sexo masculino numa proporção de 2:1. Em contraste, o LLP representa apenas 4% dos LNHs. A LLC/LLP é bem menos comum no Japão e em outros países asiáticos que no Ocidente.

Patogênese

Ao contrário da maioria das outras malignidades linfoides, as translocações cromossômicas são raras em LLC/LLP. **Os achados mais comuns são deleções do 13q14.3, 11q e 17p e trissomia do 12q**. A caracterização molecular da região deletada no cromossomo 13 envolve dois microRNAs, miR-15a e miR-16-1, como possíveis genes supressores de tumor. O sequenciamento do DNA tem revelado que os genes das Igs em algumas LLC/LLP apresentam hipermutação somática, enquanto outros não, sugerindo que a célula de origem pode ser tanto uma célula B de memória pós-centro germinativo quanto uma célula B virgem. Por motivos não evidentes, os tumores com segmentos de Igs que não sofreram mutação (aqueles supostamente originados de células B virgens) seguem um curso mais agressivo. O sequenciamento detalhado de genomas de LLC também revelou mutações com ganho de função, envolvendo o receptor NOTCH1 em 10% a 18% dos tumores, bem como mutações frequentes nos genes que regulam o *splicing*[1] do RNA.

O crescimento das células LLC/LLP é, em grande parte, confinado a centros de proliferação, nos quais as células tumorais recebem sinalizações críticas do microambiente. Parece que as células estromais dos centros de proliferação expressam uma variedade de fatores que estimulam a atividade do fator de transcrição NF-κB, o qual, por sua vez, promove o crescimento e a sobrevivência celular. Além disso, modelos experimentais de LLC sugerem que as células tumorais dependem dos sinais gerados pelo receptor de células B (imunoglobulina ligada à membrana) para crescimento e sobrevivência. Esses sinais são transduzidos por meio de uma cascata de quinases, as quais incluem a tirosina-quinase de Bruton (BTK), que se mostra defeituosa em pacientes com agamaglobulinemia congênita ligada ao X (Cap. 6). De relevância, agora os inibidores de BTK que estão sendo testados em ensaios clínicos têm produzido respostas consistentes em uma alta proporção de pacientes com LLC, indicando que as células da LLC humana também dependem desta via de sinalização.

Morfologia

Os linfonodos são difusamente substituídos por infiltrado difuso de linfócitos predominantemente pequenos, com 6 a 12 μm em diâmetro, de núcleos redondos a ligeiramente irregulares e citoplasma escasso (Fig. 13-7). Em conjunto com essas células, está presente um número variável de linfócitos grandes e ativados, os quais, com frequência, configuram agregados frouxos, denominados de **centros de proliferação**, contendo células mitoticamente ativas. Quando presentes, os **centros de proliferação são patognomônicos para LLC/LLP**. O sangue contém um número elevado de pequenos linfócitos redondos com pouco citoplasma (Fig. 13-8). Em geral, algumas dessas células se rompem no processo de preparação dos esfregaços, produzindo as então denominadas **células-borrão**. Com frequência, a medula óssea é acometida por infiltrados intersticiais ou agregados de células tumorais. Os infiltrados também são sempre virtualmente observados na polpa branca e na polpa vermelha esplênica, bem como nos tratos portais hepáticos (Fig. 13-9)

A B

FIGURA 13-7 Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (gânglio linfático). **A,** O pequeno aumento evidencia o apagamento difuso da arquitetura nodal. **B,** No maior aumento, a maioria das células tumorais são pequenos linfócitos redondos. Um pró-linfócito, a célula maior com núcleo de localização central, também está presente no campo (*seta*). (**A**, Cortesia do Dr. José Hernandez, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

FIGURA 13-8 Leucemia linfocítica crônica. Esse esfregaço de sangue periférico mostra-se inundado por pequenos linfócitos com cromatina condensada e escasso citoplasma. Um achado característico é a presença de células tumorais rompidas (células-borrão), com a visualização de duas delas nesse esfregaço. Uma anemia imunoemolítica (Cap. 14) coexistente explica a presença de esferócitos (hemácias redondas e hipercromáticas). Uma hemácia nucleada está presente no canto inferior esquerdo do campo. Nesse cenário, hemácias nucleadas circulantes podem ter sido a causa da liberação prematura de progenitores em virtude de anemia grave, infiltração medular pelo tumor (leucoeritroblastose) – ou ambos.

FIGURA 13-9 Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células comprometendo o fígado. Observação em pequeno aumento do infiltrado linfocítico periportal típico. (Cortesia do Dr. Mark Fleming, Departamento de Patologia, Children's Hospital, Boston, Mass.)

Imunofenótipo

A LLC/LLP tem um imunofenótipo distinto. As células tumorais expressam os marcadores pan B CD19 e CD20, assim como CD23 e CD5, sendo o último um marcador encontrado em uma pequena subpopulação de células B normais. O baixo nível de expressão de Ig de superfície (em geral, IgM ou IgM e IgD) também é característico.

Quadro Clínico

Com frequência, os pacientes se apresentam assintomáticos ao diagnóstico. Quando os sintomas aparecem, são inespecíficos e incluem fácil fatigabilidade, perda de peso e anorexia. Linfadenopatia e hepatoesplenomegalia generalizadas estão presentes em 50% a 60% dos pacientes sintomáticos. A contagem de leucócitos é altamente variável; a leucopenia pode ser detectada em indivíduos com LLP e acometimento da medula, enquanto, algumas vezes, as contagens excessivas de 200.000/mm^3 são observadas em pacientes com LLC com abundante carga tumoral. Um pequeno pico monoclonal de Ig está presente no sangue de alguns pacientes. No outro extremo do espectro, estão os pacientes assintomáticos que possuem células B monoclonais no sangue periférico em números muito baixos para o diagnóstico de LLC. Com frequência, essas células B anormais apresentam algumas das mesmas aberrações cromossômicas observadas na LLC, como, por exemplo, as deleções 13q e trissomia do 12, porém, por ano, apenas cerca de 1% desses pacientes progride para LLC sintomática, provavelmente por causa da aquisição de lesões genéticas adicionais que ainda precisam ser identificadas.

A LLC/LLP interfere na função imunológica normal através de mecanismos ainda não esclarecidos. Hipogamaglobulinemia é comum e contribui para a suscetibilidade aumentada às infecções, em especial aquelas causadas por bactérias. De modo oposto, 10% a 15% dos pacientes desenvolvem anemia hemolítica ou trombocitopenia devido a autoanticorpos produzidos por células B não neoplásicas.

O curso e o prognóstico são extremamente variáveis e dependem primariamente do estádio clínico. Em geral, a média de sobrevida é de 4 a 6 anos, podendo chegar a mais de 10 anos nos indivíduos com cargas tumorais mínimas ao diagnóstico. Outras variáveis que se correlacionam a uma pior evolução incluem (1) presença de deleções do 11q e 17p, (2) perda de hipermutação somática e (3) expressão de ZAP-70, uma proteína que aumenta os sinais produzidos pelo receptor de Ig, e (4) presença de mutações do NOTCH1. Em geral, os

pacientes sintomáticos são tratados com quimioterapia branda e imunoterapia com anticorpos contra as proteínas encontradas na superfície de células CLL/LLP, particularmente CD20. O transplante de células-tronco hematopoiéticas está sendo oferecido a pessoas relativamente jovens. A nova terapia mais promissora é aquela que contém inibidores de BTK, anteriormente descritos.

Um fator adicional na sobrevida do paciente é a tendência de a LLC/LLP se transformar em tumores mais agressivos. Mais comumente, essa transformação assume a forma do linfoma difuso de grandes células B, sendo denominada síndrome de Richter (cerca de 5% a 10% dos pacientes). Muitas vezes, a transformação para o linfoma difuso de grandes células B é anunciada pelo rápido desenvolvimento de massa tumoral no linfonodo ou no baço. É provável que essas transformações tenham origem na aquisição de mutações adicionais ainda desconhecidas, que acentuam o crescimento tumoral. A transformação em grandes células representa um evento ameaçador à vida, com a maioria dos pacientes sobrevivendo menos de 1 ano.

Linfoma Folicular

Nos Estados Unidos, o linfoma folicular é a forma mais comum de LNH indolente, acometendo cerca de 15 mil a 20 mil indivíduos ao ano. Em geral, apresenta-se na meia-idade e atinge igualmente homens e mulheres. É menos comum na Europa e raro nas populações asiáticas.

Patogênese

O tumor, de modo previsível, tem origem nas células B do centro germinativo e é fortemente associado às translocações cromossômicas que envolvem o *BCL2*. Sua marca registrada é uma translocação (14;18) que justapõe o *locus* IGH no cromossomo 14 e o *locus BCL2* no cromossomo 18. A t(14, 18) é observada em até 90% dos linfomas foliculares, e leva à superexpressão da proteína BCL2 (Fig. 13-12.). O *BCL2* antagoniza a apoptose (Cap. 7) e promove a sobrevivência de células do linfoma folicular. Nitidamente, enquanto os centros germinativos normais contêm numerosas células B que sofrem apoptose, o linfoma folicular é caracteristicamente desprovido de células apoptóticas. O minucioso sequenciamento de genomas do linfoma folicular também identificou mutações no gene *MLL2* em cerca de 90% dos casos. O *MLL2* codifica uma histona metiltransferase que regula a expressão gênica, o que sugere que alterações epigenéticas desempenhem importante papel nessa neoplasia; no entanto, o significado funcional de mutações *MLL2* ainda não foi definido.

Particularmente no início da doença, as células do linfoma folicular em crescimento nos linfonodos são encontradas dentro de uma rede de células dendríticas foliculares reativas em meio a macrófagos e células T. Estudos do perfil de expressão apontaram que as diferenças nos genes expressos por essas células reativas são preditivas da evolução, o que significa que, de alguma forma, a resposta das células do linfoma folicular à terapia é influenciada pelo microambiente circundante.

Morfologia

Na maioria dos casos, em pequeno aumento, observa-se um padrão de crescimento predominantemente nodular ou nodular e difuso nos linfonodos envolvidos (Fig. 13-10*A*). Dois tipos principais de células estão presentes em variadas proporções: (1) pequenas células com contornos nucleares irregulares ou clivados e citoplasma escasso, denominadas **centrócitos** (pequenas células clivadas) e (2) grandes células com cromatina nuclear frouxa, vários nucléolos e uma quantidade moderada de citoplasma, denominadas de **centroblastos** (Fig. 13-10*B*). As pequenas células clivadas representam a maioria da população observada em grande parte dos linfomas foliculares. Observa-se acometimento do sangue periférico suficiente para produzir linfocitose (em geral, abaixo de 20 mil células por mm^3) em aproximadamente 10% dos casos. O acometimento da medula óssea ocorre em 85% dos casos e, de modo característico, assume a forma de agregados linfoides paratrabeculares. A polpa branca esplênica (Fig. 13-11) e as tríades portais hepáticas também costumam ser envolvidas.

FIGURA 13-10 Linfoma folicular (gânglio linfático). **A,** Agregados nodulares de células do linfoma estão presentes por todo o linfonodo. **B,** Em maior aumento, pequenas células linfoides com cromatina condensada e de contornos irregulares ou clivados (centrocitos) estão em meio a uma população de células maiores, com nucléolos proeminentes (centroblastos). (A, Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

FIGURA 13-11 Linfoma folicular (baço). Nódulos evidentes representam folículos da polpa branca expandidos pelas células do linfoma folicular. Outros linfomas indolentes de células B (linfoma linfocítico de pequenas células, linfoma de células do manto, linfoma da zona marginal) podem ter um padrão de comprometimento idêntico. (Cortesia do Dr. Jeffrey Jorgenson, Departamento de Hematopatologia, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.)

Imunofenótipo

As células neoplásicas se assemelham muito às células B normais do centro germinativo, expressando CD19, CD20, CD10, Ig de superfície e BCL6. Ao contrário da LLC/LLP e do linfoma das células do manto, o CD5 não é expresso. O BCL2 é expresso em mais de 90% dos casos, diferentemente das células B normais do centro folicular, que são BCL2-negativas (Fig. 13-12).

FIGURA 13-12 Expressão de BCL2 em folículos reativos e neoplásicos. A proteína BCL2 foi detectada com a utilização de técnica imunoistoquímica que produz coloração marrom. Nos folículos reativos **(A),** BCL2 está presente nas células da zona do manto, mas não nas células B do centro folicular, enquanto as células do linfoma folicular **(B)** mostram coloração forte para BCL2. (Cortesia do Dr. Jeffrey Jorgenson, Departamento de Hematopatologia, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.)

Quadro Clínico

O linfoma folicular tende a se manifestar com linfadenopatia generalizada e indolor. O acometimento de sítios extranodais, como, por exemplo, trato gastrointestinal, sistema nervoso central ou testículo, é relativamente incomum. Embora incurável, em geral segue um curso indolente de crescimento e regressão. A sobrevida (média de 7 a 9 anos) não melhora com a terapia agressiva; portanto, a abordagem habitual consite em aliviar os pacientes com baixas doses de quimioterapia ou imunoterapia (tais como anticorpo anti-CD20) quando se tornam sintomáticos.

A *transformação histológica* ocorre em 30% a 50% dos linfomas foliculares, com maior frequência para o linfoma difuso de grandes células B. Com menos frequência, tumores semelhantes ao linfoma de Burkitt surgem quando associados a translocações cromossômicas envolvendo o *MYC*. Assim como as células B normais do centro germinativo, os linfomas foliculares também apresentam hipermutação somática, a qual pode promover transformação por meio de mutações pontuais ou aberrações cromossômicas. A sobrevida média é inferior a 1 ano após a transformação.

Linfoma Difuso de Grandes Células B

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é a forma mais comum de LNH. Nos Estados Unidos, anualmente há cerca de 25 mil novos casos. Observa-se ligeiro predomínio em homens. A idade média do paciente é de 60 anos, mas o LDGCB também ocorre em adultos jovens e crianças.

Patogênese

Estudos citogenéticos, do perfil de expressão gênica e imunoistoquímicos indicam que o LDGCB é heterogêneo. Um evento patogênico frequente é a desregulação de BCL6, um repressor transcricional *zinc-finger* de ligação ao DNA requerido para a formação de centros germinativos normais. Aproximadamente 30% dos LDGCBs contêm várias translocações que têm em comum um ponto de quebra no BCL6 no cromossomo 3q27. Mutações adquiridas nas sequências promotoras do BCL6 que anulam a autorregulação do BCL6 (um importante mecanismo regulador negativo) são detectadas com mais frequência ainda. Sugere-se que ambos os tipos de lesão são subprodutos inadequados da hipermutação somática que resultam em superexpressão de BCL6, promovendo várias consequências importantes. O BCL6 reprime a expressão de fatores que, em geral, promovem a diferenciação de células -B do centro germinativo, a interrupção do crescimento e a apoptose, e acredita-se que cada um desses efeitos pode contribuir para o desenvolvimento de LDGCB. Mutações similares àquelas observadas no BCL6 também são encontradas em vários outros oncogenes, inclusive MYC, o que sugere que a hipermutação somática nas células do LDGCB "erra o alvo", envolvendo uma ampla variedade de *loci*.

Outros 10% a 20% dos tumores estão associados à t(14;18), que, como discutido em relação ao linfoma folicular, resulta na expressão excessiva da proteína antiapoptótica BCL2. Com frequência, os tumores com rearranjos do *BCL2* perdem os rearranjos no *BCL6*, sugerindo que esses rearranjos definem duas classes moleculares distintas de LDGCB. Alguns tumores com rearranjos no *BCL2* podem surgir a partir de linfomas foliculares subjacentes desconhecidos, que, com frequência, se transformam em LDGCB. Cerca de 5% dos LDGCB estão associados a translocações que envolvem *MYC*; os tumores podem apresentar uma biologia distinta e são discutidos, em mais detalhes, no linfoma de Burkitt (ver adiante). Finalmente, o sequenciamento minucioso de genomas de LDGCB identificou mutações frequentes em genes que codificam histonas acetiltransferases como p300 e CREBP, proteínas que regulam a expressão gênica, modificando histonas e alterando a estrutura da cromatina. Essa associação tem suscitado interesse no emprego de medicamentos que têm como alvo o epigenoma como terapias para LDGCB.

Morfologia

Os aspectos comuns são **tamanho celular relativamente grande** (em geral, quatro a cinco vezes o diâmetro de um linfócito pequeno) e **padrão difuso de crescimento** (Fig. 13-13), porém observa-se variação morfológica substancial. Com maior frequência, as células tumorais têm um núcleo redondo ou oval aparentemente vesicular, devido à marginação da cromatina em relação à membrana nuclear, mas, em alguns casos, é evidente a presença de núcleos grandes multilobados ou clivados. Os nucléolos podem apresentar-se em número de dois a três, situados ao lado da membrana nuclear, ou mostrar-se dispostos de forma individual e centralizada. Em geral, o citoplasma é moderadamente abundante e pode ser claro ou basofílico. Os tumores mais anaplásicos ainda podem conter células multinucleadas, com nucléolos grandes do tipo inclusão que lembram as células de Reed-Sternberg (a célula maligna do linfoma de Hodgkin).

FIGURA 13-13 Linfoma difuso de grandes células B. As células tumorais têm núcleos grandes, cromatina aberta e nucléolos proeminentes. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Imunofenótipo

Esses tumores de células B maduras expressam CD19 e CD20 e mostram expressão variável de marcadores de células B do centro germinativo, como, por exemplo, CD10 e BCL6. A maioria tem Ig de superfície.

Subtipos Especiais

Vários subtipos de LDGCB são tão distintos que merecem uma discussão breve.

- O *linfoma de grandes células B* associado à imunodeficiência ocorre na condição de imunodeficiência grave de células T (p. ex., infecção avançada com HIV e transplante alogênico de medula óssea). As células B neoplásicas costumam ser infectadas com o EBV, cujo papel patogênico é fundamental. A restauração da imunidade mediada por células T pode levar à regressão dessas proliferações.
- O *linfoma primário de efusões* apresenta-se como uma efusão ascítica ou pleural maligna, principalmente em pacientes com infecção avançada por HIV ou idosos. Muitas vezes, as células tumorais têm um aspecto anaplásico e, tipicamente, não mostram expressão de marcadores de superfície de células B ou T, embora apresentem rearranjos clonais do gene da IGH. Em todos os casos, as células tumorais são infectadas com KSHV/HHV-8, aparentando ter função causal.

Quadro Clínico

O LDGCB costuma manifestar-se como uma massa que cresce rapidamente em um sítio nodal ou extranodal. Virtualmente, pode surgir em qualquer parte do corpo. O anel de Waldeyer, o tecido linfoide orofaríngeo que inclui as tonsilas e adenoides, é acometido com frequência. O acometimento primário ou secundário do fígado e do baço pode levar à formação de grandes massas destrutivas (Fig. 13-14). Os locais extranodais incluem trato gastrointestinal, pele, osso, cérebro e outros tecidos. O acometimento da medula óssea é relativamente incomum e, em geral, ocorre tardiamente no curso da neoplasia. Raras vezes, observa-se um quadro leucêmico.

FIGURA 13-14 Linfoma difuso de grandes células B comprometendo o baço. A presença de grande massa tumoral isolada é típica. Os linfomas indolentes de células B, por outro lado, geralmente produzem expansão multifocal da polpa branca (Fig. 13-11). (Cortesia do Dr. Mark Fleming, Departamento de Patologia, Children's Hospital, Boston, Mass.)

Os LDGCBs são tumores agressivos que se mostram rapidamente fatais na ausência de tratamento. Com quimioterapia intensiva combinada, 60% a 80% dos pacientes atingem remissão completa e 40% a 50% são curados. A terapia adjuvante com o anticorpo anti-CD20 melhora tanto a resposta inicial quanto o resultado geral. Indivíduos com a doença limitada apresentam melhor evolução do que aqueles com doença disseminada ou com massas tumorais volumosas. A análise do perfil de expressão gênica identificou subtipos moleculares distintos com evoluções clínicas variadas, conduzindo a novas terapias direcionadas a componentes envolvidos nas vias de sinalização do receptor de célula B e do NF-κB. Cerca de 5% dos LDGCBs apresentam translocações do MYC e, em circunstâncias tais, pode ser difícil distinguir o LDGCB do linfoma de Burkitt por meio dos testes diagnósticos convencionais. De fato, dados recentes sugerem que os LDGCBs com translocações MYC apresentam um prognóstico pior do que aqueles que não as têm, podendo receber melhor tratamento com quimioterapias que, agora, são o padrão para o linfoma de Burkitt.

Linfoma de Burkitt

Na categoria do linfoma de Burkitt, estão (1) o linfoma de Burkitt africano (endêmico), (2) o linfoma de Burkitt esporádico (não endêmico) e (3) um subgrupo de linfomas agressivos que acometem os indivíduos infectados pelo HIV. Os linfomas de Burkitt presentes em cada uma dessas condições são histologicamente idênticos, distinguindo-se, contudo, em relação às características clínicas, genotípicas e virológicas.

Patogênese

Todas as formas de linfoma de Burkitt são altamente associadas às translocações do gene MYC no cromossoma 8, conduzindo ao aumento dos níveis de proteína MYC. O MYC é um regulador transcricional mestre que acentua a expressão dos genes necessários à glicólise aeróbica, o chamado efeito de Warburg (Cap. 7). Quando nutrientes como glicose e glutamina estão disponíveis, o metabolismo de Warburg permite que as células façam a biossíntese de todos os blocos de construtores – nucleotídeos, lipídios, proteínas – que são necessários ao crescimento e à divisão celular. Em consequência, acredita-se que o linfoma de Burkitt seja o tumor humano de crescimento mais rápido. Em geral, o parceiro na translocação do MYC é o *locus* do *IgH* [t(8;14)], mas também podem ser os *loci* das cadeias leves da Ig, κ [t(2;8)] ou λ [t(8;22)]. Em geral, os pontos de quebra no *locus IgH* no linfoma de Burkitt esporádico são encontrados nas regiões em que ocorre mudança de classe, enquanto os pontos de quebra no linfoma de Burkitt endêmico tendem a ocorrer dentro das sequências 5'V(D)J. A base para essa distinção molecular discreta não é conhecida, mas ambos os tipos de translocação podem ser induzidos nas células B do centro germinativo pela AID, uma enzima especializada na modificação do DNA requerida tanto na mudança de classe da Ig quanto na hipermutação somática. A rede de efeitos dessas

translocações é similar; a sequência codificadora do MYC é reposicionada de forma adjacente aos fortes elementos promotores e facilitadores da Ig, que direcionam para a expressão aumentada do MYC. Além disso, com frequência, o alelo do MYC translocado abriga mutações pontuais que aumentam ainda mais sua atividade.

Essencialmente, todos os tumores endêmicos são infectados de forma latente com o EBV, o qual também está presente em aproximadamente 25% dos tumores associados ao HIV e em 15% a 20% dos casos esporádicos. A configuração do DNA do EBV é idêntica em todas as células tumorais de casos individuais, indicando que a infecção precede a transformação. Embora isso situe o EBV na "cena do crime", seu exato papel na gênese do linfoma de Burkitt permanece pouco compreendido.

Morfologia

Os tecidos comprometidos são substituídos por um infiltrado difuso de células linfoides com o tamanho intermediário de 10 a 25 μm de diâmetro, com núcleos redondos ou ovais, cromatina grosseira, vários nucléolos e uma quantidade moderada de citoplasma (Fig. 13-15). **O tumor exibe alto índice mitótico e contém numerosas células apoptóticas**, cujos restos nucleares são fagocitados por macrófagos benignos que se situam junto aos outros componentes. Esses fagócitos têm citoplasma claro e abundante, criando um **padrão do tipo "céu estrelado"**. Quando a medula óssea é envolvida, os aspirados revelam células tumorais com cromatina nuclear levemente agrupada, dois a cinco nucléolos distintos e **citoplasma azul real contendo nítidos vacúolos citoplasmáticos**.

FIGURA 13-15 Linfoma de Burkitt. **A**, Ao pequeno aumento, numerosos macrófagos contendo corpos tingíveis são evidentes, configurando um aspecto em "céu estrelado". **B**, No maior aumento, as células tumorais têm pequenos nucléolos múltiplos e alto índice mitótico. Ausência de variação significativa na forma e no tamanho nucleares leva a um aspecto monótono. (**B**, Cortesia do Dr. José Hernandez, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

Imunofenótipo

São tumores de células B maduras que expressam IgM de superfície, CD19, CD20, CD10 e BCL6, um fenótipo consistente com origem em célula B do centro germinativo. Ao contrário de outros tumores que têm sua origem no centro germinativo, o linfoma de Burkitt raramente expressa a proteína antiapoptótica BCL2.

Quadro Clínico

Tanto o linfoma de Burkitt endêmico quanto o esporádico são encontrados principalmente em crianças ou adultos jovens; nos Estados Unidos, costumam representar cerca de 30% dos LNHs infantis. A maioria dos tumores se manifesta em locais extranodais. Com frequência, o linfoma de Burkitt endêmico se apresenta como uma massa envolvendo a mandíbula, com predileção incomum pelas vísceras abdominais, particularmente rins, ovários e glândulas adrenais. Em contraste, o linfoma de Burkitt esporádico é representado com maior frequência como uma massa que envolve a porção ileocecal e o peritônio. O acometimento da medula óssea e do sangue periférico é incomum, principalmente nos casos endêmicos.

O linfoma de Burkitt é muito agressivo, embora responda bem à quimioterapia intensa. A maioria dos adultos jovens e das crianças pode ser curada. A evolução é mais reservada em adultos mais velhos.

Conceitos-chave

Formas comuns de leucemia linfoide e linfoma

Leucemia linfoblástica aguda/Linfoma Linfoblástico

- Tipo de câncer mais comum em crianças, podendo derivar-se de precursores de células B ou T
- Tumores altamente agressivos que se manifestam com sinais e sintomas de insuficiência da medula óssea ou como massas que crescem rapidamente
- As células tumorais contêm alterações genéticas que bloqueiam a diferenciação, o que leva ao acúmulo de blastos imaturos e não funcionais

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células

- Leucemia mais comum em adultos
- Tumor de células B maduras, habitualmente se manifestando com comprometimento da medula óssea e linfonodos
- Curso indolente, comumente associado a alterações imunológicas, incluindo aumento da suscetibilidade a distúrbios autoimunes e infecção

Linfoma Folicular

- Linfoma indolente mais comum em adultos
- As células tumorais recapitulam o padrão de crescimento das células B do centro germinativo normal; a maior parte dos casos está associada à translocação (14,18), que resulta na superexpressão de BCL2

Linfoma Difuso de Grandes Células B

- Linfoma mais comum em adultos
- Grupo heterogêneo de tumores de células B maduras, que compartilha a morfologia celular de grandes células e o comportamento clínico agressivo
- Rearranjos ou mutações do gene BCL6 são associações reconhecidas; um terço carrega a translocação (14,18) envolvendo o *BCL2* e pode surgir a partir de linfomas foliculares

Linfoma de Burkitt

- Tumor muito agressivo de células B maduras, que, em geral, surge em locais extranodais
- Fortemente associado a translocações envolvendo o proto-oncogene MYC
- As células tumorais são frequentemente infectadas de forma latente pelo EBV

Neoplasias de Plasmócitos e Alterações Relacionadas

Essas proliferações de células B são constituídas por plasmócitos neoplásicos que, com frequência, secretam uma Ig monoclonal ou um fragmento de Ig, que serve como marcador tumoral e que costuma evidenciar consequências patológicas. Em conjunto, as neoplasias dos plasmócitos (frequentemente chamadas de *discrasias*) representam 15% das mortes causadas por neoplasias linfoides. A mais comum e fatal dessas neoplasias é o mieloma múltiplo, com aproximadamente 15 mil novos casos por ano nos Estados Unidos.

Uma Ig monoclonal identificada no sangue é referida como *componente M*, em referência ao mieloma. Visto que os *componentes M* completos possuem pesos moleculares de 160.000 ou mais, são restritos ao plasma e fluido extracelular e excluídos da urina na ausência de lesão glomerular. No entanto, **plasmócitos neoplásicos frequentemente sintetizam cadeias leves em excesso, em conjunto com Igs completas**. Ocasionalmente, apenas cadeias leves são produzidas, e raros tumores secretam apenas cadeias pesadas. Testes altamente sensíveis para as cadeias leves livres no sangue estão disponíveis no momento. Em pacientes com neoplasias de plasmócitos, o nível de cadeias leves livres é geralmente elevado e desviado para uma das cadeias leves (p. ex., *kappa*) à custa da segunda (p. ex., *lambda*). As cadeias leves livres são pequenas o suficiente para que sejam

excretadas na urina, onde recebem o nome de *proteínas de Bence-Jones*.

Os termos usados para descrever as Igs anormais associadas às neoplasias de plasmócitos incluem *gamopatia monoclonal*, *disproteinemia* e *paraproteinemia*. Essas proteínas anormais são associadas às seguintes entidades clinicopatológicas:

- *Mieloma múltiplo*, a mais importante gamopatia monoclonal, em geral manifesta-se como massas tumorais espalhadas pelo sistema esquelético. O mieloma solitário (*plasmocitoma*) é uma variante rara que forma uma massa única nos ossos ou nos tecidos moles. O mieloma indolente refere-se a outra variante incomum definida pela ausência de sintomas e altos níveis plasmáticos do componente M.
- *Macroglobulinemia de Waldenström* é uma síndrome em que os altos níveis de IgM resultam em sintomas relacionados à hiperviscosidade do sangue. Ocorre em adultos mais velhos, frequentemente associada ao linfoma linfoplasmocítico.
- *Doença da cadeia pesada* é uma gamopatia monoclonal rara, observada em associação com um grupo formado por diferentes condições, incluindo o linfoma linfoplasmocítico e um linfoma raro da zona marginal no intestino delgado, que ocorre em populações desnutridas (*linfoma do Mediterrâneo*). Os aspectos em comum são síntese e secreção de fragmentos livres de cadeia pesada.
- *Amiloidose primária*, ou *amiloidose associada a células imunológicas*, resulta da proliferação monoclonal de plasmócitos secretores de cadeias leves (em geral, do isótipo λ) que são depositados como amiloide. Alguns pacientes têm manifestação evidente de mieloma múltiplo, enquanto outros apresentam apenas uma pequena população clonal de plasmócitos na medula óssea.
- *Gamopatia monoclonal de significado indeterminado* (GMSI) é a denominação dada a pacientes sem sinais ou sintomas que apresentam níveis baixos a moderados de grandes componentes M no sangue. A GMSI é muito comum em idosos e apresenta um índice baixo, mas constante, de transformação para gamopatias monoclonais sintomáticas, com mais frequência para o mieloma múltiplo.

Com base nessas informações, agora retomamos algumas das entidades clinicopatológicas específicas. A amiloidose primária foi discutida em conjunto com outros distúrbios do sistema imune no Capítulo 6.

Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia de plasmócitos comumente associada a lesões líticas ósseas, hipercalcemia, insuficiência renal e alterações imunológicas adquiridas. Embora a doença óssea seja predominante, o tumor pode propagar-se mais tardiamente em sua evolução para os linfonodos e locais extranodais. O mieloma múltiplo é a causa de 1% de todas as mortes por câncer nos países ocidentais. Sua incidência é maior em homens e afrodescendentes. É principalmente uma doença de idosos, com maior incidência na faixa etária de 65 a 70 anos.

Patogênese

O mieloma múltiplo está associado a rearranjos frequentes que envolvem o *locus* do IgH e vários proto-oncogenes. Incluídos entre os *loci* que são recorrentemente envolvidos em translocações com o gene da cadeia pesada da Ig no cromossomo 14q32, estão os genes ciclina D1 regulatórios de ciclo no cromossomo 11q13 e ciclina D3 no cromossomo 6p21. Deleções no cromossomo 17p que envolvem o *locus* supressor de tumor do gene *TP53* também ocorrem e estão associadas a um prognóstico pior. Formas altamente agressivas da doença em estádio avançado, como a leucemia de plasmócitos, estão associadas à aquisição de rearranjos envolvendo o MYC. O recente sequenciamento minucioso dos genomas do mieloma identificou mutações frequentes que envolvem os componentes da via do NF-kB, os quais mantêm a sobrevivência de células B. Com base nesses estudos, fica evidente que o mieloma é molecularmente heterogêneo.

A proliferação e a sobrevivência de células do mieloma dependem de várias citocinas, mais notavelmente a IL-6. A IL-6 é um fator importante para o crescimento de plasmócitos. É produzida pelas próprias células do tumor e por células residentes no estroma da medula. Altos níveis séricos de IL-6 são detectados em pacientes com a doença ativa e associados a um mau prognóstico. Também se observa aumento do crescimento e da sobrevida da célula do mieloma por meio de interações físicas diretas com as células do estroma da medula óssea, um recente foco para novas abordagens terapêuticas.

Fatores produzidos por plasmócitos neoplásicos medeiam a destruição óssea, o principal aspecto

patológico do mieloma múltiplo. De particular importância, o MIP1α derivado do mieloma regula positivamente a expressão do receptor ativador do fator nuclear kB ligante (RANKL) pelas células do estroma da medula óssea, as quais, por sua vez, ativam os osteoclastos. Outros fatores libertados pelas células tumorais, como os moduladores da via Wnt, são inibidores potentes da função dos osteoblastos. O efeito global é o aumento notável na reabsorção óssea, resultando em hipercalcemia e fraturas patológicas.

Morfologia

Em geral, o mieloma múltiplo se manifesta como tumores destrutivos de plasmócitos (plasmocitomas) comprometendo o esqueleto axial. Os ossos comumente afetados (em ordem decrescente de frequência) são: coluna vertebral, costelas, crânio, pelve, fêmur, clavícula e escápula. As lesões começam na cavidade medular, corroem o osso esponjoso e, progressivamente, destroem o córtex ósseo, muitas vezes resultando em fraturas patológicas; estas são mais comuns na coluna vertebral, mas podem ocorrer em qualquer osso acometido. **As lesões ósseas aparecem radiograficamente como defeitos em destaque, em geral com 1 a 4 cm de diâmetro** (Fig. 13-16), consistindo em massas tumorais ecidas, gelatinosas e avermelhadas. Com menos frequência, a doença óssea mielomatosa generalizada pode produzir mais desmineralização difusa (osteopenia) do que defeitos focais.

FIGURA 13-16 Mieloma múltiplo do crânio (radiografia, vista lateral). As lesões ósseas em saca-bocado são mais evidentes na calvária.

Mesmo distante das massas tumorais evidentes, a medula contém um número aumentado de plasmócitos, que, em geral, representam mais de 30% da celularidade. Os plasmócitos podem infiltrar-se no interstício ou estar presentes "em lençóis" ou agregados maiores, que substituem por completo os elementos normais. Como as células benignas, os plasmócitos malignos têm halos claros perinucleares devido a um aparelho de Golgi evidente e a um núcleo excentricamente localizado (Fig. 13-17). **Plasmócitos** de aparência relativamente normal, plasmoblastos com cromatina nuclear vesicular e um nucléolo único evidente, ou **células multinucleadas bizarras**, podem predominar. Outras variantes citológicas provêm da síntese e da secreção desregulada de Ig, o que, com frequência, conduz ao acúmulo intracelular da proteína intacta ou parcialmente degradada. Tais variantes incluem as **células "chama"**, com citoplasma vermelho intenso, **células de Mott** com múltiplas gotículas citoplasmáticas em forma de uva e células contendo uma variedade de outras inclusões, incluindo **fibrilas, bastões cristalinos e glóbulos**. As inclusões globulares são referidas como **corpos de Russell** (se citoplasmáticos) ou **corpos de Dutcher** (se nucleares). Na doença avançada, os infiltrados de plasmócitos podem estar presentes no baço, fígado, rins, pulmões, linfonodos e outros tecidos moles.

FIGURA 13-17 Mieloma múltiplo (aspirado de medula óssea). Células normais da medula são extensamente substituídas por plasmócitos, incluindo formas com núcleos múltiplos, nucléolos proeminentes e gotículas citoplasmáticas contendo Ig.

Geralmente, o alto nível de proteínas M leva à adesão entre as hemácias em um arranjo linear no esfregaço do sangue periférico, um aspecto referido como **formação em *rouleaux***. A formação em *rouleaux* é característica mas não específica, podendo ser observada em outras condições em que os níveis de Ig são elevados, tais como no lúpus eritematoso e no início da infecção pelo HIV. Raramente as células tumorais inundam o sangue periférico, dando origem à **leucemia de plasmócitos**.

As proteínas de Bence Jones são excretadas pelos rins e contribuem para o estabelecimento de uma forma de doença renal denominada **rim do mieloma**. Essa complicação importante é discutida em detalhes no Capítulo 20.

Imunofenótipo

Os tumores de plasmócitos são positivos para CD138, uma molécula de adesão também conhecida como sindecam-1, e, muitas vezes, expressam CD56, um recurso que pode ser útil na identificação de pequenas populações de células neoplásicas.

Quadro Clínico

Os aspectos clínicos do mieloma múltiplo provêm (1) dos efeitos do crescimento dos plasmócitos nos tecidos, particularmente nos ossos; (2) da produção excessiva de Igs, que, com frequência, têm propriedades físico-químicas anormais; e (3) da supressão da imunidade humoral normal.

A reabsorção óssea frequentemente resulta em *fraturas patológicas* e *dor crônica*. A *hipercalcemia* concomitante pode dar origem às manifestações neurológicas, como, por exemplo, confusão, fraqueza, letargia, constipação e poliúria, contribuindo para a disfunção renal. A produção reduzida de Igs normais determina a fase das *infecções bacterianas* recidivantes. A imunidade celular é relativamente inalterada. De grande importância é a *insuficiência renal*, que apresenta apenas infecções como causa de morte. A patogênese da insuficiência renal (Cap. 20), que ocorre em até 50% dos pacientes, é multifatorial. Contudo, o único fator mais importante parece ser a proteinúria de *Bence Jones*, visto que as cadeias leves excretadas são tóxicas para as células epiteliais tubulares renais. Certas cadeias leves (em especial aquelas das famílias $\lambda6$ e $\lambda3$) têm propensão a causar a amiloidose do tipo AL (Cap. 6), que, por sua vez, pode exacerbar a disfunção renal, assim como formar depósitos em outros tecidos.

Em 99% dos pacientes, as análises laboratoriais revelam níveis aumentados de Igs no sangue e/ou de cadeias leves (proteínas de Bence Jones) na urina. Em geral, as Igs monoclonais são inicialmente detectadas como "picos" proteicos anormais na eletroforese do soro ou urina e, em seguida, caracterizadas por imunofixação (Fig 13-18). A maioria dos mielomas é associada a uma quantidade superior a 3 g/dL de Ig sérica e/ou mais de 6 mg/dL de proteína de Bence Jones na urina. A Ig monoclonal mais comum ("proteína M") é a IgG (~55% dos pacientes), seguida por IgA (~25% dos casos). Os mielomas expressando IgM, IgD ou IgE ocorrem, mas são raros. A produção excessiva e a agregação de proteínas M, geralmente dos subtipos IgA e/ou IgG3, resultam em sintomas relacionados à hiperviscosidade (descrita no linfoma linfoplasmocítico) em cerca de 7% dos pacientes. Tanto as cadeias leves livres como a proteína M sérica são observadas em conjunto em 60% a 70% dos pacientes. No entanto, cerca de 20% dos pacientes apresentam apenas as cadeias leves livres. Cerca de 1% dos mielomas não é secretório; portanto, a ausência de detecção de proteínas M não exclui completamente o diagnóstico.

FIGURA 13-18 Detecção da proteína M do mieloma múltiplo. A eletroforese de proteínas séricas é utilizada para a detecção da imunoglobulina monoclonal. A IgG policlonal no soro normal (*seta*) aparece como uma banda larga; em contraste, o soro de um paciente com mieloma múltiplo contém uma única e nítida banda proteica (*cabeça de seta*) nessa região de eletroforese. A suspeita de Ig monoclonal é confirmada e caracterizada por imunofixação. Nesse procedimento, as proteínas são separadas em um gel e reagem com o antissoro específico. Após várias lavagens, as proteínas que se ligam por reação cruzada com o antissoro ficam retidas e são reveladas por meio de uma coloração para proteína. Observe uma banda nítida no soro do paciente com ligação por reação cruzada com o antissoro específico para a cadeia pesada da IgG (G) e para a cadeia leve *kappa* (κ), indicando a presença de uma proteína IgGκ M. Os níveis de IgG, IgA (A) e cadeia leve lambda (λ) também estão diminuídos no soro do paciente em relação ao normal, um achado típico de mieloma múltiplo. (Cortesia do Dr. David Sacks, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

O diagnóstico clinicopatológico do mieloma múltiplo se apoia nos achados radiológicos e laboratoriais, podendo haver forte suspeita quando as alterações radiográficas características se fizerem presentes. No entanto, o diagnóstico definitivo requer o exame da medula óssea. Com frequência, o acometimento da medula dá origem à anemia normocítica normocrômica, algumas vezes acompanhada por leucopenia moderada e trombocitopenia.

O prognóstico é variável, mas tem melhorado nos últimos anos, com as novas abordagens terapêuticas. A sobrevida média é de 4 a 7 anos, e a cura ainda não foi alcançada. Pacientes com múltiplas lesões ósseas, se não tratados, raramente sobrevivem por mais do que 6 a 12 meses, enquanto aqueles com "mieloma indolente" podem mostrar-se assintomáticos por muitos anos. As translocações envolvendo a ciclina D1 estão associadas a uma boa evolução, enquanto as deleções de 13q, deleções de 17p e a t(4;14) prenunciam um curso mais agressivo.

Novas terapias são motivo de esperança. As células do mieloma são sensíveis a inibidores do proteassomo, uma organela celular que degrada as proteínas não desejadas e deformadas. Como discutido no Capítulo 2, as proteínas deformadas ativam as vias apoptóticas. As células do mieloma são propensas ao acúmulo de cadeias de Ig com alterações da configuração arquitetural e cadeias não pareadas. Os inibidores de proteassoma podem

induzir a morte celular por exacerbar essa tendência, e também parecem retardar a reabsorção óssea por meio de efeitos sobre as células do estroma. Compostos de talidomida e afins, como a lenalidomida, também têm atividade contra o mieloma. Curiosamente, também resultam em alterações na degradação de proteínas, já que a lenalidomida parece ativar as ligases da ubiquitina, visando, assim, às proteínas de proteólise que são necessárias ao crescimento do mieloma. Os bifosfonatos, que inibem a reabsorção óssea, reduzem as fraturas patológicas e limitam a hipercalcemia. O transplante de medula óssea hematopoiética prolonga a vida, mas não se tem provado curativo.

Mieloma Solitário (Plasmocitoma)

Cerca de 3% a 5% das neoplasias de plasmócitos se manifestam como uma lesão solitária do osso ou de partes moles. As lesões ósseas tendem a ocorrer nos mesmos locais como no mieloma múltiplo. As lesões extraósseas são frequentemente localizadas nos pulmões, oronasofaringe ou seios nasais. Pequenas elevações das proteínas M no sangue ou na urina podem ser encontradas em alguns pacientes. O plasmocitoma ósseo solitário quase inevitavelmente progride para mieloma múltiplo, fato que pode levar de 10 a 20 anos ou mais para ocorrer. Em contraste, os plasmocitomas extraósseos, em especial aqueles que comprometem o trato respiratório superior, são frequentemente curados com ressecção local.

Mieloma Indolente

Essa entidade define um terreno intermediário entre o mieloma múltiplo e a gamopatia monoclonal de significado indeterminado. Os plasmócitos são responsáveis por 10% a 30% da celularidade da medula, e o nível de proteína M sérica é maior que 3 g/dL, porém os pacientes são assintomáticos. Cerca de 75% dos pacientes progridem para o mieloma múltiplo ao longo de um período de 15 anos.

Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI)

A GMSI é a discrasia de plasmócitos mais comum, acometendo cerca de 3% das pessoas acima de 50 anos e de 5% dos indivíduos com idade superior a 70 anos. Por definição, os pacientes mostram-se assintomáticos e o nível de proteína M sérica é inferior a 3 g/dL. **Cerca de 1% dos pacientes com GMSI desenvolve neoplasia de plasmócitos sintomática, geralmente o mieloma múltiplo, por ano**, uma taxa de conversão que permanece aproximadamente constante ao longo do tempo. De interesse patogênico, com frequência os plasmócitos clonais na GMSI contêm as mesmas translocações cromossômicas e deleções encontradas no mieloma múltiplo plenamente desenvolvido, indicando que a GMSI é um estágio precoce de desenvolvimento do mieloma. Assim como ocorre com os pacientes que têm mieloma indolente, a progressão para mieloma múltiplo não é previsível; portanto, justifica-se a realização de uma avaliação periódica dos níveis de componente M no soro e da proteinúria de Bence Jones.

Linfoma Linfoplasmocítico

O linfoma linfoplasmocítico é uma neoplasia de células B de adultos mais velhos que, em geral, se manifesta na sexta ou sétima década de vida. Embora guarde semelhança superficial com a LLC/LLP, difere no que diz respeito à fração substancial das células tumorais que sofrem diferenciação terminal para plasmócitos. Na maioria dos casos, o plasmócito secreta a IgM monoclonal, muitas vezes em quantidade suficiente para causar a síndrome de hiperviscosidade conhecida como macroglobulinemia de Waldenström. Ao contrário do mieloma múltiplo, as complicações decorrentes da secreção de cadeias leves livres (p. ex., insuficiência renal e amiloidose) são relativamente raras, não ocorrendo destruição óssea.

Patogênese

Estudos recentes de sequenciamento gênico minucioso mostraram que praticamente todos os casos de linfoma linfoplasmocítico estão associados a mutações adquiridas no MYD88. O gene MYD88 codifica uma proteína adaptadora que participa dos eventos de sinalização que ativam o NF-kB e que também aumentam os sinais para o complexo do receptor de células B (Ig), ambos podendo promover crescimento e sobrevivência das células tumorais.

Morfologia

Tipicamente, a medula contém um infiltrado difuso, de escasso a intenso, de linfócitos, plasmócitos e linfócitos plasmocitoides em proporções variadas, frequentemente acompanhado por hiperplasia de mastócitos (Fig. 13-19). Alguns tumores também apresentam uma população de células linfoides maiores, com cromatina nuclear mais vesicular e nucléolos evidentes. Com frequência, inclusões positivas para o ácido periódico de Schiff contendo Ig são observadas no citoplasma (**corpos de Russell**) ou no núcleo (**corpos de Dutcher**) de alguns plasmócitos. Ao diagnóstico, em geral se observa disseminação do tumor para linfonodos, baço e fígado. Também pode ocorrer infiltração das raízes nervosas, meninges e, mais raramente, do cérebro com a progressão da doença.

FIGURA 13-19 Linfoma linfoplasmocítico. A biópsia de medula óssea mostra uma combinação característica de pequenos linfócitos com graus variados de diferenciação plasmocitoide. Observa-se também a presença de um mastócito com grânulos citoplasmáticos em tom vermelho-purpúrico na metade esquerda do campo.

Imunofenótipo

O componente linfoide expressa marcadores de célula B, como CD20 e Ig de superfície, enquanto o componente plasmocítico secreta a mesma Ig que é expressa na superfície das células linfoides. O isotipo envolvido é a IgM, mas também pode ser IgG ou IgA.

Quadro Clínico

As principais queixas à apresentação clínica são inespecíficas e incluem fraqueza, fadiga e perda de peso. Cerca de metade dos pacientes apresenta *linfadenopatia*, *hepatomegalia* e *esplenomegalia*. Anemia causada por infiltração da medula é comum. Em torno de 10% dos pacientes têm *hemólise autoimune* causada por *crioaglutininas*, anticorpos IgM que se ligam às hemácias em temperaturas inferiores a 37°C (Cap. 14).

Pacientes com tumores secretores de IgM apresentam sinais e sintomas adicionais devido às propriedades físico-químicas da IgM. Por causa de seu tamanho extenso, em altas concentrações a IgM aumenta

consideravelmente a viscosidade do sangue, dando origem à síndrome da hiperviscosidade, com as seguintes características:

- *Prejuízo visual* associado à congestão venosa, que se reflete pelas evidentes tortuosidade e distensão das veias da retina; hemorragia e exsudatos da retina também podem contribuir para os problemas visuais.
- *Problemas neurológicos*, como cefaleia, vertigem, surdez e torpor, todos provenientes da lentidão do fluxo sanguíneo e sedimentação.
- *Hemorragia* relacionada à formação de complexos entre as macroglobulinas e os fatores de coagulação, assim como interferência nas funções plaquetárias.
- *Crioglobulinemia* resultante da precipitação de macroglobulinas em baixas temperaturas, que produz alguns sintomas, como fenômeno de Raynaud e urticária ao frio.

O linfoma linfoplasmocítico é uma doença progressiva incurável. Visto que a IgM é intravascular, os sintomas causados pelos altos níveis de IgM (p. ex., hiperviscosidade e hemólise) podem ser aliviados pela plasmaférese. O crescimento do tumor pode ser controlado por algum tempo com baixas doses de agentes quimioterápicos e imunoterapia com anticorpo anti-CD20. Ocorre transformação para o linfoma de grandes células, embora isso seja incomum. A sobrevida média é de cerca de 4 anos.

Conceitos-chave

Neoplasias de plasmócitos

Mieloma Múltiplo

- Neoplasia de plasmócitos, que se manifesta com múltiplas lesões ósseas líticas associadas a fraturas patológicas e hipercalcemia
- Os plasmócitos neoplásicos suprimem a imunidade humoral normal e secretam imunoglobulinas parciais que são nefrotóxicas
- Associado a diversas translocações que envolvem o *locus* de IgH; desregulação e superexpressão frequentes de ciclinas D
- Pode estar associado à amiloidose AL (assim como a outras neoplasias, mais adiante)

Outras Neoplasias de Plasmócitos

- GMSI (Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado): comum em adultos mais velhos, evolui para mieloma a uma taxa de 1% ao ano
- Mieloma latente: doença disseminada que segue um curso excepcionalmente indolente
- Plasmocitoma ósseo solitário: lesão óssea solitária idêntica ao mieloma disseminado; a maioria progride para mieloma no intervalo de 7 a 10 anos
- Plasmocitoma extramedular: massa solitária, em geral no trato aerodigestivo superior; raramente evolui para doença sistêmica
- Linfoma Linfoplasmocítico: Linfoma de células B que apresenta diferenciação plasmocítica; sintomas clínicos dominados por hiperviscosidade relacionada a níveis elevados de IgM derivada do tumor; altamente associada a mutações no gene MYD88

Linfoma de Células do Manto

O linfoma de células do manto é uma neoplasia linfoide incomum, responsável por aproximadamente 2,5% de LNH nos Estados Unidos e por 7% a 9% na Europa. Costuma manifestar-se na quinta ou sexta década de vida, mostrando predominância nos indivíduos do sexo masculino. Como o próprio nome sugere, as células tumorais guardam muita semelhança com as células B normais da zona do manto que circundam os centros germinativos.

Patogênese

Praticamente todos os linfomas de células do manto têm a translocação (11;14) envolvendo o *locus* IgH no cromossomo 14 e o *locus* de ciclina D1 no cromossomo 11 que leva à superexpressão da ciclina D1. Essa translocação é detectada em cerca de 70% de casos por cariotipagem padrão e, virtualmente, em todos os

tumores por hibridização *in situ* fluorescente. A resultante estimulação da ciclina D1 promove a progressão da fase G1 para a fase S durante o ciclo celular, como descrito no Capítulo 7.

Morfologia

Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia generalizada, e 20% a 40% deles têm comprometimento do sangue periférico. Os locais mais comuns de acometimento extranodal incluem medula óssea, baço, fígado e intestino. Ocasionalmente, o acometimento da mucosa do intestino delgado ou do cólon produz lesões do tipo pólipo (polipose linfomatoide); de todas as formas de LNH, o linfoma de células do manto é o mais propenso a essa forma de propagação.

As células tumorais linfonodais podem circundar os centros germinativos reativos para produzir um aspecto nodular ao pequeno aumento, ou apagar difusamente o gânglio linfático. De forma típica, **a proliferação consiste em populações homogêneas de linfócitos pequenos com contornos nucleares irregulares, às vezes com uma fenda profunda (clivados)** (Fig. 13-20). Células grandes que se assemelham a centroblastos e centros de proliferação estão ausentes, distinguindo o linfoma de células do manto do linfoma folicular e da LLC/LLP, respectivamente. Na maioria dos casos, a cromatina nuclear é condensada, os nucléolos são indistintos e o citoplasma é escasso. Eventualmente, observam-se tumores constituídos por células de tamanho intermediário com cromatina frouxa e alto índice mitótico, sendo a imunofenotipagem necessária para se distinguirem essas variantes blastoides presentes no linfoma de células do manto da LLA.

FIGURA 13-20 Linfoma de células do manto. **A**, No pequeno aumento, células linfoides neoplásicas circundam um centro germinativo pequeno, atrófico, configurando um padrão de crescimento típico da zona do manto. **B**, A observação no maior aumento mostra uma população homogênea de pequenos linfócitos com contornos nucleares pouco irregulares, cromatina condensada e escasso citoplasma. Grandes células semelhantes aos pró-linfócitos (vistos na leucemia linfocítica crônica) e centroblastos (vistos no linoma folicular) estão ausentes.

Imunofenótipo

Os linfomas de células do manto expressam altos níveis de ciclina D1. A maior parte dos tumores também expressa CD19, CD20 e níveis moderadamente altos de Ig de superfície (IgM e IgD com cadeia leve κ ou λ). Em geral, são CD5+ e CD23-, o que ajuda a distingui-los da LLC/LLP. Os genes da IgH perdem a hipermutação somática, sustentando a origem a partir de uma célula B virgem.

Aspectos Clínicos

A manifestação mais comum à apresentação é a linfadenopatia indolor. Os sintomas relacionados ao acometimento do baço (presentes em ~50% dos casos) e do intestino também são comuns. O prognóstico é desfavorável; a sobrevida média é de apenas 3 a 4 anos. Esse linfoma não é curável com a quimioterapia convencional, e a maioria dos pacientes eventualmente sucumbe devido a uma disfunção do órgão causada pela

infiltração do tumor. A variante blastoide e aquela com perfil de expressão gênica com assinatura proliferativa estão associadas a uma sobrevida ainda mais curta. O transplante de células-tronco hematopoiéticas e o uso de inibidores de proteassoma são abordagens terapêuticas mais recentes que mostram algum potencial.

Linfomas da Zona Marginal

A categoria do linfoma da zona marginal compreende um grupo heterogêneo de tumores de células B que têm origem nos linfonodos, baço ou nos tecidos extranodais. Inicialmente, os tumores extranodais foram reconhecidos nos sítios mucosos e, com frequência, são referidos como tumores linfoides associados às mucosas (ou "MALTomas").[2] Na maioria dos casos, as células tumorais apresentam evidências de hipermutação somática e são consideradas provenientes de células B de memória.

Embora todos os linfomas da zona marginal compartilhem certos aspectos, aqueles detectados em locais extranodais merecem especial atenção, por causa de sua patogênese incomum e de três características excepcionais:

- Frequentemente, têm origem nos tecidos acometidos por distúrbios inflamatórios crônicos de etiologia autoimune ou infecciosa, como, por exemplo, a glândula salivar na doença de Sjögren, a glândula tireoide na tireoidite de Hashimoto e o estômago na gastrite por *Helicobacter*.
- Permanecem localizados por períodos prolongados, com disseminação sistêmica apenas na fase tardia de seu curso.
- Podem regredir se o agente indutor (p. ex., *Helicobacter pylori*) for erradicado.

Essas características sugerem que **os linfomas da zona marginal extranodal originados em tecidos cronicamente inflamados se situam num *continuum* entre a hiperplasia linfoide reativa e o linfoma plenamente desenvolvido**. A doença começa como uma reação imune policlonal. Com a aquisição das mutações iniciadoras ainda desconhecidas, surge um clone de célula B cuja sobrevida e cujo crescimento ainda dependem dos sinais fornecidos pelas células T auxiliares (T *helper*) estimuladas pelo antígeno. Nesse estágio, a retirada do antígeno responsável causa involução do tumor. Um exemplo clinicamente relevante é encontrado no "MALToma" gástrico, cuja terapia com antibióticos dirigida contra o H. pylori frequentemente resulta em regressão do tumor (Cap. 17). Com o tempo, contudo, os tumores podem apresentar mutações adicionais que tornam seu crescimento e sobrevida antígeno-independentes, tais como as translocações cromossômicas (11;18), (14;18) ou (1;14), que são relativamente específicas para os linfomas da zona marginal extranodal. Todas essas translocações regulam a expressão e a função de BCL10 ou MALT1, componentes proteicos de um complexo de sinalização que ativa o NF-kB e promove o crescimento e a sobrevida das células B. Com a evolução desse clone, podem ocorrer propagação para locais distantes e transformação para linfoma difuso de grandes células B. Essa transição policlonal para monoclonal durante a linfomagênese também é aplicável à patogênese do linfoma induzido por EBV, sendo discutida, com mais detalhes, no Capítulo 7.

Tricoleucemia (Leucemia de Células Pilosas)

Essa neoplasia de células B rara e peculiar constitui aproximadamente 2% de todas as leucemias. Trata-se de uma doença predominante de indivíduos de meia-idade, brancos e do sexo masculino, com idade média de 55 anos e proporção entre homens e mulheres de 5: 1.

Patogênese

Em mais de 90% dos casos, a tricoleucemia está associada à ativação de mutações pontuais na quinase-serina/treonina do gene *BRAF*, a qual está posicionada imediatamente a jusante do *RAS* na cascata de sinalização do MAPK (Cap. 7). A mutação específica, uma substituição da valina por glutamato no resíduo 600, também é encontrada em diversas outras neoplasias, incluindo muitos melanomas e a histiocitose de células de Langerhans (ver adiante).

Morfologia

A tricoleucemia tem esse nome pitoresco por causa da aparência das células leucêmicas, as quais têm **projeções delicadas em forma de cabelo**, mais reconhecidas por meio do microscópio de contraste de fase

(Fig. 13-21). Nos esfregaços de rotina do sangue periférico, as células pilosas apresentam núcleos esféricos, alongados ou reniformes, além de quantidades moderadas de citoplasma azul-claro com extensões filiformes ou em forma de bolhas. O número de células circulantes é altamente variável. A medula é comprometida por um infiltrado intersticial difuso de células com núcleos alongados ou reniformes, cromatina condensada e citoplasma claro. Como essas células estão em meio a uma matriz extracelular composta de fibrilas de reticulina, geralmente não podem ser aspiradas (uma dificuldade clínica referida como "aspirado seco") e são observadas apenas em biópsias de medula. Em geral, a polpa vermelha esplênica apresenta um intenso infiltrado, o que resulta em obliteração da polpa branca e aspecto macroscópico carnoso, de cor vermelha intensa. Com frequência, as tríades portais hepáticas também são acometidas.

FIGURA 13-21 Tricoleucemia (esfregaço de sangue periférico). **A**, A microscopia de contraste de fase mostra células tumorais com projeções citoplasmáticas finas, semelhantes a fios de cabelo. **B**, Nos esfregaços corados, essas células têm núcleo redondo ou pregueado e pouca quantidade de citoplasma azul claro, agranular.

Imunofenótipo

Tipicamente, as leucemias de células pilosas expressam os marcadores celulares pan-B CD19 e CD20, Ig de superfície (geralmente IgG) e certos marcadores relativamente característicos, como CD11c, CD25, CD103 e Anexina A1.

Quadro Clínico

As manifestações clínicas resultam principalmente da infiltração de medula óssea, fígado e baço. A *esplenomegalia*, frequentemente maciça, é o achado físico anormal mais comum e, algumas vezes, único. A hepatomegalia é menos comum e não tão marcante; a linfadenopatia é rara. A pancitopenia resultante do acometimento da medula e do sequestro esplênico é detectada em mais de metade dos casos. Cerca de um terço dos casos cursa com *infecções*. Há incidência aumentada de infecções micobacterianas atípicas, possivelmente relacionadas à frequente monocitopenia de causa inexplicada.

A tricoleucemia segue um curso indolente. Por razões não esclarecidas, esse tumor mostra-se excepcionalmente sensível a regimes quimioterapêuticos "brandos", os quais produzem remissões de longa duração. Os tumores frequentemente recidivam após 5 anos ou mais, mas costumam responder bem quando novamente são tratados com os mesmos agentes, uma característica altamente incomum entre os cânceres humanos. Inibidores do *BRAF* parecem produzir excelentes respostas em tumores que falharam à quimioterapia convencional. O prognóstico geral é excelente.

Neoplasias de Células T e Células NK

Essas categorias incluem um grupo heterogêneo de neoplasias com fenótipos semelhantes aos observados em células T ou NK maduras. Os tumores de células T periféricas representam aproximadamente 5% a 10% dos LNHs nos Estados Unidos e na Europa, enquanto os tumores de células NK são raros. Por outro lado, por razões desconhecidas, tanto os tumores das células T quanto os das células NK são relativamente mais comuns no

Extremo Oriente. Apenas os diagnósticos mais comuns e aqueles de interesse patogenético particular serão discutidos.

Linfoma de Células T Periféricas SOE (Sem Outra Especificação)

Embora a classificação da OMS inclua várias neoplasias de células T periféricas distintas, muitos desses linfomas não são facilmente categorizados. São englobados em um diagnóstico que pode ser comparado a uma "cesta de papel", como *linfoma de células T periféricas* SOE. Como esperado, nenhum aspecto morfológico é patognomônico, porém certos aspectos são característicos. Esses tumores ocupam os linfonodos de forma difusa e, tipicamente, são compostos por uma mistura pleomórfica de células T malignas de tamanho variável (Fig. 13-22). Com frequência, há um infiltrado evidente de células reativas, como eosinófilos e macrófagos, provavelmente atraídas pelas citocinas derivadas dos tumores. Neoangiogênese ativa também pode ser observada.

FIGURA 13-22 Linfoma de células T periféricas, SOE (Sem Outra Especificação). Linfonodo. Observa-se uma variedade de células linfoides pequenas, intermediárias e grandes, muitas com contorno nuclear irregular.

Por definição, todos os linfomas de células T periféricas têm origem em células T maduras. Em geral, expressam CD2, CD3, CD5 e receptores ou de células T $\alpha\beta$ ou receptores de células T $\gamma\delta$. Alguns expressam CD4 ou CD8; esses tumores são considerados provenientes de células T auxiliares ou T citotóxicas, respectivamente. No entanto, muitos tumores apresentam fenótipos que não se parecem com qualquer célula T normal conhecida. Nos casos difíceis em que o diagnóstico diferencial se situa entre um linfoma e um processo reativo florido, a análise do DNA pode ser usada para confirmar a presença de rearranjo clonal do receptor de célula T.

Na maioria dos pacientes, manifesta-se como linfadenopatia generalizada, algumas vezes acompanhada por eosinofilia, prurido, febre e perda de peso. Embora se tenha relatado cura do linfoma de células T periféricas, esses tumores apresentam um prognóstico significantemente pior do que as neoplasias de células B maduras agressivas (p. ex., linfoma difuso de grandes células B).

Linfoma de Grandes Células Anaplásicas ALK-Positivo

Essa manifestação incomum é definida pela presença de rearranjos no gene ALK no cromossomo 2p23. Esses rearranjos quebram o *locus* ALK e levam à formação de genes quiméricos que codificam as proteínas de fusão ALK, constitutivamente tirosina-quinases ativas que induzem várias vias de sinalização, incluindo a via JAK/STAT.

Como o próprio nome sugere, esse tumor é composto de células grandes anaplásicas, algumas contendo

núcleos em formato de ferradura e citoplasma volumoso (denominadas *células características, "hallmark cells")* (Fig. 13-23*A*). Com frequência, as células tumorais se agrupam em torno de vênulas e infiltram os seios linfoides, mimetizando o aspecto de carcinoma metastático. A proteína ALK não é expressa em linfócitos normais ou em outras formas de linfomas; portanto, a detecção da proteína ALK nas células tumorais (Fig. 13-23*B*) é um indicador confiável de rearranjo no gene ALK.

FIGURA 13-23 Linfoma de grandes células anaplásicas. **A**, Várias células características com núcleos em "ferradura" ou "embrioide" e abundante citoplasma são observadas junto ao centro do campo. **B**, Coloração imunoistoquímica demonstrando a presença da proteína de fusão ALK. (Cortesia do Dr. Jeffrey Kutok, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Os linfomas de células T com rearranjos ALK tendem a ocorrer em crianças ou adultos jovens, frequentemente acometem as partes moles e apresentam ótimo prognóstico (ao contrário de outras neoplasias agressivas de células T periféricas). O índice de cura com quimioterapia é de 75% a 80% dos casos. Inibidores da ALK foram desenvolvidos e estão sendo avaliados como uma forma de terapia-alvo, seletiva. Tumores morfologicamente semelhantes, que não evidenciam rearranjos *ALK*, acometem adultos mais idosos e apresentam prognóstico muito pior. Tanto os tumores ALK+ quanto os ALK- normalmente expressam CD30, um membro da família de receptores TNF; é digno de nota que os anticorpos recombinantes que se ligam e matam células que expressam CD30 produziram respostas promissoras em doentes com linfoma anaplásico de grandes células e com linfoma de Hodgkin, outro tumor CD30+ (ver adiante).

Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto

Essa neoplasia de células T CD4+ é observada apenas em adultos infectados pelo retrovírus tipo 1 da leucemia de células T humana (HTLV-1), o qual foi discutido no Capítulo 7. Ocorre principalmente em regiões onde o HTLV-1 é endêmico, ou seja, no sul do Japão, na África Ocidental e na bacia do Caribe. Achados comuns incluem lesões na pele, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, linfocitose no sangue periférico e hipercalcemia. A aparência das células tumorais varia, mas células com núcleos multilobulados (células "em flores", as "*flower cells*") ou "em trevo" são observadas com frequência. As células tumorais contêm o pró-vírus HTLV-1 clonal, o qual parece desempenhar papel patogênico essencial. Notavelmente, o HTLV-1 codifica uma proteína chamada Tax que é um potente ativador do NF-[kappa]B, que (ver anteriormente) aumenta o crescimento e a sobrevida dos linfócitos.

A maioria dos pacientes apresenta uma doença rapidamente progressiva que é fatal dentro de meses a 1 ano, apesar da quimioterapia agressiva. Com menos frequência, o tumor acomete apenas a pele e segue um curso muito mais indolente, como o da micose fungoide (ver adiante). Deve-se notar que, além da leucemia/linfoma de células T do adulto, a infecção pelo HTLV-1 origina, em alguns casos, uma doença progressiva desmielinizante do sistema nervoso central e da medula espinal (Cap. 28).

Micose Fungoide/Síndrome de Sézary

A micose fungoide e a síndrome de Sézary são diferentes manifestações de um tumor de células T CD4+ auxiliares que se alojam na pele. Clinicamente, as lesões cutâneas da micose fungoide progridem em três estágios distintos: uma *fase pré-micótica* inflamatória, uma *fase de placa* e uma *fase tumoral* (Cap. 25). Histologicamente, a epiderme e a derme superior apresentam infiltração de células T neoplásicas, que, com frequência, apresentam uma aparência cerebriforme devido a uma nítida invaginação da membrana nuclear. A progressão tardia da doença é caracterizada por disseminação extracutânea, sendo mais comum para os linfonodos e medula óssea.

A *síndrome de Sézary* é uma variante em que o acometimento da pele se manifesta como uma *eritrodermia esfoliativa generalizada*. Ao contrário da micose fungoide, as lesões cutâneas raramente sofrem tumefação e há uma leucemia de células de "Sézary" associada aos núcleos cerebriformes característicos.

De forma característica, as células tumorais expressam a molécula de adesão antígeno leucocitário comum (LCA) e os receptores de quimiocinas CCR4 e CCR10, todos contribuindo para o *homing* das células T CD4+ normais na pele. Embora a doença cutânea seja o aspecto dominante no quadro clínico, as análises moleculares sensíveis demonstraram que as células tumorais circulam pelo sangue, medula e linfonodos ainda no início do curso da doença. No entanto, esses tumores são indolentes, com uma sobrevida média de 8 a 9 anos. Ocasionalmente, a transformação para o linfoma agressivo de células T ocorre como um evento terminal.

Leucemia Linfocítica de Células Granulares Grandes

Variantes de células T e de células NK dessa neoplasia rara são reconhecidas, ambas as formas acometendo principalmente os adultos. Em geral, indivíduos com a doença de células T apresentam linfocitose discreta a moderada e esplenomegalia. A linfadenopatia e a hepatomegalia normalmente estão ausentes. A doença de células NK costuma manifestar-se de maneira até mais sutil, com pouca ou nenhuma linfocitose ou esplenomegalia.

Um estudo recente mostrou que 30% a 40% das leucemias linfocíticas de células granulares grandes passaram por mutações no fator de transcrição de STAT3, que funciona a jusante aos receptores de citocinas. Essas mutações atingem ambas as formas da doença de células T e de células NK, parecendo resultar na ativação independente de citocina de STAT3, que, agora, é postulada por desempenhar papel relevante na patogênese dessas proliferações até agora misteriosa.

As células tumorais são grandes linfócitos com citoplasma azul abundante e poucos grânulos azurofílicos grosseiros, mais bem observados em esfregaços do sangue periférico. Em geral, a medula óssea contém infiltrados linfocíticos intersticiais dispersos, cujo exame pode ser difícil sem as colorações imunoistoquímicas. Os infiltrados estão normalmente presentes também no baço e no fígado. Como esperado, as variantes de células T são CD3+, enquanto as variantes de células NK são CD3−, CD56+.

Apesar da relativa escassez de infiltrados na medula óssea, **a** *neutropenia* **e a** *anemia* **dominam o quadro clínico**. Muitas vezes, a neutropenia é acompanhada por uma diminuição marcante das formas mieloides tardias na medula. Raramente se detecta a aplasia eritroide pura. Também há incidência aumentada dase alterações reumatológicas. Alguns pacientes com *síndrome de Felty*, uma tríade formada por artrite reumatoide, esplenomegalia e neutropenia, apresentam esse distúrbio como uma causa subjacente. A base para essas diversas anormalidades clínicas é desconhecida, mas a autoimunidade, de algum modo provocada pelo tumor, parece provável.

O curso é variável, dependendo amplamente da gravidade das citopenias e de sua responsividade a baixas doses de quimioterápicos ou aos esteroides. Em geral, os tumores originados de células T seguem um curso indolente, enquanto os tumores de células NK se comportam de forma mais agressiva.

Linfoma de Células T/NK Extranodal

Nos Estados Unidos e na Europa, essa neoplasia é rara, representando, na Ásia, aproximadamente 3% dos LNHs. Na maioria das vezes, manifesta-se como uma massa nasofaríngea destrutiva; os sítios menos comuns de apresentação incluem testículo e pele. Tipicamente, o infiltrado de células tumorais circunda e invade os pequenos vasos, levando a uma extensa *necrose isquêmica*. Nos esfregaços, observam-se *grandes grânulos azurofílicos* no citoplasma das células tumorais que lembram aqueles encontrados nas células NK normais.

Essa forma de linfoma é altamente associada ao EBV. Individualmente, nos pacientes, todas as células tumorais contêm epissomas de EBV idênticos, o que indica que o tumor tem origem em uma única célula

infectada por EBV. Ainda não foi esclarecido como o EBV consegue entrar nas células, visto que as células tumorais não expressam CD21, uma proteína de superfície que atua como receptor de EBV nas células B. A maioria dos tumores é CD3−, não evidencia rearranjos do receptor de células T e expressa marcadores de células NK, sustentando sua origem a partir de células NK. Não se descreveu nenhuma aberração cromossômica consistente.

Boa parte dos linfomas de células T/NK é composta por neoplasias altamente agressivas que respondem bem à radioterapia, mas que se mostram resistentes à quimioterapia. Portanto, o prognóstico é desfavorável em pacientes com a doença avançada.

Conceitos-chave

Neoplasias Linfoides Incomuns

Linfoma de Células do Manto: Tumor de células B virgens, com curso moderadamente agressivo e altamente associado a translocações que envolvem o gene da ciclina D1.

Linfomas da zona marginal: Tumores indolentes de células B sensibilizadas com antígeno que surgem em locais de estimulação imunológica crônica e, muitas vezes, permanecem localizados por longos períodos de tempo.

Tricoleucemia (Leucemia de células pilosas): Tumor muito indolente, morfologicamente distinto e de células B maduras que é altamente associado a mutações na quinase serina/treonina do gene BRAF.

Linfomas e leucemias de células periféricas NK/T

- Linfoma anaplásico de grandes células: Tumor agressivo de células T, associado a um subconjunto de ativação com mutações na tirosina-quinase do gene ALK.
- Leucemia/linfoma de células T do adulto: Tumor agressivo de células T CD4+, uniformemente associado à infecção pelo HTLV-1.
- Leucemia Linfocítica de Células Granulares Grandes: Tumores indolentes de células T citotóxicas ou células NK que estão associados a mutações no fator de transcrição STAT3 e a fenômenos e citopenias autoimunes.
- Linfoma de células NK/T extranodal: Tumor agressivo, derivado, em geral, de células NK e fortemente associado à infecção por EBV.

Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin (LH) compreende um grupo de neoplasias linfoides que diferem do LNH em vários aspectos (Tabela 13-7). Enquanto os LNHs ocorrem com frequência em sítios extranodais e se disseminam de modo imprevisível, o LH tem origem em um linfonodo único ou em cadeias de linfonodos, disseminando, em primeiro lugar, para os tecidos linfoides anatomicamente contíguos. O LH também apresenta aspectos morfológicos distintos. Caracteriza-se pela presença de células gigantes neoplásicas denominadas *células de Reed-Sternberg*. Essas células liberam fatores que levam à acumulação de linfócitos, macrófagos e granulócitos reativos, os quais, tipicamente, representam mais de 90% da celularidade presente no tumor. Na maioria dos LHs, as células de Reed-Sternberg neoplásicas derivam de células B do centro germinativo ou pós-centro germinativo.

Tabela 13-7

Diferenças entre Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin

Linfoma de Hodgkin	Linfoma não Hodgkin
Mais frequentemente localizadas em um grupo axial único de gânglios linfáticos (cervical, mediastinal, para-aórtico)	Comprometimento mais frequente de múltiplos gânglios linfáticos periféricos
Disseminação ordenada, por contiguidade	Disseminação não contígua
Gânglios mesentéricos e anel de Waldeyer raramente comprometidos	Anel de Waldeyer e gânglios mesentéricos comumente comprometidos
Apresentação extranodal rara	Apresentação extranodal comum

O linfoma de Hodgkin representa 0,7% de todos os novos cânceres nos Estados Unidos; há 8 mil novos casos a

cada ano. A idade média ao diagnóstico é de 32 anos. É um dos cânceres mais comuns em adultos jovens e adolescentes, embora também acometa pessoas idosas. Foi o primeiro câncer humano a ser tratado com sucesso através da radioterapia e da quimioterapia, mostrando-se curável na maioria dos casos.

Classificação

A classificação da OMS reconhece cinco subtipos de LH:
1. Esclerose nodular
2. Celularidade mista
3. Rico em linfócitos
4. Depleção linfocitária
5. Predominância linfocitária

Nos primeiros quatro subtipos — esclerose nodular, celularidade mista, rico em linfócitos e depleção linfocitária —, as células de Reed-Sternberg apresentam um imunofenótipo similar. Esses subtipos são frequentemente agrupados como *formas clássicas de LH.* No subtipo restante, de predominância linfocitária, as células de Reed-Sternberg têm um imunofenótipo característico de células B, que difere daquele observado nos tipos "clássicos".

Patogênese

A origem das células de Reed-Sternberg neoplásicas do LH clássico tem sido explicada por meio de relevantes estudos com base na análise molecular de células isoladas de Reed-Sternberg e suas variantes. Na maioria dos casos, os genes da Ig nas células de Reed-Sternberg foram submetidos tanto à recombinação quanto à mutação somática de V(D)J, o que estabelece uma origem a partir das células B do centro germinativo ou pós-centro germinativo. Embora tenham a assinatura genética de uma célula B, as células de Reed-Sternberg do LH clássico não conseguem expressar a maioria dos genes específicos das células-B, nem mesmo os genes da Ig. A causa dessa reprogramação indiscriminada da expressão gênica ainda não foi elucidada por completo, mas presumivelmente resulta de amplas mudanças epigenéticas de etiologia incerta.

A ativação do fator de transcrição NF-[kappa]B é um evento comum no LH clássico. Isso pode ocorrer por meio de vários mecanismos:
- O NFkB pode ser ativado tanto pela infecção pelo EBV quanto por algum outro mecanismo, ativando os genes que promovem a sobrevida e a proliferação dos linfócitos.
- As células EBV+ tumorais expressam a proteína latente de membrana 1 (LMP-1), uma proteína codificada pelo genoma do EBV, a qual transmite os sinais que regulam positivamente o gene NF-kB.
- A ativação do NF-kB pode ocorrer em tumores relacionados ao EBV como resultado das mutações adquiridas com perda de função, ou em IkB ou em A20 (também conhecida como proteína 3 *TNF-alfa induzida*, ou TNFAIP3), ambos reguladores negativos do NFkB.
- Também se suspeita que a ativação do NF-kB pelo EBV ou por outros mecanismos resgata da apoptose células B defeituosas do centro germinativo que não podem expressar Igs, preparando o cenário para a aquisição de outras mutações desconhecidas que colaboram para produzir as células de Reed-Sternberg.

Pouco se conhece acerca do substrato morfológico das células de Reed-Sternberg e de suas variantes, mas é intrigante constatar que células B não tumorais infectadas com EBV semelhantes às células de Reed-Sternberg sejam encontradas nos linfonodos de indivíduos com mononucleose infecciosa, o que sugere, de forma significativa, que as proteínas codificadas pelo EBV sejam, em parte, responsáveis pela metamorfose notável das células B em células de Reed-Sternberg.

O acúmulo exuberante das células reativas nos tecidos comprometidos pelo LH clássico ocorre em resposta a uma grande variedade de citocinas (p. ex., IL-5, IL-10 e M-CSF), quimiocinas (p. ex., eotaxina) e outros fatores (p. ex., fator imunomodulador galectina-1) que são secretados pelas células de Reed-Sternberg. Uma vez atraídas, as células reativas produzem fatores que mantêm o crescimento e a sobrevida das células tumorais, modificando ainda mais a resposta das células reativas. Por exemplo, eosinófilos e células T expressam ligantes que ativam os receptores de CD30 e CD40 encontrados nas células de Reed-Sternberg, produzindo sinais que regulam o NF-kB. Outros exemplos da inter-relação entre as células de Reed-Sternberg e as células reativas circunvizinhas são fornecidos na Figura 13-28. Alguns dos fatores produzidos pelas células RS dão origem a um estado de imunodeficiência por deficiência de células T auxiliares e citotóxicas e pelo aumento da produção de células T reguladoras (ver adiante).

As células de Reed-Sternberg são aneuploides e apresentam várias aberrações cromossômicas clonais. Ganhos numéricos de cópias no proto-oncogene c-REL no cromossomo 2p são particularmente comuns e também podem contribuir para o aumento da atividade do NF-[kappa]B.

Morfologia

A identificação das células de Reed-Sternberg e de suas variantes é essencial para o diagnóstico. **As células de Reed-Sternberg diagnósticas são células grandes (≥ 45 mícron de diâmetro) com múltiplos núcleos ou um único núcleo com vários lobos nucleares, cada qual com um nucléolo grande semelhante a uma inclusão, com tamanho aproximado de um pequeno linfócito (5 a 7 mícron de diâmetro)** (Fig. 13-24*A*). O citoplasma é abundante. Diversas variantes da célula de Reed-Sternberg também são reconhecidas. As **variantes mononucleares** contêm um único núcleo com um nucléolo grande semelhante a uma inclusão (Fig. 13-24*B*). As **células lacunares** (observadas no subtipo esclerose nodular) possuem núcleos mais delicados, pregueados ou multilobados e citoplasma claro e abundante que, com frequência, se rompe durante a preparação dos cortes histológicos, deixando o núcleo situado em um espaço oticamente vazio (uma lacuna) (Fig. 13-24*C*). Nas formas clássicas do LH, as células de Reed-Sternberg sofrem uma forma peculiar de morte celular, segundo a qual as células encolhem e se tornam picnóticas, processo descrito como “mumificação”. **Variantes linfoistocíticas (células L&H)** com núcleos polipoides, nucléolos inconspícuos e citoplasma moderadamente abundante são características do subtipo predominância linfocitária (Fig. 13-24*D*).

FIGURA 13-24 Células de Reed-Sternberg e variantes. **A**, Célula de Reed-Sternberg diagnóstica, com dois lobos nucleares, nucléolos grandes do tipo inclusão e abundante citoplasma, está circundada por linfócitos, macrófagos e um eosinófilo. **B**, Célula de Reed-Sternberg, variante mononuclear. **C**, Célula de Reed-Sternberg, variante lacunar. Essa variante apresenta o núleo dobrado ou multilobado, situando-se em um espaço oticamente vazio, o qual corresponde a um artefato criado pela rotura do citoplasma durante o corte histológico. **D**, Célula de Reed-Sternberg, variante linfoistiocítica. Várias dessas células com membranas nucleares evidenciando pregas múltiplas, nucléolos pequenos, cromatina fina e abundante citoplasma pálido estão presentes. (**A**, Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

O LH deve ser distinguido de outras condições em que células semelhantes às células de Reed-Sternberg podem ser observadas, como, por exemplo, mononucleose infecciosa, cânceres de tecidos sólidos e LNHs de grandes células. O diagnóstico do LH depende da identificação de células de Reed-Sternberg em um microambiente de células inflamatórias não neoplásicas. As células de Reed-Sternberg do LH também apresentam um perfil imunoistoquímico característico.

Com base nessas informações, retornamos às subclasses de LH, apontando alguns dos aspectos morfológicos e imunofenotípicos mais relevantes de cada uma delas (resumidos na Tabela 13-8). As manifestações clínicas comuns a todas essas subclasses serão apresentadas posteriormente.

Tabela 13-8

Subtipos de Linfoma de Hodgkin

Subtipo	Morfologia e Imunofenótipo	Aspectos Clínicos Típicos
Esclerose nodular	Células lacunares frequentes e eventuais células RS diagnósticas; fundo constituído por infiltrado de linfócitos T, eosinófilos, macrófagos e plasmócitos; faixas fibróticas que dividem as áreas celulares em nódulos. Células RS CD15+, CD30+; geralmente EBV-	Corresponde ao subtipo mais comum; geralmente com doença em estádio I ou II; ocorre de forma equivalente em homens e mulheres, em sua maioria pacientes adultos jovens
Celularidade mista	Células RS diagnósticas e variantes mononucleares frequentes; infiltração de fundo rica em linfócitos T, eosinófilos, macrófagos, plasmócitos; células RS CD15+, CD30+; 70% EBV+	Mais de 50% apresentam-se como estádio III ou IV da doença; maior incidência em homens; incidência bifásica, com pico em adultos jovens e novamente em adultos com mais de 55 anos
Rico em linfócitos	Células RS diagnósticas e variantes mononucleares frequentes; infiltração de fundo rica em linfócitos T; células RS CD15+, CD30+; 40% EBV-	Incomum; mais frequente em homens; tende a ser visto em adultos mais velhos
Depleção linfocitária	Variante reticular: células RS diagnósticas e variantes frequentes; escassez de células reativas de fundo; células de RS CD15+, CD30+; a maioria EBV+	Incomum; mais comum em homens mais velhos, indivíduos infectados pelo HIV e nos países em desenvolvimento; muitas vezes, apresenta-se com doença avançada
Predominância linfocitária	Variantes L&H (células pipoca) frequentes, em um fundo de células dendríticas foliculares e células B reativas; células RS CD20+, CD15-, C30-; EBV-	Incomum; jovens do sexo masculino com linfadenopatia cervical ou axilar; mediastinal

L&H, linfoistiocítico; célula RS, célula de Reed-Sternberg.

Tipo Esclerose Nodular. É a forma mais comum de LH, representando de 65% a 70% dos casos. Caracteriza-se pela presença da variante lacunar das células de Reed-Sternberg e pela **deposição de colágeno em faixas, que dividem os linfonodos em nódulos circunscritos** (Fig. 13-25). A fibrose pode ser escassa ou abundante. As células de Reed-Sternberg são encontradas em um fundo inflamatório polimórfico constituído por células T, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos. As células de Reed-Sternberg diagnósticas são frequentemente incomuns. As células de Reed-Sternberg – nesse e em outros subtipos "clássicos" do LH – apresentam um imunofenótipo característico; são positivas para PAX5 (fator de transcrição de célula B), CD15 e CD30, e negativas para outros marcadores de células B, marcadores de células T e CD45 (antígeno leucocitário comum). Como em outras formas de LH, o acometimento de baço, fígado, medula óssea e outros órgãos e tecidos pode aparecer em seu devido tempo na forma de nódulos tumorais irregulares similares àqueles observados nos linfonodos. Raramente esse subtipo é associado ao EBV.

FIGURA 13-25 Linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular. O pequeno aumento mostra faixas róseas bem definidas de colágeno acelular que subdivide o tumor em nódulos. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

O tipo esclerose nodular ocorre com a mesma frequência em homens e mulheres. Apresenta propensão para acometer os linfonodos cervicais inferiores, supraclaviculares e mediastinais de adolescentes ou adultos jovens. O prognóstico é excelente.

Tipo Celularidade Mista. Essa forma de LH constitui aproximadamente 20% a 25% dos casos. Os linfonodos envolvidos são substituídos difusamente por um infiltrado celular heterogêneo, que inclui células T, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos benignos presentes em meio às células de Reed-Sternberg (Fig. 13-26). **Em geral, as células de Reed-Sternberg diagnósticas e as variantes mononucleares são abundantes. As células de Reed-Sternberg são infectadas pelo EBV em aproximadamente 70% dos casos**. O imunofenótipo é idêntico ao observado no tipo esclerose nodular.

FIGURA 13-26 Linfoma de Hodgkin tipo celularidade mista. Uma célula diagnóstica binucleada é circundada por células reativas, que incluem eosinófilos (citoplasma vermelho brilhante), linfócitos e histiócitos. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

O LH de celularidade mista é mais comum em homens. Em comparação com os subtipos de predominância linfocitária e esclerose nodular, é provável que acometa indivíduos mais velhos e que esteja associado a sintomas sistêmicos, como, por exemplo, suores noturnos e perda de peso, e também a um estádio avançado do tumor. No entanto, o prognóstico geral é muito bom.

Tipo Rico em Linfócitos. Trata-se de uma forma rara de LH clássico, em que os linfócitos reativos são responsáveis pela maioria do infiltrado celular. Na maior parte dos casos, os linfonodos são difusamente comprometidos, porém, em algumas situações, observa-se uma nodularidade indistinta decorrente da presença de folículos residuais de células B. Essa manifestação é diferenciada do tipo com predominância linfocitária, em razão da presença frequente de variantes mononucleares e células de Reed-Sternberg diagnósticas com perfil imunofenotípico "clássico". Associa-se ao EBV em aproximadamente 40% dos casos e apresenta um prognóstico que varia de muito bom a excelente.

Tipo Depleção Linfocitária. Essa é a forma menos comum de LH, representando menos de 5% dos casos. Caracteriza-se pela escassez de linfócitos e a abundância relativa de células de Reed-Sternberg ou suas variantes pleomórficas. O imunofenótipo das células de Reed-Sternberg é idêntico ao observado nos outros tipos clássicos de LH. A imunofenotipagem é essencial, visto que a maioria dos tumores suspeitos de serem LH depleção linfocitária demonstra ser LNH de grandes células. **Em mais de 90% dos casos, as células de Reed-Sternberg são infectadas com o EBV.**

O LH depleção linfocitária ocorre predominantemente em idosos, em indivíduos HIV+ de qualquer idade e em países não industrializados. O estádio avançado e os sintomas sistêmicos são frequentes, e a evolução geral é menos favorável que nos outros subtipos.

Tipo Predominância Linfocitária. Essa variante "não clássica" incomum do LH representa aproximadamente 5% dos casos. Os gânglios linfáticos comprometidos são substituídos por um infiltrado nodular de linfócitos pequenos misturados a números variáveis de macrófagos (Fig. 13-27). Em geral, é difícil observar as células de Reed-Sternberg "clássicas". Por outro lado, esse tumor contém as denominadas variantes L&H (linfocíticas e histiocíticas), que possuem núcleo multilobulado semelhante a uma "pipoca" ("célula *popcorn*"). Em geral, os eosinófilos e plasmócitos são poucos ou até mesmo ausentes.

FIGURA 13-27 Linfoma de Hodgkin tipo predominância linfocitária. Numerosos linfócitos de aspecto maduro circundam as variantes linfoistiocíticas dispersas (células "pipoca"). (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

Em contraste às células de Reed-Sternberg encontradas nas formas clássicas do LH, as variantes **L&H expressam marcadores de células B típicos de células B do centro germinativo**, como, por exemplo, CD20 e BLC6, e são geralmente negativas para CD15 e CD30. O padrão nodular típico de crescimento se deve à presença de folículos expandidos de células B, os quais são povoados com variantes L&H, numerosas células B reativas e células dendríticas foliculares. Os genes IgH das variantes L&H mostram evidência de hipermutação somática em progresso, uma modificação que ocorre apenas em células B do centro germinativo. Em 3% a 5% dos casos, esse tipo se transforma em um tumor semelhante ao linfoma difuso de grandes células B. O EBV não está associado a esse subtipo.

A maioria dos pacientes são homens, geralmente com idade inferior a 35 anos, que apresentam linfadenopatia cervical ou axilar. O acometimento do mediastino e da medula óssea é raro. Em algumas situações, essa forma de LH tem maior probabilidade de recorrência do que os subtipos clássicos, mas o prognóstico é excelente.

Aspectos Clínicos

Comumente, o LH se manifesta como uma linfadenopatia indolor. Os pacientes com os tipos esclerose nodular ou predominância linfocítica tendem a se apresentar no estádio I–II da doença e, em geral, estão livres de manifestações sistêmicas. Pacientes com a doença disseminada (estágios III–IV) ou com os subtipos celularidade mista ou depleção linfocitária têm maiores chances de apresentar sintomas constitucionais, como febre, suores noturnos e perda de peso. Na maioria dos casos, observa-se anergia cutânea resultante da depressão da imunidade mediada por células. A mistura de fatores liberados pelas células de Reed-Sternberg (Fig. 13-28) suprime as respostas imunes T_H1 e pode contribuir para a desregulação da imunidade.

FIGURA 13-28 Sinais mediadores propostos para a inter-relação entre as células de Reed-Sternberg e as células circunjacentes normais nas formas clássicas do Linfoma de Hodgkin. ***CD30L***, ligante de CD30; ***bFGF***, fator de crescimento básico de fibroblastos; ***M-CSF***, fator estimulante de colônias de monócitos; ***HGF***, fator de crescimento de hepatócito (que se liga ao receptor c-MET); ***TGFβ***, fator de crescimento transformador β; ***TNFα***, fator de necrose tumoral α; ***CTL***, célula T citotóxica CD8+; *T_H1 e T_H2*, subgrupos de linfócitos T auxiliares (i.e.,*helper)* CD4+; ***Treg***, células T reguladoras.

A propagação do LH é notavelmente estereotipada: em primeiro lugar, doença nodal, seguida por doença esplênica, doença hepática e, finalmente, pelo acometimento da medula óssea e de outros tecidos. O estadiamento engloba exame físico, imagem radiológica do abdome, pelve e tórax, bem como biópsia da medula óssea (Tabela 13-9). Com os atuais protocolos de tratamento, o estadiamento do tumor, mais do que o tipo histológico, é a variável prognóstica mais importante. O índice de cura dos pacientes com estágios I e IIA é próximo de 90%. Mesmo com a doença avançada (estágios IVA e IVB), a sobrevida livre de doença em 5 anos é de 60% a 70%.

Tabela 13-9

Estadiamento Clínico do Hodgkin e Linfomas não Hodgkin (Classificação Ann Arbor)

Estádio	Distribuição da doença
I	Comprometimento de uma única região ganglionar linfática (I) ou de um único órgão ou sítio extralinfático (IE)
II	Comprometimento de duas ou mais regiões de linfonodos no mesmo lado do diafragma isoladamente (II) ou comprometimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático (IIE)
III	Comprometimento de regiões de linfonodos em ambos os lados do diafragma, sem (III) ou com (IIIE), comprometimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático
IV	Envolvimento difuso de um ou mais órgãos ou sítios extralinfáticos, com ou sem comprometimento linfático
Todas os estádios são ainda divididos com base na ausência (A) ou na presença (B) dos seguintes sintomas: febre inexplicada, sudorese noturna excessiva e/ou perda de peso inexplicada de mais de 10% do peso corporal normal.	

Dados de Carbone PT *et al.*: Simpósio (Ann Arbor): Estadiamento da doença de Hodgkin. Cancer Res 31:1707, 1971.

O LH localizado em estádio inicial pode ser curado com radioterapia de campo envolvido, e a cura inquestionável desses pacientes foi uma das histórias iniciais de sucesso em oncologia. No entanto, posteriormente reconheceu-se que os sobreviventes no longo prazo tratados com radioterapia apresentaram incidência muito mais elevada de certas doenças malignas, incluindo câncer do pulmão, melanoma e câncer de mama. Os pacientes tratados com os regimes iniciais de quimioterapia contendo agentes alquilantes também tiveram alta incidência de tumores secundários, particularmente leucemia mieloide aguda. Esses resultados preocupantes impulsionaram o desenvolvimento dos atuais regimes de tratamento, que minimizam o uso de radioterapia e empregam agentes quimioterápicos menos genotóxicos; como resultado, a incidência de tumores secundários parece ter sido significativamente reduzida, sem perda da eficácia terapêutica. Os anticorpos anti-CD30 produziram excelentes respostas em pacientes com doença que não tiveram êxito com tratamentos convencionais e representam uma terapia-alvo promissora.

Conceitos-chave

Linfoma de Hodgkin

- Tumor incomum constituído principalmente por infiltrado reativo de linfócitos, macrófagos, eosinófilos, plasmócitos e células estromais misturadas com raras células gigantes tumorais, chamadas células de Reed-Sternberg e variantes.
- Dois tipos gerais, clássico (que tem vários subtipos) e de predominância linfocitária, são distinguidos com base nas características morfológicas e nos aspectos imunofenotípicos.
- As células de Reed-Sternberg dos tipos clássicos do LH geram várias citocinas e quimiocinas que influenciam a resposta do hospedeiro, a qual, por sua vez gera fatores que mantêm o crescimento das células tumorais.
- Com frequência, as formas clássicas são associadas a mutações adquiridas que ativam o fator de transcrição NF-kB e com infecção pelo EBV.
- O LH de predominância linfocitária expressa marcadores de células B e não está associado a EBV.

Neoplasias Mieloides

O aspecto comum desse grupo heterogêneo de neoplasias é sua origem a partir das células progenitoras hematopoiéticas. Essas doenças comprometem primariamente a medula e, em menor grau, os órgãos hematopoiéticos secundários (baço, fígado e linfonodos) e, em geral, se manifestam através de sintomas relacionados com a hematopoiese alterada. Existem três amplas categorias de neoplasia mieloide:

- *Leucemias mieloides agudas*, em que o acúmulo de formas mieloides imaturas (blastos) na medula óssea suprime a hematopoiese normal.
- *Síndromes mielodisplásicas*, em que a maturação defeituosa dos progenitores mieloides dão origem à hematopoiese ineficaz, levando a citopenias.
- *Distúrbios mieloproliferativos*, em que, em geral, há produção aumentada de um ou mais tipos de células sanguíneas.

A patogênese das neoplasias mieloides é mais bem compreendida no contexto da hematopoiese normal, que envolve uma hierarquia de células-tronco hematopoiéticas, progenitores comprometidos e elementos mais diferenciados (Fig. 13-1). A hematopoiese normal é refinada por mecanismos homeostáticos de retroalimentação envolvendo citocinas e fatores de crescimento que modulam a produção de hemácias, leucócitos e plaquetas na medula. Esses mecanismos são alterados nas medulas acometidas por neoplasias mieloides, que "escapam" dos controles homeostáticos normais do crescimento e sobrevida, suprimindo a função das células-tronco normais residuais. As manifestações específicas das diferentes neoplasias mieloides são influenciadas:

- Pela posição da célula transformada dentro da hierarquia dos progenitores (p. ex., uma célula-tronco hematopoiética pluripotente *versus* um progenitor mais comprometido).
- Pelo efeito dos eventos transformadores na diferenciação, a qual pode ser inibida, desviada ou alterada por mutações oncogênicas particulares.

Como todas as neoplasias mieloides derivam de progenitores hematopoiéticos transformados, não surpreende que os limites entre essas neoplasias sejam eventualmente pouco definidos. As neoplasias mieloides, como outras doenças malignas, tendem a se desenvolver ao longo do tempo, transformando-se em formas mais agressivas da doença. Em particular, tanto as síndromes mielodisplásicas quanto os distúrbios mieloproliferativos frequentemente se "transformam" em LMA. Em um dos distúrbios proliferativos mais importantes – a leucemia mieloide crônica –, também se observa transformação para a leucemia linfoblástica aguda, o que indica que ela tem origem em uma célula-tronco hematopoiética pluripotente transformada.

Leucemia Mieloide Aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia de progenitores hematopoiéticos causada por mutações oncogênicas adquiridas que impedem a diferenciação, resultando na acumulação de blastos mieloides imaturos na medula. A substituição da medula hematopoiética por blastos conduz à falência da medula e a complicações relacionadas a anemia, trombocitopenia e neutropenia. A LMA ocorre em todas as idades, mas a incidência aumenta durante a vida, atingindo seu ápice após 60 anos. Nos Estados Unidos, a cada ano, são registrados aproximadamente 13 mil novos casos.

Classificação

A LMA é muito heterogênea, o que reflete as complexidades da diferenciação celular mieloide. A atual classificação da OMS subdivide a LMA em quatro categorias (Tabela 13-10). A primeira inclui as formas de LMA que estão associadas a determinadas alterações genéticas, as quais são importantes, porque se correlacionam com o prognóstico e orientam a terapia. Também são incluídas categorias da LMA que surgem após um distúrbio mielodisplásico (SMD, Síndrome Mielodisplásica) ou com aspectos semelhantes à SMD e à LMA relacionada com a terapia. As LMAs pertencentes a essas duas categorias apresentam aspectos genéticos distintos e respondem precariamente à terapia. Uma quarta categoria "cesta de papel" inclui as LMAs que perdem qualquer um desses aspectos. Estas são classificadas de acordo com o grau de diferenciação e linhagem dos blastos leucêmicos. Em virtude do papel crescente dos aspectos citogenéticos e moleculares na condução terapêutica, a mudança relativa à classificação genética da LMA é inevitável e desejável.

Tabela 13-10

Principais Subtipos de LMA na Classificação da OMS

Classe	Prognóstico	Morfologia/Comentários
I. AML com Aberrações Genéticas		
LMA com t(8;21) (q22;q22); gene de fusão RUNX1/ETO	Favorável	Gama completa de maturação mieloide; Bastões de Auer facilmente encontrados; grânulos citoplasmáticos anormais
LMA com inv(16) (p13;q22); gene de fusão CBFB/MYH11	Favorável	Diferenciação mielocítica e monocítica; precursores eosinofílicos anormais, com grânulos basófilos anormais
LMA com t(15;17) (q22;11-12); gene de fusão RARA/PML	Intermediário	Numerosos bastões de Auer, muitas vezes em faixas no interior de progranulócitos individuais; grânulos primários geralmente muito proeminentes, porém imperceptíveis na variante microgranular; alta incidência de CID
LMA com t(11q23;v); diversos genes de fusão MLL	Desfavorável	Em geral, com algum grau de diferenciação monocítica
LMA com citogenética normal e mutação NPM	Favorável	Detectada por meio de coloração imunoistoquímica para NPM
II. LMA com Características Semelhantes à SDM		
Com antecedente da SMD	Desfavorável	Diagnóstico baseado no histórico clínico
LMA com displasia multilinhagem	Desfavorável	Células em maturação com características displásticas típicas da SMD
LMA com anomalias citogenéticas semelhantes à SMD	Desfavorável	Associado a anomalias 5q-, 7q-, 20q-
III. LMA, Relacionada à Terapia	**Muito desfavorável**	**Se utilizada a terapia de alquilação ou de radiação, período de latência de 2 a 8 anos, anomalias citogenéticas semelhantes às da SMD (p. ex., 5q-, 7q-); se utilizada a terapia com inibidores da topoisomerase tipo II (p. ex., etoposideo), de 1 a 3 anos de latência, translocações envolvendo LLM (11q23).**
IV. LMA, Sem Outra Especificação		
LMA, minimamente diferenciada	Intermediário	Negativo para mieloperoxidase; antígenos mieloides detectados nos blastos por citometria de fluxo
LMA sem maturação	Intermediário	> 3% de blastos positivos para mieloperoxidase
LMA com maturação mielocítica	Intermediário	Todas as etapas da maturação mieloide
LMA com maturação mielomonocítica	Intermediário	Diferenciação monocitoide e mieloide
LMA com maturação monocítica	Intermediário	Monoblastos esterase positivos e promonócitos predominam na medula; pode haver monoblastos ou monócitos maduros no sangue
LMA com maturação eritroide	Intermediário	Subtipo eritroide/mieloide definido por > 50% de precursores eritroides displásticos em maturação e > 20% de mieloblastos; o subtipo eritroide puro é definido por > 80% de precursores eritroides, sem mieloblastos
LMA com maturação megacariocítica	Intermediário	Blastos de linhagem megacarocítica predominam; detectados com anticorpos contra marcadores específicos para megacariocíticos (GPIIb/IIIa ou vWF); frequentemente associada à fibrose da medula, a mais comum LMA na Síndrome de Down

LMA, leucemia mieloide aguda; **CID**, coagulação intravascular disseminada; **SMD**, Síndrome Mielodisplásica; **NPM**, nucleofosmina; **vWF**, fator de von Willebrand.

Patogênese

Muitas aberrações genéticas recorrentes detectadas na LMA alteram os genes que codificam os fatores de transcrição necessários à diferenciação mieloide normal. Por exemplo, os dois rearranjos cromossômicos mais comuns, t(8;21) e inv(16), alteram os genes RUNX1 e CBFβ, respectivamente. Esses dois genes codificam os polipeptídios que se ligam uns aos outros para formar um fator de transcrição RUNX1/CBF1β, o qual é necessário para a hematopoiese normal. A t(8;21) e a inv(16) criam genes de fusão que codificam as proteínas quiméricas, as quais interferem na função de RUNX1/CBF1β e bloqueiam a maturação das células mieloides. No

entanto, experimentos efetuados em modelos de ratos indicam que as lesões genéticas que simplesmente bloqueiam a maturação das células precursoras mieloides não são suficientes para provocar LMA. Assim, outras alterações genéticas (ver adiante) também são essenciais.

Há crescentes evidências de que as mutações que levam à ativação das vias de sinalização do fator de crescimento colaboram com as alterações nos fatores de transcrição para produzir a LMA. Observa-se um bom exemplo na LMA com a t(15;17), a leucemia promielocítica aguda. A t(15;17) ainda cria outro gene de fusão que codifica uma parte do receptor de ácido retinoico-[alfa] (RAR[alfa]) unido à porção de uma proteína denominada PML (*pro-myelocytic leucemia, inducer of*; PML). Como discutido no Capítulo 7, essa proteína de fusão interfere na diferenciação terminal de granulócitos, um efeito que pode ser ultrapassado pelo tratamento com o ácido *alltrans*-retinoico ou com o trióxido de arsênico. No entanto, a expressão da proteína de fusão PML-RAR[alfa] nas células da medula óssea de ratos produz doença apenas em ratos idosos, sugerindo que a translocação PML-RAR[alfa] isolada não seja suficiente. De fato, LMAs com t(15;17) (um subtipo denominado de leucemia promielocítica aguda) também apresentam mutações ativadoras frequentes no gene FLT3, um receptor de tirosina-quinase que transmite sinais que mimetizam a sinalização do fator de crescimento normal, aumentando, assim, a proliferação e a sobrevida celular. Como é possível prever, a combinação de PML-RAR[alfa] e FLT3 ativado é um potente indutor de LMA em ratos. Outras observações semelhantes na LMA humana e em modelos experimentais indicam que a ativação aberrante das vias de sinalização do fator de crescimento é uma característica comum da LMA.

O sequenciamento minucioso dos genomas de LMA também revelou mutações inesperadamente frequentes que afetam fatores impactantes no estado do "epigenoma", sugerindo, portanto, que as alterações epigenéticas desempenham papel crucial na LMA. A expressão genética é regulada por dois tipos de modificação epigenética: a metilação do DNA e as modificações pós-translacionais de histonas (p. ex., acetilação, metilação, fosforilação). Alguns dos genes mais frequentemente mutados na LMA codificam fatores que influenciam a metilação do DNA ou que levam a modificações nas histonas. Outros 15% dos tumores apresentam mutações envolvendo os genes que codificam os componentes do complexo de coesinas, proteínas que regulam a estrutura tridimensional da cromatina. O mecanismo preciso por meio do qual essas mutações contribuem para o desenvolvimento da LMA ainda não foi determinado, consistindo, atualmente, em uma área de pesquisa que está em alta.

Morfologia

O diagnóstico de LMA se baseia na presença de pelo menos 20% de blastos mieloides na medula óssea. Vários tipos de blastos mieloides são reconhecidos, e alguns tumores individuais podem apresentar mais de um tipo de blasto ou blastos com aspectos híbridos. Os **mieloblastos** têm cromatina nuclear delicada, dois a quatro nucléolos e citoplasma mais volumoso do que os linfoblastos (Fig. 13-29*A*). Com frequência, o citoplasma contém grânulos azurofílicos delicados e positivos para peroxidase. Os **bastões de Auer**, grânulos azurofílicos característicos em forma de agulhas, estão presentes em muitos casos; são particularmente numerosos na LMA com a t(15;17) (leucemia promielocítica aguda) (Fig. 13-30*A*). Os **monoblastos** (Fig. 13-30*B*) possuem núcleo pregueado ou lobulado, não evidenciam bastões de Auer e são positivos para esterase não especifica. Em algumas LMAs, os blastos apresentam diferenciação megacariocítica, que, com frequência, é acompanhada por fibrose da medula causada pela liberação de citocinas fibrogênicas. Raramente os blastos da LMA evidenciam diferenciação eritroide.

FIGURA 13-29 **A**, Leucemia mieloide aguda sem maturação (subtipo FAB M1). Os mieloblastos têm cromatina nuclear delicada, nucléolos proeminentes e finos grânulos azurofílicos no citoplasma. **B**, Na análise por citometria de fluxo, os blastos mieloides, representados pelos pontos vermelhos, expressam CD34, marcador de células-tronco multipotentes, porém não expressam CD64, marcador de células mieloides maduras. **C**, Os mesmos blastos mieloides expressam CD33, marcador de células mieloides imaturas, e um subgrupo expressa CD15, marcador de células mieloides mais maduras. Com esses dados, esses blastos são células mieloides com maturação limitada. (**A**, Cortesia do Dr. Robert W. McKenna Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex; **B** e **C**, Cortesia do Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Ore.)

FIGURA 13-30 Subtipos de leucemia mieloide aguda. **A**, Leucemia promielocítica aguda com t(15;17) (subtipo FAB M3). O aspirado de medula óssea mostra promielócitos neoplásicos, com grânulos azurofílicos numerosos e anomalamente grosseiros. Outros aspectos característicos incluem a presença de várias células com núcleo bilobado, enquanto uma célula no centro do campo contém múltiplos bastões de Auer, semelhantes a agulhas. **B**, Leucemia mieloide aguda com diferenciação monocítica (subtipo FAB M5b). O esfregaço do sangue periférico mostra um monoblasto e cinco promonócitos, com membranas nucleares pregueadas. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

O número de células leucêmicas no sangue é altamente variável. Os blastos podem ser de mais de 100.000/mm^3, mas estão abaixo de 10.000/mm^3 em aproximadamente 50% dos pacientes. **Ocasionalmente, os blastos estão totalmente ausentes do sangue (leucemia aleucêmica)**. Por esse motivo, o exame da medula óssea é essencial para se excluir leucemia aguda nos pacientes pancitopênicos.

Imunofenótipo

Devido à possível dificuldade em se distinguirem morfologicamente os mieloblastos dos linfoblastos, o diagnóstico de LMA é confirmado pela realização de colorações para os antígenos mieloides específicos (Figs. 13-29*B* e *C*).

Citogenética

A análise citogenética desempenha um papel crucial na classificação da LMA. As alterações cariotípicas são detectadas em 50% a 70% dos casos com técnicas padrão e em aproximadamente 90% através do uso de uma técnica específica de bandeamento de alta resolução. Determinadas anormalidades cromossômicas se correlacionam a certos aspectos clínicos. As LMAs que surgem *de novo* em adultos jovens estão comumente associadas a translocações cromossômicas equilibradas, particularmente t(8;21), inv(16) e t(15;17). Em contraste, as LMAs originadas após SMD ou após exposição a agentes lesivos ao DNA (como quimioterapia ou radioterapia) frequentemente apresentam deleções ou monossomias envolvendo os cromossomos 5 e 7 e, em geral, perdem as translocações cromossômicas. A exceção a essa regra é a LMA que ocorre após o tratamento com inibidores da topoisomerase II, fortemente associada às translocações que envolvem o gene MLL no cromossomo 11q23. Também é possível que, em idosos, a LMA esteja associada às "más" aberrações, como as deleções dos cromossomos 5q e 7q.

Aspectos Clínicos

Algumas semanas ou poucos meses depois do aparecimento dos sintomas, a maioria dos pacientes apresenta-se com queixas relacionadas a *anemia*, *neutropenia* e *trombocitopenia*, mais notavelmente fadiga, febre e hemorragia espontânea da mucosa e cutânea. Você lembrará que esses achados são muito similares àqueles produzidos pela LLA. A trombocitopenia resulta em diátese hemorrágica, que, com frequência, é proeminente. Equimoses e petéquias cutâneas, hemorragias nas serosas dos revestimentos das cavidades corpóreas e das vísceras, assim como hemorragia nas mucosas da gengiva e do trato urinário são comuns. Pró-coagulantes e fatores fibrinolíticos liberados pelas células leucêmicas, principalmente na LMA com a t(15;17), exacerbam a tendência à hemorragia. As infecções são frequentes, em especial na cavidade oral, pele, pulmões, rins, bexiga urinária e cólon, e, muitas vezes, são causadas por agentes oportunistas, como fungos, *Pseudomonas* e comensais.

Em geral, os sinais e sintomas relacionados ao comprometimento de outros tecidos além da medula são menos evidentes na LMA do que na LLA, mas as neoplasias com diferenciação monocítica frequentemente infiltram a pele (*leucemia cutis*) e a gengiva, o que provavelmente reflete a tendência normal de os monócitos extravasarem para os tecidos. A disseminação para o sistema nervoso central é menos comum do que na LLA. Eventualmente, a LMA se manifesta como uma massa localizada de partes moles, conhecida como mieloblastoma, sarcoma granulocítico ou cloroma. Com o passar do tempo e sem um tratamento sistêmico, inevitavelmente tais tumores progridem para a LMA plenamente desenvolvida.

Prognóstico

Cerca de 60% dos pacientes atingem remissão completa com a quimioterapia, mas apenas 15% a 30% permanecem livres da doença por 5 anos. No entanto, o resultado varia significativamente entre os diferentes subtipos moleculares. Com a terapia-alvo usando ácido trans-retinoico e sais de arsênico (Cap. 7), as LMAs com a t(15;17) agora têm o melhor prognóstico de qualquer tipo, sendo curável em mais de 80% dos pacientes. As LMAs com t(8;21) ou inv(16) apresentam um prognóstico relativamente bom com a quimioterapia convencional, especialmente na ausência de mutações do gene KIT. Em contrapartida, o prognóstico é muito ruim para LMAs em sequência à SMD ou à terapia genotóxica, ou que ocorrem em adultos mais idosos, possivelmente porque, nessas situações, a doença surge de um contexto de danos ou de esgotamento das células-tronco hematopoiéticas. Essas formas de LMA de alto risco (assim como a LMA reincidente de todos os tipos) são tratadas com transplante de medula óssea, sempre que possível.

Recentemente, o sequenciamento de genomas de LMA revelou novos preditores moleculares de resposta clínica. É certo que os conhecimentos obtidos no sequenciamento de DNA desempenharão papel cada vez mais importante na escolha da terapia e na estratificação de pacientes em ensaios clínicos de novas terapias, tais como medicamentos que visam ao epigenoma do tumor.

Síndromes Mielodisplásicas

O termo "síndrome mielodisplásica" (SMD) refere-se a um grupo de alterações clonais das células-tronco, caracterizadas por defeitos na maturação associados à hematopoiese ineficaz e ao alto risco de transformação para LMA. Na SMD, a medula óssea é parcial ou totalmente substituída pela progênie clonal de uma célula-tronco multipotente neoplásica que retém a capacidade de se diferenciar, fazendo-o, contudo, de

modo ineficaz e desordenado. Essas células anormais ficam dentro da medula óssea e, desse modo, os pacientes apresentam citopenias no sangue periférico.

A SMD pode ser tanto primária (idiopática) quanto secundária à prévia exposição a um agente genotóxico ou à radioterapia (SMD-t). Em geral, a SMD-t aparece 2 a 8 anos após a exposição genotóxica. Todas as formas de SMD podem transformar-se em LMA, mas a transformação ocorre com maior frequência e mais rapidamente na SMD-t. Embora, tipicamente, as alterações morfológicas características sejam observadas na medula e no sangue periférico, o diagnóstico requer correlação com outros exames laboratoriais. A análise citogenética é particularmente útil, visto que certas alterações cromossômicas (discutidas a seguir) são frequentemente observadas.

Patogênese

A patogênese da SMD é pouco compreendida, porém novos e importantes ganhos para sua compreensão vêm do recente e minucioso sequenciamento de genomas da SMD, que identificou uma série de genes mutados de forma recorrente. Esses genes podem ser agrupados em três grandes categorias funcionais, como descrito a seguir:

- *Fatores epigenéticos*. Mutações frequentes são vistas envolvendo muitos dos mesmos fatores epigenéticos que estão mutados na LMA, incluindo fatores que regulam metilação do DNA e modificações de histona; assim como a LMA, a desregulação de epigenoma parece ser importante na gênese da SMD.
- *Fatores do* splicing *do RNA*. Um subconjunto de tumores apresenta mutações envolvendo componentes na extremidade 3′ do maquinário de configuração do RNA. O impacto dessas mutações na latência do RNA e em outras funções nucleares ainda não é conhecido.
- *Fatores de Transcrição*. Essas mutações afetam os fatores de transcrição, que são necessários para a mielopoiese normal e podem contribuir para a diferenciação desordenada que caracteriza a SMD.

Além disso, aproximadamente 10% dos casos de SMD apresentam mutações com perda de função no gene supressor de tumor TP53, correlacionando-se com a presença de um cariótipo complexo e resultados clínicos particularmente desfavoráveis. Tanto a SMD primária quanto a SMD-t estão associadas a anormalidades cromossômicas recorrentes, incluindo monossomias do 5 e do 7, deleções do 5q, 7q e 20q e trissomia do 8.

Tal como acontece na aneuploidia em outros cânceres, não se sabe como essas alterações contribuem para a SMD. Uma ideia com alguma evidência experimental é a de que o ganho – ou a perda – de uma única cópia de genes-chave é suficiente para dar vantagem às células no crescimento, e que a aneuploidia é um meio de se alcançar esse resultado. Por exemplo, aumentos sutis na conhecida oncoproteína MYC são suficientes para estimular o crescimento celular. Particularmente, o gene MYC está localizado no cromossomo 8, e a trissomia 8 é uma das formas mais comuns de aneuploidia em uma ampla gama de tumores mieloides. Igualmente, a região que, em geral, é perdida no cromossomo 5q contém um gene que codifica a proteína ribossômica RPS14. Em sistemas experimentais, a perda de uma cópia de RPS14 produz eritropoiese ineficaz, uma das marcas da SMD.

Morfologia

Embora a medula óssea seja geralmente hipercelular ao diagnóstico, algumas vezes apresenta-se normocelular ou, menos comumente, hipocelular. O aspecto mais característico é a diferenciação desordenada (displásica) que afeta as linhagens eritroide, granulocítica, monocítica e megacariocítica em vários graus (Fig. 13-31). Dentro da série eritroide, anormalidades comuns incluem **sideroblastos em anel**, eritroblastos com mitocôndrias contendo ferro, visíveis como grânulos perinucleares em aspirados ou biópsias coradas com azul da Prússia; a **maturação megaloblastoide**, semelhante àquela observada na deficiência de vitamina B12 e de folato (Cap. 14); e as **anormalidades do brotamento nuclear**, reconhecidas como núcleos disformes, com contornos frequentemente polipoides. Os neutrófilos, muitas vezes, contêm números reduzidos de grânulos secundários, granulações tóxicas e/ou corpos de Döhle. As **células pseudo-Pelger-Hüet**, neutrófilos com apenas dois lobos nucleares, são geralmente observadas, enquanto os neutrófilos que perderam completamente a segmentação são detectados apenas algumas vezes. Os megacariócitos com lobos nucleares únicos (**hipolobados**) ou com múltiplos núcleos distintos também são característicos. Os **blastos mieloides** podem estar aumentados, mas representam menos de 20% da celularidade total da medula. Com frequência, o sangue contém células pseudo-Pelger-Hüet, plaquetas gigantes, macrófagos e poiquilócitos, acompanhados por uma relativa ou absoluta

monocitose. Em geral, os blastos mieloides compõem 10% dos leucócitos no sangue.

FIGURA 13-31 Mielodisplasia. São mostradas formas características de mielodisplasia. **A**, Progenitores nucleados de hemácias, com núcleos múltiplos ou multilobados. **B**, Sideroblastos em anel, progenitores eritroides com mitocôndrias contendo ferro, observados como grânulos azuis perinucleares (coloração por azul da prússia). **C**, Células pseudo-Pelger-Hüet, neutrófilos com apenas dois lobos, em vez do normal, que é de três a quatro, observados nas regiões superior e inferior do campo. **D**, Megacariócitos com núcleos múltiplos, no lugar do núcleo normal, único, multilobado. (**A**, **B**, **D**, Aspirados de medula; **C**, Esfregaço de sangue periférico.)

Aspectos Clínicos

A SMD primária é predominantemente uma doença de idosos; a idade média inicial é de 70 anos. Em até metade dos casos é descoberta incidentalmente no exame de sangue de rotina. Quando sintomática, manifesta-se com fraqueza, infecções e hemorragias, todas decorrentes de pancitopenia.

A SMD primária é dividida, de acordo com os aspectos morfológicos e citogenéticos, em oito categorias, com base na classificação da OMS, detalhes que estão além do nosso objetivo. Um sistema de pontuação prognóstico tem sido desenvolvido, agrupando os pacientes em cinco grandes grupos prognósticos. Em resumo, resultados clínicos piores são (compreensivelmente) previstos pela maior contagem de blastos e citopenias mais graves, assim como pela presença de alterações cromossômicas clonais múltiplas.

A sobrevida média na SMD primária varia de 9 a 29 meses, mas alguns indivíduos nos grupos com bom prognóstico podem viver por 5 anos ou mais. De modo geral, a progressão para a LMA ocorre em 10% a 40% dos indivíduos e, em geral, é acompanhada pelo surgimento de anormalidades citogenéticas adicionais. Muitas vezes, os pacientes vão a óbito por causa de complicações decorrentes de trombocitopenia (hemorragia) e neutropenia (infecção). A perspectiva é até mais desfavorável no caso da SMD-t, cuja sobrevida média é de apenas 4 a 8 meses. Na SMD-t, as citopenias tendem a ser mais graves, e a progressão para a LMA é frequentemente mais rápida.

As opções de tratamento são bastante limitadas. Em pacientes mais jovens, o transplante alogênico de medula óssea oferece esperança para a reconstituição da hematopoiese normal e para a sobrevida mais longa. Os pacientes mais velhos com SMD recebem tratamento de suporte com antibióticos e transfusões com derivados sanguíneos. Medicamentos como talidomida (ver discussão anterior sobre mieloma) e inibidores da metilação do

DNA melhoram a eficácia da hematopoiese e as contagens no sangue periférico em um subgrupo de pacientes. A presença do 5q- isolado está correlacionada com uma resposta hematológica aos medicamentos como a talidomida, mas, até o momento, a resposta aos inibidores da metilação do DNA é imprevisível.

Distúrbios Mieloproliferativos

A característica patogênica comum dos distúrbios mieloproliferativos é a presença de mutação de tirosina-quinases constitutivamente ativadas ou outras alterações adquiridas nas vias de sinalização que conduzem à independência do fator de crescimento. Os fatores de crescimento hematopoiético agem em progenitores normais através da ligação a receptores de superfície e da ativação de tirosina-quinases, que, por sua vez, ativam as vias que promovem o crescimento e a sobrevida celulares (Cap. 7). As tirosina-quinases mutantes encontradas nos distúrbios mieloproliferativos escapam do controle normal e levam a proliferação e sobrevida de progenitores da medula óssea independentemente dos fatores de crescimento. Como as mutações nas tirosina-quinases subjacentes a vários distúrbios mieloproliferativos não prejudicam a diferenciação, a consequência mais comum é o aumento na produção de um ou mais elementos sanguíneos maduros. A maior parte dos distúrbios mieloproliferativos tem origem em progenitores mieloides multipotentes, enquanto outros derivam de células-tronco pluripotentes que dão origem às células linfoides e às mieloides.

Há um grau considerável de sobreposições clínicas e morfológicas entre os distúrbios mieloproliferativos. Os aspectos mais comuns incluem:

- *Direcionamento aumentado para proliferação* na medula óssea.
- *Homing* das células-tronco neoplásicas para órgãos hematopoiéticos secundários, produzindo *hematopoiese extramedular.*
- Transformação variável para uma fase de exaustão caracterizada por *fibrose da medula* e *citopenias* no sangue periférico.
- Transformação variável para *leucemia aguda*.

Certos distúrbios mieloproliferativos estão fortemente associados a mutações ativadoras de tirosina-quinases específicas. A compreensão dessas condições e a disponibilidade de inibidores de quinases têm aumentado a importância das análises moleculares das mutações das tirosina-quinases, tanto com propósitos de diagnóstico quanto para a seleção da terapia. Nós nos limitaremos à discussão sobre os distúrbios mieloproliferativos mais comuns, cuja classificação se baseia em critérios clínicos, laboratoriais e moleculares. A mastocitose sistêmica, um distúrbio mieloproliferativo associado a mutações na tirosina-quinase do KIT, é discutida em Distúrbios da Pele (Cap. 25). A associação dos vários distúrbios mieloproliferativos com as mutações específicas das tirosina-quinases (incluindo vários distúrbios raros que não são discutidos aqui) é resumida na Tabela 13-11.

Tabela 13-11

Mutações Tirosina-Quinase nos Distúrbios Mieloproliferativos

Distúrbio	Mutação	Frequência[*]	Consequências[†]
Leucemia mieloide crônica	gene de fusão *BCR-ABL*	100%	ativação constitutiva da quinase ABL[‡]
Policitemia vera	Mutações pontuais JAK2	> 95%	Ativação constitutiva da quinase JAK2
Trombocitemia essencial	Mutações pontuais JAK2	50% a 60%	Ativação constitutiva da quinase JAK2
	Mutações pontuais MPL	5% a 10%	Ativação constitutiva da quinase MPL
Mielofibrose primária	Mutações pontuais JAK2	50% a 60%	Ativação constitutiva da quinase JAK2
	Mutações pontuais MPL	5% a 10%	Ativação constitutiva da quinase MPL
Mastocitose sistêmica	Mutações pontuais KIT	> 90%	Ativação constitutiva da quinase KIT
Leucemia eosinofílica crônica[§]	Gene de fusão FIP1L1-PDGFRA Gene de fusão PDE4DIP-PDGFRB	Comum Raro	Ativação constitutiva da quinase PDGFRα Ativação constitutiva da quinase PDGFRβ [‡]
Leucemia de células-tronco[‖]	Vários genes de fusão FGFR1	100%	Ativação constitutiva da quinase FGFR1[¶]

[*]Referente à frequência dentro de uma categoria diagnóstica.

[†]Todas estimulam sinais pró-crescimento e sinais de sobrevida independentemente dos ligantes.

[‡]Responde à terapia com imatinibe.

[§]Associada à endocardite de Loeffler (Cap. 12).

[‖]Distúrbio raro originado nas células-tronco hematopoiéticas pluripotentes que se apresenta como distúrbio mieloproliferativo e leucemia/linfoma linfoblástico concomitantes.

[¶]Responde à terapia com PKC412.

Leucemia Mieloide Crônica

A leucemia mieloide crônica (LMC) é diferente de outros distúrbios mieloproliferativos pela presença de um gene quimérico BCR-ABL derivado de porções do gene BCR no cromossomo 22 e do gene ABL no cromossomo 9. O BCR-ABL direciona a síntese de uma tirosina-quinase BCR-ABL constitutivamente ativa (Fig. 13-32), que, na LMC, usualmente é de 210 kDa. Em mais de 90% dos casos, o BCR-ABL é criado a partir de uma translocação recíproca (9;22)(q34;q11) (*cromossomo Filadélfia* [Ph]). Nos demais casos, o gene de fusão BCR-ABL é formado por rearranjos citogeneticamente complexos ou crípticos, devendo ser detectado por outros métodos, como, por exemplo, hibridização *in situ* por fluorescência ou análises por PCR. A célula de origem é uma célula-tronco hematopoiética pluripotente.

BCR (cromossomo 22)
ABL (cromossomo 9)
Quebra do DNA
Translocação
Quebra do DNA
Translocação
BCR-ABL (*der* cromossomo 22)
mRNA da fusão *BCR-ABL*
Proteína de fusão BCR-ABL 210kDa
Dimerização, atividade constitutiva da quinase
RAS
STAT
AKT
Proliferação e sobrevida independentemente do fator de crescimento
Diferenciação normal

FIGURA 13-32 Patogênese da leucemia mieloide crônica. A quebra e a junção dos genes BCR e ABL criam um gene quimérico de fusão *BCR-ABL* que codifica uma tirosina-quinase BCR-ABL constitutivamente ativa. A proteína BCR-ABL ativa múltiplas vias de sinalização positiva, que intensificam a proliferação e a sobrevida das células progenitoras da medula óssea independentemente do fator de crescimento. Como o BCR-ABL não interfere na diferenciação, o resultado final é aumento dos elementos maduros no sangue periférico, em particular granulócitos e plaquetas.

Patogênese

Em geral, as tirosina-quinases são reguladas pela dimerização mediada pelo ligante e pela autofosforilação, que criam uma quinase ativada capaz de fosforilar outros substratos proteicos (Caps. 3 e 7). A porção BCR do BCR-ABL contém um domínio de dimerização que se autoassocia, levando à ativação da porção tirosina-quinase do ABL. A quinase ABL, por sua vez, fosforila as proteínas que induzem a sinalização através das mesmas vias de pró-crescimento e pró-sobrevida ativadas por fatores de crescimento hematopoiéticos, incluindo as vias RAS, JAK/STAT e AKT. Por motivos desconhecidos, preferencialmente o BCR-ABL direciona a proliferação dos progenitores granulocíticos e megacariocíticos, causando também a liberação anormal das formas granulocíticas

imaturas da medula óssea para o sangue.

Morfologia

A medula óssea é marcantemente **hipercelular**, por causa do grande número de precursores granulocíticos em maturação, que, em geral, incluem uma proporção elevada de eosinófilos e basófilos. Há também muitos megacariócitos que, em geral, incluem formas pequenas e displásicas. Os progenitores eritroides estão presentes em um número normal ou levemente reduzido. Um aspecto característico é a presença de macrófagos com grande quantidade de citoplasma pregueado e de cor azul-esverdeada, dispersos, denominados histiócitos "azul-mar". A deposição aumentada de reticulina é típica, mas, no início do curso, a presença evidente de fibrose medular é rara. O sangue aponta presença de **leucocitose, frequentemente excedendo 100.000 células/mm^3** (Fig. 13-33), que consiste predominantemente em neutrófilos, formas em banda, metamielócitos, mielócitos, eosinófilos e basófilos. Em geral, os blastos representam menos de 10% das células circulantes. Também costuma haver aumento no número de plaquetas, algumas vezes acentuadamente. Com frequência, o baço encontra-se aumentado como resultado da extensa hematopoiese extramedular (Fig. 13-34) e, muitas vezes, contém infartos com diferentes tempos de evolução. A hematopoiese extramedular também pode produzir hepatomegalia e linfadenopatia discretas.

FIGURA 13-33 Leucemia mieloide crônica. Esfregaço de sangue periférico mostra muitos neutrófilos maduros, alguns metamielócitos e um mielócito. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

FIGURA 13-34 Leucemia mieloide crônica (baço). Baço aumentado (2.630 g; normal: 150 a 200 g), com polpa vermelha expandida decorrente de hematopoiese neoplásica. (Cortesia do Dr. Daniel Jones, Departamento de Patologia, MD Anderson Cancer Center, Houston, Tex.)

Aspectos Clínicos

Primariamente, a LMC é uma doença de adultos, mas que também ocorre em crianças e adolescentes. A fase de maior incidência é da quinta à sexta décadas de vida. Por ano, há aproximadamente 4.500 novos casos nos Estados Unidos.

O início é insidioso. A anemia de leve a moderada e o hipermetabolismo decorrente da renovação celular aumentada resultam em fadiga, fraqueza, perda de peso e anorexia. Algumas vezes, o primeiro sintoma é uma sensação de desconforto no abdome causada pela esplenomegalia, ou dor aguda no quadrante superior esquerdo que se deve ao infarto esplênico. A melhor forma de distinguir a LMC das outras neoplasias mieloproliferativas é pela detecção do gene de fusão BCR-ABL, através da análise cromossômica ou da técnica de PCR.

A história natural é de progressão lenta; mesmo sem tratamento, a sobrevida média é de aproximadamente 3 anos. Após um período variável de 3 anos, em média, cerca de 50% dos pacientes entram em uma "fase acelerada", caracterizada por acentuada anemia e trombocitopenia, algumas vezes acompanhadas de elevado número de basófilos no sangue. Anormalidades citogenéticas clonais adicionais, como trissomia do 8, isocromossomo 17q ou duplicação do cromossomo Ph, são comuns. No intervalo de 6 a 12 meses, a fase acelerada termina num quadro semelhante à leucemia aguda (*crise blástica*). Nos outros 50% dos pacientes, as crises blásticas ocorrem abruptamente, sem uma fase acelerada. Em 70% das crises, os blastos têm origem mieloide (crise blástica mieloide), enquanto, na maioria dos casos remanescentes, os blastos derivam de células pré-B (crise blástica linfoide). Isso é considerado uma evidência de que a LMC surge a partir de uma célula-tronco pluripotente com potencial tanto mieloide quanto linfoide.

Considerando que, muitas vezes, as leucemias agudas resultam de mutações complementares que envolvem um fator de transcrição e uma tirosina-quinase, é viável prever que a crise blástica seja causada por uma mutação adquirida em um regulador-chave de transcrição. Essa previsão foi observada na crise blástica linfoide, em que 85% dos casos estão associados a mutações que interferem na atividade do gene Ikaros, um fator de transcrição que regula a diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas. Os mesmos tipos de mutações de Ikaros também são observadas nas LLA-B positivas para BCR-ABL, sugerindo que esses dois tipos agressivos de leucemia têm uma base patogênica semelhante.

A compreensão da patogênese molecular da LMC tem conduzido ao emprego de agentes medicamentosos que têm como alvo o BCR-ABL. O tratamento com inibidores de BCR-ABL resulta em remissão hematológica mantida em mais de 90% dos pacientes, com efeitos colaterais geralmente toleráveis. Esses inibidores diminuem significativamente o número de células BCR-ABL positivas na medula e em outros lugares, mas não extingue a "célula- tronco" da LMC, que se mantém em níveis baixos. Como resultado, não está claro se os inibidores de BCR-ABL são sempre verdadeiramente curativos. No entanto, esse tipo de terapia-alvo controla a contagem

sanguínea e diminui substancialmente o risco de transformação para a fase acelerada e a ocorrência da crise blástica, que representa a maior ameaça para o paciente. Pode ser que, ao baixar o direcionamento proliferativo das células progenitoras positivas para BCR-ABL, os inibidores de BCR-ABL diminuam a taxa na qual as células adquirem mutações que levam à progressão da doença.

A outra grande ameaça para o paciente é o aparecimento de resistência aos inibidores de BCR-ABL de primeira geração, que, em cerca de 50% dos casos, tem origem nas mutações do BCR-ABL e, nos demais casos, em mutações de outras quinases. Esse problema, em parte, foi superado pelo desenvolvimento de inibidores quinase de segunda e terceira gerações, que são ativos contra as formas mutantes do BCR-ABL. Para os pacientes relativamente jovens, o transplante de células-tronco hematopoiéticas realizado na fase estável é curativo em cerca de 75% dos casos. A perspectiva é menos favorável quando sobrevém uma fase acelerada ou uma crise blástica, já que o transplante e o tratamento com inibidores do BCR-ABL revelam-se bem menos eficazes nessas situações.

Policitemia Vera

A policitemia vera está fortemente associada a mutações pontuais ativadoras da tirosina-quinase JAK2. A policitemia vera (PV) se caracteriza pela produção aumentada de elementos eritroides, granulócitos e plaquetas (panmielose), mas grande parte dos sintomas clínicos é ocasionada pelo aumento de hemácias (policitemia). A PV deve ser diferenciada da policitemia relativa resultante da hemoconcentração e de outras causas de policitemia absoluta (Cap. 14).

Patogênese

O gene JAK2 participa da via JAK/STAT, que se encontra a jusante de vários receptores de fatores de crescimento hematopoiéticos, incluindo o receptor da eritropoietina. Na PV, as células progenitoras têm necessidades acentuadamente reduzidas de eritropoietina e de outros fatores de crescimento hematopoiéticos devido à sinalização constitutiva de JAK2. Em consequência, os níveis séricos de eritropoietina na PV são muitos baixos, enquanto as formas secundárias de policitemia absoluta apresentam altos níveis de eritropoietina. O hematócrito elevado leva ao aumento da viscosidade sanguínea e da sedimentação. Esses fatores hemodinâmicos, juntamente com trombocitose e função plaquetária anormal, tornam os pacientes com PV propensos ao desenvolvimento de trombose e hemorragia.

Mais de 97% dos casos estão associados à mutação do JAK2, resultando em uma substituição de valina por fenilalanina no resíduo 617; outras mutações do JAK2 são detectadas na maioria (talvez até mesmo em todos) dos demais casos. As formas mutantes de JAK2 encontradas na PV tornam a proliferação da linhagem de células hematopoiéticas independente dos fatores de crescimento e, quando essas mutações são expressas em células progenitoras de medula óssea murina, causam uma síndrome semelhante à PV, a qual está associada à fibrose medular. Em 25% a 30% dos casos, as células tumorais contêm duas cópias mutantes de JAK2, um genótipo que está associado a uma contagem maior de células brancas, esplenomegalia mais significativa, prurido sintomático e maior taxa de progressão para a fase de exaustão.

O direcionamento proliferativo na PV (e outros distúrbios mieloproliferativos associados às mutações JAK2) é menor do que na LMC, a qual está associada à hipercelularidade mais pronunciada da medula, leucocitose e esplenomegalia. Presumivelmente, os sinais de JAK2 são quantitativamente mais fracos ou qualitativamente diferentes daqueles produzidos pelo BCR-ABL (Fig. 13-32).

Morfologia

A medula óssea é hipercelular, mas, em geral, apresenta pequena quantidade de gordura residual. **O aumento do número de progenitores eritroides é sutil e, em geral, também acompanhado por um acréscimo dos precursores granulocíticos, assim como de megacariócitos.** Ao diagnóstico, observa-se aumento moderado a acentuado nas fibras de reticulina em aproximadamente 10% das medulas. É comum haver discreta organomegalia, causada, no início do curso, principalmente pela congestão; nesse estágio, a hematopoiese extramedular é mínima. O sangue periférico contém números elevados de basófilos e plaquetas anormalmente grandes.

Na fase tardia, a PV costuma progredir para uma fase de exaustão caracterizada por extensa fibrose da

medula que substitui as células hematopoiéticas. Isso se faz acompanhar por hematopoiese extramedular acentuada no baço e no fígado, frequentemente levando a uma acentuada organomegalia (Fig. 13-35). A transformação para a LMA, com seus aspectos característicos, ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes.

FIGURA 13-35 Policitemia vera, fase de exaustão. Esplenomegalia maciça (3.020 g; normal: 150 a 200 g) em grande parte devido à hematopoiese extramedular que ocorre no contexto de mielofibrose avançada. (Cortesia do Dr. Mark Fleming, Departamento de Patologia, Children's Hospital, Boston, Mass.)

Aspectos Clínicos

A PV é incomum, com incidência de um para três por 100.000 casos por ano. Tem início insidioso, geralmente em adultos de meia-idade tardia. A maior parte dos sintomas está relacionada ao aumento da massa de hemácias e do hematócrito. Em geral, também há elevação do volume sanguíneo total. Em conjunto, esses fatores resultam em fluxo sanguíneo anormal, particularmente do lado venoso de baixa pressão da circulação, que se torna bastante distendido. Os pacientes são pletóricos e cianóticos devido a estase e desoxigenação do sangue nos vasos periféricos. Cefaleia, vertigem, hipertensão e sintomas gastrointestinais são comuns. Intenso prurido e ulceração péptica podem ocorrer, possivelmente resultantes da liberação de histamina pelos basófilos. A alta renovação celular leva à hiperuricemia; a gota sintomática é detectada em 5% a 10% dos casos.

Numa situação mais problemática, a anormalidade no fluxo sanguíneo e na função plaquetária leva ao risco aumentado tanto de hemorragia quanto de episódios trombóticos. Aproximadamente 25% dos pacientes buscam atendimento por causa de trombose venosa profunda, infarto miocárdico ou acidente vacular cerebral. Em algumas ocasiões, as tromboses também ocorrem nas veias hepáticas (produzindo a síndrome de Budd-Chiari) e nas veias portais e mesentéricas (levando ao infarto intestinal). Deve-se lembrar que, por vezes, complicações trombóticas precedem o aparecimento das descobertas hematológicas típicas. As hemorragias menores (epistaxe, sangramento das gengivas) são comuns, e as hemorragias potencialmente fatais ocorrem em 5% a 10% dos casos.

A concentração de hemoglobina varia de 14 a 28 g/dL e, em geral, o hematócrito é de 60% ou mais. Em determinadas situações, as hemorragias crônicas resultam em deficiência de ferro, o que pode suprimir a eritropoiese o bastante para diminuir o hematócrito à taxa normal, um exemplo de dois defeitos agindo um

contra o outro para "corrigir" uma anormalidade laboratorial. A contagem de leucócitos varia de 12.000 a 50.000 células/mm^3, enquanto a contagem de plaquetas é frequentemente superior a 500.000 células/mm^3. As plaquetas normalmente exibem anormalidades morfológicas, como, por exemplo, formas gigantes, e costumam mostrar-se defeituosas nos estudos funcionais de agregação.

Sem tratamento, a morte por hemorragia ou trombose ocorre no intervalo de meses do diagnóstico. No entanto, a simples manutenção da massa de hemácias bem próxima dos níveis normais por flebotomia estende a sobrevida média para aproximadamente 10 anos. Os inibidores de JAK2 estão em fase pré-clínica de desenvolvimento e representam uma forma promissora de terapia-alvo.

O aumento da sobrevida com o tratamento tem revelado que a PV tende a evoluir para uma "fase de exaustão", durante a qual os aspectos clínicos e anatômicos de mielofibrose primária se desenvolvem. A doença passa por essa transição em aproximadamente 15% a 20% dos pacientes após um período médio de 10 anos. Caracteriza-se pelo surgimento de fibrose obstrutiva na medula óssea (mielofibrose) e extensa hematopoiese extramedular, principalmente no baço, que aumenta consideravelmente. Os mecanismos responsáveis pela progressão para a fase de exaustão são desconhecidos.

Em aproximadamente 2% dos pacientes, a PV se transforma em LMA. De forma surpreendente, o clone da LMA costuma perder mutações do JAK2, sugerindo que as mutações causais do JAK2 ocorrem em uma célula-tronco anormal que já abriga mutações potencialmente oncogênicas e que, por conseguinte, "corre o risco" de dar origem a vários tumores mieloides diferentes. Ao contrário da LMC, raramente se observa a transformação para LLA, consistente com a origem celular derivada de um progenitor comprometido com a diferenciação mieloide.

Trombocitemia Essencial

A trombocitemia essencial (TE) é frequentemente associada à ativação de mutações pontuais em JAK2 (50% dos casos) ou MPL (5% a 10% dos casos), uma tirosina-quinase receptora que, em geral, é ativada pela trombopoietina. Além disso, estudos recentes de sequenciamento de DNA revelaram que a maioria dos demais casos apresenta mutações na calreticulina, uma proteína com várias funções descritas no retículo endoplasmático e no citoplasma. Como as mutações de JAK2 e da calreticulina são mutuamente exclusivas, acredita-se que as mutações da calreticulina também aumentam a sinalização JAK-STAT por meio de mecanismos ainda desconhecidos.

A TE se manifesta clinicamente através da contagem elevada de plaquetas e é separada da PV e da mielofibrose primária com base na ausência de policitemia e fibrose na medula, respectivamente. Naqueles casos sem mutação na tirosina-quinase, as causas de trombocitose reativa, como, por exemplo, os distúrbios inflamatórios e de deficiência de ferro, devem ser excluídas antes de se estabelecer o diagnóstico.

A sinalização constitutiva de JAK2 ou LMP torna os progenitores independentes de trombopoietina e conduz à hiperproliferação. A mutação de JAK2 é a mesma encontrada em praticamente todos os casos de PV. Ainda não se conhece o motivo pelo qual alguns pacientes com mutações de JAK2 apresentam PV, enquanto outros manifestam TE. Alguns casos de "TE" podem ser realmente PV disfarçadas pela deficiência de ferro (mais comum em indivíduos diagnosticados com TE), mas é provável que isso aconteça apenas em uma pequena fração dos pacientes. Como mencionado, a maioria dos casos sem mutações de JAK2 ou de LMP apresenta mutações de calreticulina em seu lugar.

Em geral, a celularidade da medula óssea é ligeiramente aumentada, mas os megacariócitos estão com frequência em número bastante elevado e incluem formas anormais de tamanho aumentado. Fibrilas delicadas de reticulina são observadas com frequência, mas a fibrose da mielofibrose primária (ver adiante) está ausente. Os esfregaços periféricos costumam revelar a presença de plaquetas grandes anormais (Fig. 13-36), muitas vezes acompanhadas por leucocitose leve. Graus mais modestos de hematopoiese extramedular podem ocorrer, produzindo organomegalia discreta em aproximadamente 50% dos pacientes. Em raríssimos casos, a fase de exaustão da fibrose medular ou a transformação para a LMA se estabelecem posteriormente.

FIGURA 13-36 Trombocitemia essencial. Esfregaço de sangue periférico mostra trombocitose acentuada, incluindo plaquetas gigantes com tamanho que se aproxima ao das hemácias circunjacentes.

A incidência de TE é de um para três por 100.000 por ano. Em geral, ocorre depois dos 60 anos, mas também pode ser observada em adultos jovens. Disfunções das plaquetas derivadas do clone neoplásico podem resultar em trombose e hemorragia, as principais manifestações clínicas. As plaquetas não estão apenas em números elevados; também costumam demonstrar anormalidade qualitativa nos exames funcionais. Os tipos de eventos trombóticos são similares àqueles observados na PV; incluem trombose venosa profunda, trombose venosa hepática e portal e infarto miocárdico. Um sintoma característico é *eritromelalgia*, sensação de palpitação e queimação das mãos e dos pés causada pela oclusão das pequenas arteríolas por agregação plaquetária, que também pode ser observada na PV.

A TE consiste em um distúrbio indolente com longos períodos assintomáticos interrompidos por crises ocasionais de trombose e hemorragia. O tempo médio de sobrevida é de 12 a 15 anos. As complicações trombóticas são mais prováveis em pacientes com contagens elevadas de plaquetas e mutações JAK2 homozigóticas. A terapia consiste em agentes quimioterápicos brandos que suprimem a trombopoiese.

Mielofibrose Primária

A característica típica da mielofibrose primária é o desenvolvimento de fibrose obstrutiva na medula. A substituição da medula por fibrose suprime a hematopoiese da medula óssea, resultando em citopenia e extensa hematopoiese extramedular. Histologicamente, o aspecto é idêntico à fase de exaustão, que, vez ou outra, ocorre na fase tardia do curso de outros distúrbios mieloproliferativos. Essa similaridade também engloba a patogênese molecular subjacente.

Mutações ativadoras de JAK2 estão presentes em 50% a 60% dos casos, enquanto mutações ativadoras de LMP estão presentes em 1% a 5% dos demais casos de mielofibrose primária. Da mesma forma que acontece com a TE, recentemente observou-se que a maior parte dos demais casos apresenta mutações de calreticulina, que, hipoteticamente, devem dar origem ao aumento na sinalização de JAK-STAT.

A principal característica patológica é a extensa deposição de colágeno na medula por fibroblastos não neoplásicos. Inexoravelmente, a fibrose substitui os elementos hematopoiéticos da medula óssea, incluindo as células-tronco, eventualmente conduzindo à falência medular. Provavelmente, é causada pela liberação inadequada de fatores fibrogênicos pelos megacariócitos neoplásicos. Dois fatores sintetizados por megacariócitos estão envolvidos: o fator de crescimento derivado de plaquetas e o TGF-β. Como você deve recordar, o fator de *crescimento derivado de plaquetas* e o TGF-β são mitógenos de fibroblastos. Além disso, o TGF-β promove deposição de colágeno e angiogênese, as quais são observadas na mielofibrose.

À medida que a fibrose da medula óssea progride, as células-tronco hematopoiéticas circulantes se instalam em nichos nos órgãos hematopoiéticos secundários, como baço, fígado e linfonodos, levando ao aparecimento de hematopoiese extramedular. Por razões mal compreendidas, a produção de hemácias nos sítios extramedulares é desordenada. Esse aspecto, aliado à supressão concomitante da função medular, resulta em anemia moderada a grave. Não está claro se a mielofibrose primária (particularmente quando associada às mutações em JAK2 ou MPL) é realmente distinta da PV e da TE, ou meramente reflete a progressão rápida e incomum para a fase de exaustão desses distúrbios mieloproliferativos.

Morfologia

No início do curso, a medula óssea é frequentemente hipercelular, devido ao aumento do número de células de todas as linhagens em fase de maturação, um aspecto que lembra a PV. Morfologicamente, os precursores eritroides e granulocíticos parecem normais, mas os megacariócitos são grandes, displásicos e anormalmente agrupados. Nesse estádio, a fibrose é mínima, e o sangue pode apresentar leucocitose e trombocitose. **Com a progressão, a medula se torna mais hipocelular e difusamente fibrótica**. Grupos de megacariócitos atípicos com formas nucleares incomuns (semelhantes a "nuvens") são observados e elementos hematopoiéticos são encontrados com frequência dentro dos sinusoides dilatados, que são uma manifestação da grave distorção da arquitetura tecidual causada pela fibrose. Em uma fase mais tardia do curso, o espaço na medula fibrótica pode ser convertido em osso, uma alteração denominada "osteoesclerose". Esses aspectos são idênticos àqueles vistos na fase de exaustão de outros distúrbios mieloproliferativos.

A obstrução fibrótica do espaço medular resulta em extensa hematopoiese extramedular, principalmente no baço, que, em geral, se encontra significativamente aumentado, algumas vezes pesando até 4.000g. Macroscopicamente, tais baços são firmes e apresentam coloração difusa vermelha a cinza. Como na LMC, os infartos subcapsulares são comuns (Fig. 13-40). Inicialmente, a hematopoiese extramedular é confinada aos sinusoides, mas depois se expande para os cordões. O fígado pode estar moderadamente aumentado devido à presença de focos sinusoidais de hematopoiese extramedular. A hematopoiese também pode surgir no interior dos linfonodos, mas linfadenopatia significativa é incomum.

A fibrose da medula óssea é refletida nos vários achados sanguíneos característicos (Fig. 13-37). A distorção da medula resulta na liberação prematura de precursores eritroides nucleados e progenitores precoces de granulócitos (**leucoeritroblastose**), além de células imaturas que também entram na circulação através dos sítios de hematopoiese extramedular. **Hemácias em forma de lágrimas** (dacriócitos), células provavelmente lesadas durante o processo de desenvolvimento na medula fibrótica, também são observadas com frequência. Embora características da mielofibrose primária, a leucoeritroblastose e as hemácias em forma de lágrimas são observadas em muitos distúrbios infiltrativos da medula, incluindo doenças granulomatosas e tumores metastáticos. Outros achados sanguíneos comuns, embora não específicos, incluem plaquetas anormalmente grandes e basofilia.

FIGURA 13-37 Mielofibrose primária (esfregaço de sangue periférico). Dois precursores eritroides nucleados e várias células em forma de lágrima (dacriócitos) são evidentes. Células mieloides imaturas estão presentes em outros campos. Uma imagem idêntica pode ser vista em outras doenças que produzem distorção da medula e fibrose.

Aspectos Clínicos

A mielofibrose primária é menos comum do que a PV e a TE, em geral ocorrendo em indivíduos com mais de 60 anos. Exceto quando precedida por outro distúrbio mieloproliferativo, chama a atenção por causa da anemia progressiva e da esplenomegalia, a qual produz uma sensação de plenitude no quadrante superior esquerdo. Sintomas inespecíficos, como fadiga, perda de peso e suores noturnos, resultam do aumento de metabolismo associado à expansão na massa de células hematopoiéticas. Hiperuricemia e gota secundária causada pelo alto índice de renovação celular podem complicar o quadro.

Tipicamente, estudos laboratoriais demonstram anemia normocrômica normocítica de moderada a grave acompanhada por leucoeritroblastose. Em geral, a contagem de leucócitos é normal ou reduzida, mas pode estar marcadamente elevada (80.000 a 100.000 células/mm^3) no início do curso. A contagem de plaquetas é normal ou elevada ao diagnóstico, mas a trombocitopenia sobrevém quando a doença progride. Esses achados sanguíneos são inespecíficos; a biópsia da medula óssea é essencial para o diagnóstico.

A mielofibrose primária é uma doença muito mais difícil de se tratar do que a PV ou a TE. O curso é variável, mas a sobrevida média está na faixa de 3 a 5 anos. As condições de ameaça à vida incluem infecções intercorrentes, episódios trombóticos, hemorragia relacionada às anormalidades plaquetárias e transformação para LMA, que ocorre em 5% a 20% dos casos. Quando a mielofibrose é extensa, em alguns casos surge a LMA nos sítios extramedulares, incluindo linfonodos e partes moles. Recentemente, inibidores de JAK2 foram aprovados para o tratamento dessa doença, mostrando-se eficazes em diminuir a esplenomegalia e os sintomas constitucionais. O transplante de células-tronco hematopoiéticas oferece alguma esperança de cura no caso das pessoas mais jovens e suficientemente aptas para suportar o procedimento.

Conceitos-chave

Neoplasias Mieloides

Tumores mieloides que ocorrem principalmente em adultos e se dividem em três grandes grupos:

Leucemias Mieloides Agudas (LMAs)

- Tumores agressivos compostos de blastos indiferenciados da linhagem mieloide, que substituem a medula e suprimem a hematopoiese normal
- Associadas a diversas mutações adquiridas que levam à expressão de fatores de transcrição anormais, os quais, por sua vez, interferem na diferenciação mieloide
- Muitas vezes, também associadas a mutações em genes que codificam os componentes das vias de sinalização do receptor de fator de crescimento ou dos reguladores do epigenoma

Distúrbios Mieloproliferativos

- Tumores mieloides em que a produção de elementos mieloides formados é inicialmente aumentada, levando a contagens sanguíneas elevadas e à hematopoiese extramedular
- Comumente associados a mutações adquiridas que conduzem à ativação constitutiva de tirosina-quinases, que, por sua vez, mimetizam os sinais dos fatores de crescimento normais. As quinases patogênicas mais comuns são BCR-ABL (associada à LMC) e JAK2 mutada (associada a policitemia vera e mielofibrose primária)
- Todos esses distúrbios podem transformar-se em leucemia aguda e, em uma fase de exaustão de fibrose da medula, associar-se a anemia, trombocitopenia e esplenomegalia.

Síndromes Mielodisplásicas

- Tumores mieloides mal compreendidos caracterizados por hematopoiese e alterações da maturação, a qual se mostra desordenada e ineficaz
- Recentemente, descobriu-se que, com frequência, abrigam mutações nos fatores de *splicing* e reguladores epigenéticos
- Manifesta-se com uma ou mais citopenias e progride em 10% a 40% dos casos para LMA

Histiocitose de Células de Langerhans

Histiocitose é um termo que engloba uma variedade de distúrbios proliferativos de células dendríticas ou macrófagos. Alguns distúrbios, como, por exemplo, os raros linfomas histiocíticos, são nitidamente malignos, enquanto outros, como as proliferações reativas de macrófagos nos linfonodos, são evidentemente benignos. Situadas entre esses dois extremos, estão as histiocitoses de células de Langerhans, um conjunto de proliferações de um tipo especial de célula dendrítica imatura denominada célula de Langerhans (Cap. 6).

A origem e a natureza das células que proliferam na histiocitose de células de Langerhans são controversas, levando à discussão sobre se é uma neoplasia ou um processo reativo. O sequenciamento recente resolveu, em grande parte, essa questão, já que a maioria dos casos apresenta mutações que são conhecidas por serem oncogênicas em outros contextos. A mutação mais comum é uma substituição ativa de valina para glutamato no resíduo 600, no gene BRAF, já discutido por causa de seu papel na tricoleucemia, a qual está presente em 55% a 60% dos casos. Mutações menos comuns também foram detectadas nos genes TP53, RAS, e MET tirosina-quinase. Assim, parece não haver dúvida de que muitas dessas proliferações são de origem neoplásica.

Independentemente do quadro clínico, as células de Langerhans em proliferação apresentam citoplasma abundante, frequentemente vacuolado, além de núcleos vesiculosos que contêm pregas ou estrias lineares (Fig. 13-38*A*). A presença de *grânulos de Birbeck* no citoplasma é característica. Os *grânulos de Birbeck* são túbulos pentalaminares, frequentemente com uma extremidade terminal dilatada cuja aparência se assemelha a uma raquete de tênis (Fig. 13-38*B*), contendo a proteína langerina. Além disso, as células tumorais também expressam HLA-DR, S-100 e CD1a.

FIGURA 13-38 Histiocitose de células de Langerhans. **A**, Células de Langerhans, com núcleos dobrados ou ranhuras, e citoplasma moderadamente abundante, pálido, estão em meio a alguns eosinófilos. **B**, Microfotografia eletrônica mostra grânulos de Birbeck de forma cilíndrica alongada, com periodicidade característica e extremidade terminal dilatada. (**B**, Cortesia do Dr. George Murphy, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

A histiocitose das células de Langerhans apresenta-se como várias manifestações clinicopatológicas:

- *Histiocitose de células de Langerhans multissistêmica multifocal* (*doença de Letterer-Siwe*) ocorre com maior frequência antes dos 2 anos de idade, mas, algumas vezes, pode atingir indivíduos adultos. Um aspecto clínico dominante é o desenvolvimento de lesões cutâneas semelhantes a uma erupção seborreica, causadas por infiltrados de células de Langerhans sobre as partes anterior e posterior do tronco e no couro cabeludo. A maioria apresenta, simultaneamente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, lesões pulmonares e (eventualmente) lesões ósseas osteolíticas destrutivas. Com frequência, a extensa infiltração da medula resulta

em anemia, trombocitopenia e na predisposição para infecções recidivantes, como otite média e mastoidite. Em alguns casos, as células tumorais são bastante anaplásicas; algumas vezes, esses tumores são referidos como sarcoma de células de Langerhans. O curso da doença não tratada é rapidamente fatal. Com a quimioterapia intensiva, 50% dos pacientes sobrevivem por 5 anos.

- *Histiocitose de células de Langerhans de um único sistema com envolvimento unifocal e multifocal* (*granuloma eosinofílico*) se caracteriza pela proliferação de células de Langerhans em meio a números variáveis de eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Em geral, mas nem sempre, os eosinófilos são um componente evidente do infiltrado, o qual, tipicamente, surge nas cavidades medulares dos ossos, principalmente na calvária, nas costelas e no fêmur. Em casos mais raros, as lesões em um único sistema com histologia idêntica surgem na pele, nos pulmões ou no estômago. As *lesões unifocais* afetam mais comumente o sistema esquelético em crianças mais velhas ou em adultos. As lesões ósseas podem ser assintomáticas ou podem causar dor, fragilidade e, em alguns casos, fraturas patológicas. A doença unifocal é indolente e pode ser curada espontaneamente ou por excisão local ou irradiação. Em geral, a *doença de um único sistema e com envolvimento multifocal* afeta as crianças jovens, as quais apresentam múltiplas massas ósseas erosivas que, algumas vezes, se expandem para as partes moles adjacentes. O acometimento da glândula pituitária posterior do hipotálamo leva ao diabetes insípido em aproximadamente 50% dos pacientes. A combinação dos defeitos nos ossos calvários, diabetes insípido e exoftalmia é chamada de tríade de *Hand-Schuller-Christian*. Muitos pacientes apresentam regressão espontânea; outros podem ser tratados com sucesso através da quimioterapia.
- A *histiocitose de células de Langerhans* pulmonar representa uma categoria especial da doença, observada com mais frequência em adultos fumantes, podendo regredir espontaneamente com a interrupção do tabagismo. Essas lesões têm sido descritas como proliferação reativa das células de Langerhans, mas um total de 40% está associado a mutações do BRAF, sugerindo que, em muitos casos, elas também são neoplásicas na origem.

Um fator que contribui para o *homing* das células de Langerhans neoplásicas é a expressão anormal de receptores de quimiocinas. Por exemplo, enquanto as células de Langerhans epidérmicas normais expressam CCR6, seus homólogos neoplásicos expressam tanto CCR6 quanto CCR7. Isso permite que as células neoplásicas migrem para os tecidos que expressam as quimiocinas relevantes — CCL20 (um ligante para CCR6) na pele e no osso, e CCL19 e 21 (ligantes para CCR7) nos órgãos linfoides.

Baço

O baço é um filtro engenhosamente planejado para o sangue e um sítio de respostas imunes aos antígenos provenientes do sangue. No adulto, pesa, em média, 150g e é coberto por uma fina cápsula de tecido conjuntivo, brilhante, de cor cinza-azulada. Sua superfície de corte revela extensa polpa vermelha marcada por pontos cinzentos, que são os folículos da polpa branca. Esses folículos são constituídos por uma artéria com um colar excêntrico de linfócitos T, denominado bainha linfática periarteriolar. Em determinados intervalos de tempo, essa bainha se expande para formar nódulos linfoides compostos principalmente por linfócitos B, que são capazes de se desenvolver em centros germinativos idênticos àqueles observados nos linfonodos em resposta à estimulação antigênica (Fig. 13-39).

FIGURA 13-39 Arquitetura do baço normal. (Modificado de Faller DV: Diseases of the spleen. In Wyngaarden JB, Smith LH (orgs.): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Filadélfia, WB Saunders, 1988, p. 1.036.)

A polpa vermelha do baço é atravessada por numerosos sinusoides vasculares de paredes delgadas, separados pelos cordões esplênicos ou “cordões de Billroth”. O revestimento endotelial do sinusoide é descontínuo, fornecendo uma passagem para as células sanguíneas entre os sinusoides e os cordões. Os cordões contêm um labirinto de macrófagos frouxamente conectados através de longos processos dendríticos que criam um filtro físico e funcional. Quando atravessa a polpa vermelha, o sangue percorre duas rotas para alcançar as veias esplênicas. Uma parte do sangue flui através dos capilares para os cordões, onde as células sanguíneas se espremem através das lacunas da membrana basal descontínua do revestimento endotelial para alcançar os sinusoides; esse é o circuito aberto ou compartimento lento. No outro, chamado de “circuito fechado”, o sangue passa rápida e diretamente dos capilares para as veias esplênicas. Embora apenas uma pequena fração do sangue siga a rota “aberta”, durante um dia o volume sanguíneo total passa pelos cordões, onde é minuciosamente examinado pelos macrófagos.

O baço exerce quatro funções com grande impacto sobre as doenças:

1. *Fagocitose das células sanguíneas e de material particulado*. Como será discutido em relação às anemias hemolíticas (Cap. 14), as hemácias sofrem extrema deformação durante a passagem dos cordões para os sinusoides. Em condições nas quais se observa a redução da elasticidade das hemácias, estas são aprisionadas nos cordões e prontamente fagocitadas pelos macrófagos. Os macrófagos esplênicos também são responsáveis pela “escavação” das hemácias – um processo que elimina inclusões, como *corpos de Heinz* e *corpos de Howell-Jolly* – e pela remoção de partículas no sangue, como as bactérias.
2. *Produção de anticorpo*. As células dendríticas na bainha linfática periarterial realizam a captura e a

apresentação de antígenos aos linfócitos T. A interação entre linfócitos T e B nas extremidades dos folículos da polpa branca resulta na geração dos plasmócitos secretores de anticorpos, que são encontrados principalmente nos seios da polpa vermelha. O baço parece ser um local importante para a produção de anticorpos contra os polissacáridos microbianos, bem como os autoanticorpos contra uma variedade de autoantígenos.
3. *Hematopoiese*. Durante o desenvolvimento fetal, o baço pode ser um local menos relevante de hematopoiese, porém esse aspecto costuma desaparecer ao nascimento. No entanto, o baço pode tornar-se um local importante de hematopoiese extramedular compensatório em situações de anemia crônica grave (p. ex., em pacientes com talassemia, doença descrita no Cap. 14) e em pacientes com doenças mieloproliferativas, como leucemia mieloide crônica e mielofibrose primária.
4. *Sequestro de elementos figurados do sangue*. O baço normal contém apenas cerca de 30 a 40 mL de hemácias, mas esse volume aumenta significativamente com a esplenomegalia. O baço normal abriga em torno de 30% a 40% da massa plaquetária total no corpo. Com a esplenomegalia, até 80% a 90% da massa plaquetária total pode ser sequestrada nos interstícios da polpa vermelha, produzindo trombocitopenia. De modo similar, o baço aumentado pode aprisionar leucócitos e, assim, induzir a leucopenia.

Como a maior unidade do sistema fagocítico mononuclear, o baço é envolvido em todas as inflamações sistêmicas, nos distúrbios hematopoiéticos generalizados e em muitos distúrbios metabólicos. Em cada situação, o baço passa por um aumento de tamanho (*esplenomegalia*), que é a principal manifestação dos distúrbios desse órgão. Raramente é o sítio primário da doença. A insuficiência esplênica decorrente de esplenectomia ou autoinfarto (como na doença falciforme) apresenta, como manifestação clínica principal, a suscetibilidade aumentada para a sepse causada por bactérias encapsuladas, tais como pneumococos, meningococos e *Haemophilus influenzae*. A perda das funções de filtração e de produção dos anticorpos que resultam da ausência do baço contribui para o risco aumentado de sepse, que pode ser fatal. Todos os indivíduos asplênicos devem ser vacinados contra esses agentes, a fim de reduzir o risco dessa trágica complicação.

Esplenomegalia

Quando suficientemente aumentado, o baço provoca sensação de desconforto no quadrante superior esquerdo e, através de pressão no estômago, causa desconforto após a alimentação. Além disso, o aumento do órgão pode levar a uma síndrome conhecida como *hiperesplenismo*, que se caracteriza por anemia, leucopenia e trombocitopenia, manifestadas individualmente ou em combinação. A causa provável das citopenias é o sequestro aumentado dos elementos figurados e o consequente aumento da fagocitose por macrófagos esplênicos.

A Tabela 13-12 lista os principais distúrbios associados à esplenomegalia. A esplenomegalia, em praticamente todas as condições mencionadas, foi discutida em outra seção. Ainda há alguns distúrbios a considerar.

Tabela 13-12

Distúrbios Associados à Esplenomegalia

I. Infecções
Esplenite inespecífica causada por várias infecções através da corrente sanguínea (particularmente endocardite infecciosa)
Mononucleose infecciosa
Tuberculose
Febre tifoide
Brucelose
Citomegalovírus
Sífilis
Malária
Histoplasmose
Toxoplasmose
Calazar
Tripanossomíase
Esquistossomose
Leishmaniose

Equinococose
II. Estados Congestivos Relacionados à Hipertensão Portal
Cirrose do fígado
Trombose da veia porta ou esplênica
Insuficiência cardíaca
III. Distúrbios Linfoematogênicos
Linfoma de Hodgkin
Linfomas não Hodgkin e leucemias linfocíticas
Mieloma múltiplo
Distúrbios mieloproliferativos
Anemias hemolíticas
IV. Condições Inflamatórias Imunológicas
Artrite reumatoide
Lúpus eritematoso sistêmico
V. Doenças de Depósito
Doença de Gaucher
Doença de Niemann-Pick
Mucopolissacaridoses
VI. Distúrbios Diversos
Amiloidose
Neoplasias primárias e cistos
Neoplasias secundárias

Esplenite Aguda Inespecífica

O aumento do baço ocorre em qualquer infecção proveniente do sangue. Nessas infecções, a reação esplênica inespecífica é causada tanto pelos próprios agentes microbiológicos quanto pelas citocinas que são liberadas como parte da resposta imune.

Morfologia

O baço é aumentado (200-400 g) e ecido. Microscopicamente, o principal aspecto é a congestão aguda da polpa vermelha, que pode invadir e praticamente preencher os folículos linfoides. Em geral, os neutrófilos, plasmócitos e, ocasionalmente, os eosinófilos estão presentes nas polpas branca e vermelha. Às vezes, os folículos da polpa branca podem sofrer necrose, especialmente quando o agente causador é um estreptococo hemolítico. Raramente ocorre formação de abscesso.

Esplenomegalia Congestiva

A obstrução crônica do fluxo de saída venosa causa um tipo de aumento do baço, referido como *esplenomegalia congestiva*. A obstrução venosa pode ser causada por alterações intra-hepáticas que retardam a drenagem da veia porta ou pode ter origem em doenças extra-hepáticas que prejudicam diretamente as veias porta e esplênica. Todas essas alterações resultam em hipertensão da veia porta ou esplênica. A *congestão venosa sistêmica ou central* é encontrada na descompensação cardíaca que compromete o lado direito do coração, como pode ocorrer na doença valvular tricúspide ou pulmonar, cor pulmonale crônico ou após insuficiência do lado esquerdo do coração. A congestão sistêmica está associada apenas ao aumento moderado dos baços, que raramente excedem 500 g em peso.

A *cirrose hepática* é a principal causa da maciça esplenomegalia congestiva. A fibrose hepática em "haste de cachimbo" da esquistossomose causa uma espécie de esplenomegalia congestiva grave, enquanto a cicatrização fibrosa difusa na cirrose alcoólica e na cirrose pigmentar também provoca acentuada esplenomegalia. Outras

formas de cirrose estão menos comumente implicadas na patogênese da esplenomegalia congestiva acentuada.

A esplenomegalia congestiva também é causada por obstrução da veia porta extra-hepática ou da veia esplênica. Isso pode ser resultado da *trombose espontânea da veia porta*, que, em geral, está associada a alguma doença intra-hepática obstrutiva, ou decorrer da inflamação da veia porta (*piloflebite*), que pode ser uma consequência das infecções intraperitoneais. A trombose da veia esplênica pode ser causada por infiltração de tumores provenientes de órgãos vizinhos, tais como carcinomas do estômago ou pâncreas.

Morfologia

A congestão esplênica de longa duração produz aumento significativo do órgão (1.000 a 5.000 g). O órgão é firme e a cápsula é geralmente espessa e de aspecto fibroso. Sob o aspecto microscópico, a polpa vermelha apresenta congestão no início do curso da doença, mas torna-se mais celular e fibrótica de forma gradual e crescente com o tempo. O aumento da pressão venosa portal estimula a deposição de colágeno na membrana basal dos sinusoides, que se tornam dilatados pela rigidez de suas paredes. A resultante lentidão do fluxo sanguíneo dos cordões para os sinusoides prolonga a exposição das células sanguíneas aos macrófagos, resultando em destruição excessiva (hiperesplenismo).

Infartos Esplênicos

Os infartos esplênicos são lesões comuns causadas pela oclusão da artéria esplênica principal ou por qualquer uma de suas ramificações. A falta de ampla oferta de sangue colateral predispõe ao infarto após a oclusão vascular. O baço, juntamente com os rins e o cérebro, é considerado um dos sítios mais frequentes onde os êmbolos se alojam. Nos baços que têm o tamanho normal, os infartos são causados com maior frequência por êmbolos provenientes do coração. Os infartos podem ser pequenos ou grandes, únicos ou múltiplos, ou ainda comprometer todo o órgão. Em geral, são discretos, exceto nos indivíduos com endocardite infecciosa das válvulas mitral ou aórtica, nos quais os infartos sépticos são comuns. Os infartos também são comuns nos baços bastante aumentados, independentemente da causa, presumivelmente porque o suprimento sanguíneo é menor e mais facilmente comprometido.

Morfologia

Infartos assépticos são caracteristicamente pálidos, em forma de cunha e de localização subcapsular. Com frequência, a cápsula de revestimento é coberta por fibrina (Fig. 13-40). Em infartos sépticos, essa aparência é modificada pelo desenvolvimento de necrose supurativa. No curso do processo de cura, grandes cicatrizes deprimidas costumam desenvolver-se.

FIGURA 13-40 Infartos esplênicos. Múltiplos infartos bem circunscritos estão presentes nesse baço, que está acentuadamente aumentado (2.820 g; normal: 150 a 200 g) por hematopoiese extramedular secundária a um distúrbio mieloproliferativo (mielofibrose). Infartos recentes são hemorrágicos e, quanto mais antigos, mais fibróticos, de cor amarelo-acinzentada, pálidos.

Neoplasias

O envolvimento neoplásico do baço é raro, exceto nos tumores mieloides e linfoides, que, com frequência, causam esplenomegalia (ver anteriormente). Fibromas benignos, osteomas, condromas, linfangiomas e hemangiomas podem surgir no baço. Destes, os linfangiomas e hemangiomas são os mais comuns e frequentemente do tipo cavernoso.

Anomalias Congênitas

A ausência completa do baço é rara e, em geral, está associada a outras anormalidades congênitas, como *situs inversus* e malformações cardíacas. A hipoplasia é o achado mais comum.

Os baços acessórios são comuns, únicos ou múltiplos, em 20% a 35% dos exames *post-mortem*. São estruturas pequenas e esféricas histológica e funcionalmente idênticas ao baço normal. Podem ser encontrados em qualquer lugar dentro da cavidade abdominal. Os baços acessórios são de grande importância clínica em algumas alterações hematológicas, como esferocitose hereditária e púrpura trombocitopênica imune, em que a esplenectomia é empregada como tratamento. Quando não se observa um baço acessório, o benefício terapêutico da remoção definitiva do baço pode ser reduzido ou totalmente perdido.

Rotura

Em geral, a rotura esplênica é precipitada por um trauma direto. Ocorre com muito menos frequência na aparente ausência de golpe físico. Essas “roturas espontâneas” nunca pressupõem baços verdadeiramente normais, mas, possivelmente, provêm de algum insulto físico menor a um baço fragilizado por uma condição subjacente. As condições predisponentes mais comuns são mononucleose infecciosa, malária, febre tifoide e neoplasias linfoides, o que pode fazer com que o baço se distenda rapidamente, com adelgaçamento e tensão da

superfície capsular, além de suscetibilidade à rotura. Esse evento dramático frequentemente leva à hemorragia intraperitoneal, que deve ser tratada por esplenectomia imediata para prevenir a morte decorrente da perda de sangue. Os baços cronicamente aumentados dificilmente se rompem por causa do efeito enrijecedor da extensa fibrose reativa.

Timo

No passado um órgão submerso na obscuridade, agora o timo é reconhecido por seu papel principal na imunidade mediada por células (Cap. 6). Aqui, nosso interesse se concentra nas alterações que acometem a própria glândula.

O timo é embriologicamente derivado do terceiro e, de forma inconstante, do quarto par das bolsas faríngeas. Ao nascimento, pesa de 10 a 35 g. Cresce até a puberdade, quando atinge o peso máximo de 20 a 50 g, sofrendo, depois, involução progressiva, pesando um pouco mais de 5 a 15 g em idosos. O timo também pode involuir em crianças e adultos jovens, em resposta a uma doença grave e à infecção por HIV.

O timo completamente desenvolvido é composto de dois lobos fusionados e encapsulados. As extensões fibrosas da cápsula dividem cada lobo em numerosos lóbulos, cada qual com uma camada cortical externa ao redor da medula central. Diversos tipos de células compõem o timo, mas as células epiteliais tímicas e os linfócitos T imaturos predominam. As células epiteliais corticais periféricas são de forma poligonal e têm citoplasma abundante com extensões dendríticas que fazem contato com as células adjacentes. Em contraste, as células epiteliais na medula são densamente agrupadas, frequentemente fusiformes e com citoplasma escasso, destituído de processos interdigitantes. Camadas concêntricas de células epiteliais medulares criam os corpúsculos de Hassall, com seus centros queratinizados característicos.

Como já observado no que diz respeito ao papel do timo na imunidade, as células progenitoras migram da medula óssea para o timo, tornando-se células T maduras, as quais são exportadas para a periferia; porém, isso ocorre apenas depois de terem sido educadas na “universidade tímica” para distinguir entre os antígenos próprios e os não próprios. Na fase adulta, a produção tímica de células T declina lentamente à medida que o órgão vai atrofiando.

Macrófagos, células dendríticas, uma população pequena de linfócitos B, raros neutrófilos e eosinófilos e células mioides dispersas (similares às musculares) também são encontrados no timo. As células mioides são de particular interesse por causa da suspeita de que têm alguma função no desenvolvimento da miastenia grave, um distúrbio musculoesquelético de origem imune.

As alterações patológicas no timo são limitadas e serão aqui descritas. As mudanças associadas à miastenia grave são consideradas no Capítulo 27.

Distúrbios do Desenvolvimento

A hipoplasia tímica, ou aplasia, é observada na síndrome de DiGeorge, que é caracterizada por defeitos graves na imunidade celular e por anormalidades variáveis no desenvolvimento da paratireoide associadas ao hipoparatireoidismo. Como discutido no Capítulo 5, a síndrome de DiGeorge é frequentemente associada a outros defeitos no desenvolvimento como parte da síndrome da deleção do 22q11.

Os cistos tímicos isolados consistem em lesões incomuns que, em geral, são incidentalemnte descobertas no exame *post-mortem* ou durante uma cirurgia. Raramente, excedem 4 cm de diâmetro, podendo ser esféricos ou ramificados e revestidos por um epitélio estratificado ou colunar. Os conteúdos fluidos podem ser serosos ou mucosos e, frequentemente, são modificados por hemorragia.

Embora os cistos isolados não sejam clinicamente significativos, as massas tímicas neoplásicas (qualquer que seja sua origem) comprimem e alteram a arquitetura normal do timo adjacente e, algumas vezes, provocam a formação de cistos. Portanto, a presença de uma lesão cística tímica em um paciente sintomático deve induzir a uma busca minuciosa por uma neoplasia, particularmente um linfoma ou um timoma.

Hiperplasia Tímica

O termo *hiperplasia tímica* é um pouco enganoso, visto que, em geral, se aplica ao aparecimento de centros

germinativos de células B no timo, um achado denominado *hiperplasia folicular tímica*. Tais folículos de células B estão presentes apenas em pequenos números no timo normal. Embora a hiperplasia folicular possa ocorrer em várias condições imunológicas e inflamatórias crônicas, é observada com frequência na miastenia grave, representando 65% a 75% dos casos (Cap. 27). Algumas vezes, alterações tímicas similares são detectadas na doença de Graves, no lúpus eritematoso sistêmico, no escleroderma, na artrite reumatoide e em outras desordens autoimunes.

Em outros casos, um timo morfologicamente normal é grande para a idade do paciente. Como mencionado, o tamanho do timo varia bastante, não sendo claro se isso constitui uma verdadeira hiperplasia ou se é meramente uma variante do órgão normal. O principal significado dessa forma de "hiperplasia" tímica é que pode ser radiologicamente confundida com um timoma, resultando em procedimentos cirúrgicos desnecessários.

Timomas

Várias neoplasias podem ter origem no timo — tumores de células germinativas, linfomas, carcinoides e outros —, mas a designação "timoma" é restrita aos tumores de células tímicas. Tipicamente, tais tumores também contêm células T imaturas benignas (timócitos).

A OMS criou um sistema de classificação com base na histologia dos timomas, mas sua utilidade clínica permanece incerta. Empregaremos uma classificação que leva em conta os aspectos prognósticos mais importantes, o estádio cirúrgico e a presença ou ausência de aspectos citológicos evidentes de malignidade. De acordo com esse sistema simples, há somente três subtipos histológicos:

- Tumores citologicamente benignos e não invasivos.
- Tumores citologicamente benignos, mas invasivos ou metastáticos.
- Tumores citologicamente malignos (carcinoma tímico).

Em todas as categorias, os tumores ocorrem geralmente em adultos com idade superior a 40 anos; os timomas são raros em crianças. Homens e mulheres são igualmente afetados. A maioria se origina no mediastino anterossuperior, mas, algumas vezes, pode ocorrer no pescoço, na tireoide, no hilo pulmonar ou em qualquer outro tecido. São incomuns no mediastino posterior. Os timomas representam 20% a 30% dos tumores no mediastino anterossuperior, uma localização também comum para certos linfomas.

Morfologia

Macroscopicamente, os timomas são massas lobuladas de cor cinza-esbranquiçada, firmes e, de até 15 a 20 cm de tamanho. Algumas vezes, apresentam áreas de necrose cística e calcificação. A maioria é encapsulada, mas 20% a 25% dos tumores penetram a cápsula e infiltram tecidos e estruturas peritímicos.

Timomas não invasivos são com maior frequência compostos por células epiteliais do tipo medular ou de uma mistura de células epiteliais dos tipos medular e cortical. As células epiteliais do tipo medular são alongadas ou fusiformes (Fig. 13-41*A*). Há, em geral, um infiltrado escasso de timócitos que frequentemente repetem o fenótipo dos timócitos medulares. Nos timomas mistos, há uma mistura de células epiteliais do tipo cortical poligonais e um infiltrado mais denso de timócitos. Em conjunto, os padrões medular e misto respondem por aproximadamente 50% de todos os timomas. Os tumores que apresentam uma proporção considerável de células epiteliais do tipo medular costumam ser não invasivos.

FIGURA 13-41 Timoma. **A**, Timoma benigno (tipo medular). As células epiteliais neoplásicas estão dispostas em padrão de redemoinho e apresentam núcleos discretos, ovais ou alongados, com nucléolos imperceptíveis. Apenas algumas pequenas células linfoides reativas de permeio são observadas. **B**, Timoma maligno, tipo I. As células epiteliais neoplásicas são poligonais e têm núcleos discretos, redondos ou ovais, com nucléolo imperceptível. Numerosas células linfoides pequenas e reativas estão em meio à neoplasia. O aspecto morfológico desse tumor é idêntico ao dos timomas benignos do tipo cortical. Nesse caso, contudo, o tumor era localmente agressivo, invadindo o pulmão adjacente e o pericárdio.

Timoma invasivo refere-se a um tumor citologicamente benigno, mas localmente invasivo. Há maior probabilidade de esses tumores darem origem a metastástases. A maioria das células epiteliais pertence a uma variedade cortical, com citoplasma abundante e núcleos redondos e vesiculares (Fig. 13-41*B*), e, em geral, está misturada a numerosos timócitos. Em alguns casos, as células neoplásicas demonstram atipia citológica, um aspecto que se correlaciona a uma propensão ao comportamento mais agressivo. Esses tumores representam cerca de 20% a 25% de todos os timomas. **Por definição, os timomas invasivos penetram através da cápsula para as estruturas circunvizinhas.** A extensão da invasão tem sido subdividida em vários estádios, que estão além do nosso objetivo. Com invasão mínima, a excisão completa promove um índice de sobrevida de 5 anos superior a 90%, enquanto a invasão extensa está associada a um índice de sobrevida de 5 anos inferior a 50%.

O carcinoma tímico representa cerca de 5% dos timomas. Macroscopicamente, forma massas carnosas, nitidamente invasivas, algumas vezes acompanhadas por metástases para sítios tais como os pulmões. Microscopicamente, a maioria compreende carcinomas de células escamosas. A próxima variante mais comum é o carcinoma do tipo linfoepitelioma, um tumor constituído por lençóis de células com bordas indistintas que guarda uma similaridade histológica próxima à do carcinoma nasofaríngeo. Aproximadamente 50% dos carcinomas do tipo linfoepitelioma contêm genomas monoclonais do EBV, consistentes com um papel do EBV na patogênese. Tem-se descrito uma variedade de outros padrões histológicos menos comuns, todos exibindo a atipia citológica observada em outros carcinomas.

Aspectos Clínicos

Aproximadamente 40% dos timomas se manifestam com os sintomas decorrentes do impacto nas estruturas mediastinais. Outros 30% a 45% são detectados durante a avaliação de pacientes com miastenia grave. Os demais são incidentalmente descobertos durante os estudos de imagem ou cirurgia cardiotorácica. Além da miastenia grave, outros distúrbios autoimunes associados incluem hipogamaglobulinemia, aplasia eritroide pura, doença de Graves, anemia perniciosa, dermatomiosite-polimiosite e síndrome de Cushing. A base para essas associações ainda é desconhecida, mas os timócitos provenientes dos timomas dão origem às células T CD4+ e T CD8+ de vida longa, e é provável que os timomas corticais ricos em timócitos estejam associados à doença autoimune. Portanto, parece provável que alterações na seleção ou “educação” das células T na fase de maturação dentro do ambiente da neoplasia contribuam para o desenvolvimento de diversos distúrbios autoimunes.

Leituras sugeridas

Células-tronco Hematopoiéticas

Rossi, L., Lin, K. K., Boles, N. C., et al. Less is more: unveiling the functional core of hematopoietic stem cells through knockout mice. *Cell Stem Cell*. 2012; 11:302. *[Um resumo dos conhecimentos adquiridos sobre genes que regulam a função das CTH por meio do uso de camundongos knockout.]*

Wang, L. D., Wagers, A. J. Dynamic niches in the origination and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011; 12:643. *[Uma discussão sobre a natureza e a biologia do nicho de células-tronco da medula.]*

Neoplasias de Leucócitos

Badalian-Very G, Vergilio J-A, Fleming M, et al. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. Annu Rev Pathol epublished 8/6/2012. *[Um amplo estudo de controvérsias e novos insights sobre a patogênese do tumor incomum.]*

Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008; 112:4384. *[Uma visão geral das origens e da utilidade da mais recente classificação da OMS das neoplasias linfoides.]*

Kridel, R., Sehn, L. H., Gascoyne, R. D. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest*. 2012; 122:3424. *[Discussão de novos insights sobre a patogênese da doença, que surgiram a partir do sequenciamento minucioso do genoma e do perfil de expressão gênica tumorais.]*

Lenz, G., Staudt, L. M. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010; 362:1417. *[Uma excelente análise breve das origens moleculares dos linfomas de células B agressivos.]*

Lindsley RC, Ebert BL: Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. Annu Rev Pathol published 9/1/12. *[Atualização no campo das constantes mudanças na genética molecular da SMD.]*

Molyneux, E. M., Rochford, R., Griffin, B., et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012; 379:1234. *[Uma análise da patogênese e do tratamento do linfoma de Burkitt.]*

Palumbo, A., Anderson, K. C. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364:1046. *[Uma análise da patogênese e do tratamento do mieloma múltiplo.]*

Patel, J. P., Gonen, M., Figueroa, M. E., et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012; 366:1079. *[Artigo referencial mostrando que o sequenciamento minucioso dos genomas da LMA pode ser usado para prever resultados em pacientes tratados com quimioterapia convencional.]*

Pui, C. H., Mullighan, C. G., Evans, W. E., et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there. *Blood*. 2012; 120:1165. *[Revisão da patogênese, diagnóstico e tratamento da LLA.]*

Schmitz, R., Stanelle, J., Hansmann, M. L., et al. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:151. *[Análise concisa da patogênese do linfoma Hodgkin.]*

Shih, A. H., Abdel-Wahab, O., Patel, J. P., et al. The role of epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:599. *[Atualização sobre os dados rapidamente emergentes, sugerindo o papel amplo e relevante das aberrações epigenéticas nas neoplasias mieloides.]*

Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2008; 114:937. *[Um relatório com a justificativa para a classificação de neoplasias mieloides da OMS.]*

The Cancer Genome Atlas Research Network: Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Eng J Med* epublished May 1, 2013. *[Documento referencial sobre o uso de sequenciamento de próxima geração e outras abordagens genômicas para descrever sistematicamente o alcance de aberrações genéticas na leucemia mieloide aguda.]*

Distúrbios que Afetam o Baço e o Timo

Choi, S. S., Kim, K. D., Chung, K. Y. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest*. 2005; 127:755. *[Uma grande série clinicopatológica que demonstra ser o estádio o melhor preditor de resultados em timoma.]*

---

[1]*Nota da Revisão Científica:* Processo por meio do qual os *introns* são retirados e as sequências remanescentes (*exons*) são agrupadas, configurando os RNAs eucarióticos, maduros. Desempenha papel central na via que leva dos transcritos primários ao RNA maduro, funcional. (Tilgner H. *et al.* Genome Research 2012;22:1.616-25.

[2]*Nota da Revisão Científica:* MALT é um tecido linfoide associado à mucosa. Do original, ***m**ucosal-**a**ssociated **l**ymphoid **t**issue*.

CAPÍTULO 14

Distúrbios Eritrocitários e Hemorrágicos

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Neste capítulo, analisamos, inicialmente, as doenças das hemácias. Entre elas, de longe, as mais importantes são as anemias os estados de deficiência eritrocitária que mais comumente têm base não neoplásica. Em seguida, completamos nossa revisão das doenças sanguíneas discutindo os principais distúrbios hemorrágicos e complicações da transfusão sanguínea.

Anemias

Define-se anemia como uma redução da massa eritrocitária circulante total abaixo dos limites normais. A anemia reduz a capacidade de transporte de oxigênio no sangue, o que leva a uma hipoxia dos tecidos. Na prática, não é fácil mensurar a massa eritrocitária, e a anemia, em geral, é diagnosticada com base na redução do *hematócrito* (a proporção de hemácias em relação ao volume total de sangue) e na *concentração de hemoglobina* no sangue em níveis abaixo da faixa normal. Esses valores estão correlacionados com a massa eritrocitária, exceto quando houver alterações no volume plasmático causadas por retenção de fluidos ou desidratação.

Existem muitas classificações da anemia. Aqui, seguimos a baseada nos mecanismos subjacentes que é apresentada na Tabela 14-1. Uma segunda abordagem clinicamente útil classifica a anemia de acordo com as alterações na morfologia das hemácias, que, muitas vezes, indicam causas particulares. As características morfológicas que fornecem indicações etiológicas incluem tamanho da hemácia (normocítica, microcítica ou macrocítica), grau de hemoglobinização, refletido na cor das hemácias (normocrômica ou hipocrômica) e forma. Em geral, as anemias microcíticas hipocrômicas são causadas por distúrbios na síntese de hemoglobina (em sua maioria, deficiência de ferro), enquanto anemias macrocíticas frequentemente têm origem em anormalidades que prejudicam a maturação dos precursores eritroides na medula óssea. Anemias normocíticas normocrômicas apresentam etiologias diversas; em algumas dessas anemias, anormalidades específicas da forma da hemácia (mais bem apreciadas pela inspeção visual dos esfregaços de sangue periférico) fornecem uma pista importante com relação à causa. Os outros índices também podem ser qualitativamente avaliados em esfregaços, porém medidas precisas são realizadas em laboratórios clínicos com instrumentação especial. Os índices eritrocitários mais úteis são os seguintes:

Tabela 14-1

Classificação da Anemia de Acordo com o Mecanismo Subjacente

Mecanismo	Exemplos Específicos
Perda de Sangue	
Perda de sangue aguda	Trauma
Perda de sangue crônica	Lesões no trato gastrointestinal, distúrbios ginecológicos*
Aumento da Destruição de Hemácias (Hemólise)	
Defeitos genéticos hereditários	
Distúrbios na membrana das hemácias	Esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária
Deficiências enzimáticas	
Deficiências na via da hexose-monofosfato	Deficiência de G6PD, deficiência de glutationa sintetase
Deficiências de enzimas glicolíticas	Deficiência de piruvato quinase, deficiência de hexoquinase
Anormalidades na hemoglobina	
Síntese deficiente de globina	Síndromes Talassêmicas
Globinas estruturalmente anormais (hemoglobinopatias)	Doença falciforme, hemoglobinas instáveis
Defeitos genéticos adquiridos	
Deficiência de glicoproteínas ligadas ao fosfatidilinositol	Hemoglobinúria paroxística noturna
Destruição mediada por anticorpos	Doença hemolítica do recém-nascido (doença de Rh), reações à transfusão, induzidas por medicamentos, distúrbios autoimunes
Trauma mecânico	
Anemias hemolíticas microangiopáticas	Síndrome hemolítico-urêmica, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênia trombótica
Hemólise traumática cardíaca	Válvulas cardíacas defeituosas
Trauma físico repetitivo	Tocar tambores, correr em maratonas, golpes de caratê
Infecções das hemácias	Malária, babesiose
Lesão tóxica ou química	Sepse por Clostridium, veneno de cobra, envenenamento por chumbo
Anormalidades da membrana lipídica	Abetalipoproteinemia, doença hepatocelular grave
Sequestro	Hiperesplenismo
Queda na Produção de Hemácias	
Defeitos genéticos hereditários	
Defeitos que levam à depleção de células-tronco	Anemia de Fanconi, defeitos da telomerase
Defeitos que afetam a maturação dos eritroblastos	Síndromes Talassêmicas
Deficiências nutricionais	
Deficiências que afetam a síntese de DNA	Deficiências de folato e B_{12}
Deficiências que afetam a síntese da hemoglobina	Anemia por deficiência de ferro
Deficiência de eritropoietina	Insuficiência renal, anemia da doença crônica
Lesão dos progenitores mediada por imunidade	Anemia aplásica, aplasia eritroide pura
Sequestro de ferro mediado por inflamação	Anemia da doença crônica
Neoplasias hematopoiéticas primárias	Leucemia aguda, mielodisplasia, distúrbios mieloproliferativos (Cap. 13)
Lesões com efeito de massa na medula	Neoplasias metastáticas, doença granulomatosa
Infecções dos progenitores de hemácias	Infecção por parvovírus B19
Mecanismos desconhecidos	Distúrbios endócrinos, doença parenquimatosa hepática

G6PD, Glicose-6-fosfato desidrogenase.

*Mais frequentemente porque a anemia é uma deficiência de ferro, não uma hemorragia em si.

- *Volume corpuscular médio*: o volume médio de uma hemácia expresso em fentolitros (fL).
- *Hemoglobina corpuscular média*: o conteúdo médio (massa) de hemoglobina por hemácia, expresso em picogramas.

- *Concentração de hemoglobina corpuscular média*: a concentração média de hemoglobina em determinado volume de hemácias, expressa em gramas por decilitro.
- *Amplitude de distribuição do tamanho das hemácias*: o coeficiente de variação do volume eritrocitário.

As faixas de referência para os índices eritrocitários em adultos são mostradas na Tabela 14-2.

Tabela 14-2

Faixas de Referência de Hemácias em Adultos*

Medição (unidades)	Homens	Mulheres
Hemoglobina (g/dL)	13,6-17,2	12,0-15,0
Hematócrito (%)	39-49	33-43
Contagem de hemácias ($\times 10^6/\mu L$)	4,3-5,9	3,5-5,0
Contagem de reticulócitos (%)	0,5-1,5	
Volume corpuscular médio (fL)	82-96	
Hemoglobina corpuscular média (pg)	27-33	
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	33-37	
Amplitude de distribuição do tamanho das hemácias	11,5-14,5	

*As faixas de referência podem variar entre laboratórios. As faixas de referência do laboratório que fornece o resultado sempre devem ser empregadas na interpretação dos resultados dos exames.

Qualquer que seja a causa, quando suficientemente grave, a anemia provoca algumas características clínicas. Os pacientes têm um aspecto pálido. Fraqueza, mal-estar e cansaço fácil constituem queixas comuns. O menor teor de oxigênio no sangue circulante provoca dispneia ao esforço leve. Hipóxia pode causar alteração gordurosa no fígado, no miocárdio e nos rins. Se as alterações gordurosas no miocárdio forem suficientemente graves, é possível desenvolver-se insuficiência cardíaca e ocorrer aumento da hipoxia tissular causada pela deficiência de O_2 no sangue. Às vezes, hipoxia miocárdica se manifesta como angina pectoris, particularmente quando complicada por doença arterial coronariana preexistente. Com perda de sangue aguda e choque, podem desenvolver-se oligúria e anúria como resultado da hipoperfusão renal. A hipoxia do sistema nervoso central pode causar cefaleia, escurecimento da visão e desfalecimento.

Anemias por Perda de Sangue

Perda de Sangue Aguda

Os efeitos da perda de sangue aguda decorrem principalmente da perda de volume intravascular, que, quando maciça, pode levar a colapso cardiovascular, choque e morte. Os aspectos clínicos dependem da taxa de hemorragia e do fato de o sangramento ser externo ou interno. Se o paciente sobreviver, o volume sanguíneo é rapidamente restaurado por um desvio intravascular da água do compartimento fluido intersticial. Esse desvio de fluidos resulta em hemodiluição e redução do hematócrito. A redução da oxigenação, por sua vez, desencadeia aumento de secreção de eritropoeitina nos rins, o que estimula a proliferação dos progenitores eritroides comprometidos (CFU-E) na medula óssea (Fig. 13-1). São necessários aproximadamente cinco dias para que a progênie desses CFU-Es amadureça e apareça como hemácias recém-liberadas (reticulócitos) no sangue periférico. O ferro da hemoglobina é recapturado se as hemácias extravasarem para os tecidos, enquanto um sangramento para o intestino ou para fora do corpo provoca perda de ferro e eventual deficiência de ferro, o que pode prejudicar a restauração das contagens eritrocitárias normais.

O sangramento significativo resulta em alterações previsíveis no sangue, envolvendo não apenas as hemácias, mas também os leucócitos e as plaquetas. Se o sangramento for suficientemente maciço para causar diminuição da pressão arterial, a liberação compensatória de hormônios adrenérgicos mobiliza os granulócitos do *pool* marginal intravascular, resultando em *leucocitose* (Fig. 13-2). Inicialmente, as hemácias parecem normais em tamanho e cor (normocítica, normocrômica). No entanto, à medida que a produção vai aumentando na medula óssea, ocorre aumento proeminente na contagem de reticulócitos (*reticulocitose*), atingindo 10% a 15% após sete dias. Os reticulócitos têm tamanho maior que as hemácias normais (macrócitos) e possuem citoplasma policromatófilo azul-avermelhado. Com frequência, a recuperação inicial da perda sanguínea também se faz acompanhar por *trombocitose*, que resulta do aumento na produção de plaquetas.

Perda de Sangue Crônica

A perda de sangue crônica induz anemia apenas quando a taxa correspondente excede a capacidade regenerativa da medula óssea ou quando as reservas de ferro estão depletadas e aparece anemia por deficiência de ferro (ver adiante).

Anemias Hemolíticas

As anemias hemolíticas compartilham as seguintes características:

- Encurtamento do ciclo de vida das hemácias, abaixo dos 120 dias normais.
- Elevação dos níveis de eritropoietina e aumento compensatório da eritropoiese.
- Acúmulo de produtos de degradação da hemoglobina derivados como parte do processo de hemólise das hemácias.

Ocorre destruição fisiológica das hemácias senescentes no interior dos macrófagos, os quais são abundantes no baço, no fígado e na medula óssea. Parece que esse processo é desencadeado por alterações dependentes da idade nas proteínas da superfície das hemácias, o que provoca seu reconhecimento e fagocitose. Na maior parte das anemias hemolíticas, a destruição prematura das hemácias também ocorre no interior dos fagócitos, evento referido como *hemólise extravascular*. Se persistente, a hemólise extravascular provoca hiperplasia dos fagócitos, manifestada por vários graus de *esplenomegalia*.

Em geral, a *hemólise extravascular* é causada por alterações que tornam a hemácia menos deformável. Alterações extremas na forma são necessárias para que as hemácias naveguem com sucesso pelos sinusoides esplênicos. A redução da deformabilidade torna essa passagem difícil, levando ao sequestro de hemácias e fagocitose no interior dos cordões esplênicos. Independentemente da causa, os principais aspectos clínicos da hemólise extravascular são *anemia*, *esplenomegalia* e *icterícia*. Inevitavelmente, algumas hemoglobinas escapam dos fagócitos, o que provoca diminuição variável da *haptoglobina* plasmática, uma α_2-globulina que se liga à hemoglobina livre e impede sua excreção pela urina. Uma vez que boa parte da destruição patológica das hemácias ocorre no baço, indivíduos com hemólise extravascular frequentemente se beneficiam da esplenectomia.

Menos comumente, predomina *hemólise intravascular*. A hemólise intravascular de hemácias pode ser causada por lesão mecânica, fixação de complemento, parasitas intracelulares (p. ex., malária falcípara, Cap. 8) ou fatores tóxicos exógenos. As causas de lesão mecânica incluem traumas causados por valvas cardíacas, estreitamento trombótico da microcirculação ou trauma físico repetitivo (p. ex., correr em maratonas e tocar tambor). A fixação do complemento ocorre em uma variedade de situações, nas quais os anticorpos reconhecem e se ligam a antígenos eritrocitários. A lesão tóxica é exemplificada pela sepse por *Clostridium*, resultando na liberação de enzimas que digerem a membrana eritrocitária.

Qualquer que seja o mecanismo, a hemólise intravascular é manifestada por *anemia*, *hemoglobinemia*, *hemoglobinúria*, *hemossiderinúria* e *icterícia*. As grandes quantidades de hemoglobina livre liberadas das hemácias lisadas são rapidamente ligadas à haptoglobina, produzindo um complexo que logo é eliminado por fagócitos mononucleares. À medida que a haptoglobina sérica vai sendo depletada, a hemoglobina livre é oxidada em *metemoglobina*, que tem a cor marrom. As células tubulares proximais renais reabsorvem e catabolizam grande parte da hemoglobina e da metemoglobina filtradas, embora uma parte passe para a urina, conferindo-lhe cor castanho-avermelhada. O ferro liberado da hemoglobina pode acumular-se nas células tubulares, dando origem à *hemossiderose renal*. Concomitantemente, grupos heme derivados dos complexos hemoglobina-haptoglobina são catabolizados até bilirrubina no interior de fagócitos mononucleares, causando icterícia. Ao contrário da hemólise extravascular, não se observa esplenomegalia.

Em todos os tipos de anemia hemolítica não complicada, o excesso de bilirrubina sérica é não conjugado. O nível de hiperbilirrubinemia depende da capacidade funcional do fígado e da taxa de hemólise. Quando o fígado é normal, a icterícia raramente é grave. A bilirrubina em excesso excretada pelo fígado para o trato gastrointestinal provoca maior formação e excreção fecal de urobilina (Cap. 18) e frequentemente leva à formação de cálculos da vesícula biliar, derivados de pigmentos heme.

Morfologia

Algumas alterações são observadas nas anemias hemolíticas, independentemente da causa ou do tipo. Anemia e redução da tensão de oxigênio tissular desencadeiam a produção de eritropoietina, que, por sua vez, estimula a diferenciação eritroide e provoca o aparecimento de **maior número de precursores eritroides (normoblastos)** na medula óssea (Fig. 14-1). Aumentos compensatórios na eritropoiese resultam em **reticulocitose proeminente** no sangue periférico. A fagocitose de hemácias leva ao acúmulo de *hemossiderina*, pigmento que contém ferro, e é mais pronunciado no baço, no fígado e na medula óssea. Esse acúmulo de ferro é referido como *hemossiderose*. Se a anemia for grave, *hematopoiese extramedular* pode aparecer no fígado, no baço e nos linfonodos. Com a hemólise crônica, a excreção biliar aumentada de bilirrubina promove a formação de *cálculos formados por pigmentos na vesícula biliar* (*colelitíase*).

FIGURA 14-1 Esfregaço da medula de um paciente com anemia hemolítica. A medula revela número aumentado de progenitores eritroides em maturação (normoblastos). (Cortesia do Dr. Steven Kroft, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

As anemias hemolíticas podem ser classificadas de vários modos; aqui, serão classificadas de acordo com os mecanismos subjacentes (Tabela 14-1). Começamos discutindo as principais formas hereditárias de anemia hemolítica e, então, passamos para as formas adquiridas mais comuns ou de interesse fisiopatológico particular.

Esferocitose Hereditária (EH)

Esse distúrbio hereditário é causado por defeitos intrínsecos do esqueleto da membrana eritrocitária que tornam as hemácias esferoides, menos deformáveis e vulneráveis ao sequestro e à destruição no baço. A prevalência de EH é maior no norte da Europa, onde se relatam taxas de 1 em 5.000. Observa-se um padrão hereditário autossômico dominante em aproximadamente 75% dos casos. Os demais pacientes apresentam uma forma mais grave da doença, que, em geral, é causada pela herança de dois defeitos distintos (um estado conhecido como heterozigosidade composta).

Patogênese

As notáveis elasticidade e durabilidade da hemácia normal são atribuíveis às propriedades físico-químicas de seu esqueleto especializado de membrana (Fig. 14-2), que se situa de modo justaposto à superfície interna da

membrana plasmática. Seu principal componente proteico, a espectrina, consiste em duas cadeias de polipeptídios, α e β, que formam heterodímeros flexíveis entrelaçados (helicoidais). As regiões da "cabeça" dos dímeros de espectrina se autoassociam para formar tetrâmeros, enquanto as "caudas" se associam a oligômeros de actina. Cada oligômero de actina pode ligar-se a múltiplos tetrâmeros de espectrina, criando, consequentemente, um esqueleto de espectrina-actina bidimensional que está conectado à membrana celular por duas interações distintas. A primeira, que envolve as proteínas anquirina e banda 4.2, liga a espectrina ao transportador de íons transmembranosos, banda 3. A segunda, envolvendo a proteína 4.1, liga a "cauda" da espectrina à outra proteína transmembrana, a glicoforina A.

FIGURA 14-2 Papel do esqueleto da membrana eritrocitária na esferocitose hereditária. O painel à esquerda exibe a organização normal das principais proteínas do esqueleto da membrana eritrocitária. Várias mutações envolvendo a espectrina α e β, a anquirina e a banda 4.2 ou banda 3, que enfraquecem as interações entre essas proteínas e fazem com que as hemácias percam fragmentos de membrana. Para acomodar a alteração resultante na proporção da área de superfície para o volume, essas células adotam um formato esférico. Células esferocíticas são menos deformáveis do que as normais e, dessa forma, ficam presas nos cordões esplênicos, onde são fagocitadas pelos macrófagos. GP, Glicoforina.

A EH é causada por diversas mutações que provocam deficiência nos componentes do esqueleto da membrana. Como resultado dessas alterações, o ciclo de vida das hemácias afetadas diminui, em média, para 10 a 20 dias dos 120 dias normais. As mutações patogênicas mais comumente afetam a anquirina, banda 3, a espectrina, ou banda 4.2, proteínas envolvidas na primeira das duas interações de fixação, supostamente porque esse complexo é importante na estabilização da bicamada lipídica. A maioria das mutações provoca desvio na estrutura de leitura ou introduz códons de parada prematuros, de modo que os alelos com mutação não conseguem produzir qualquer proteína. A síntese defeituosa da proteína afetada reduz a montagem do esqueleto como um todo, conferindo instabilidade à membrana plasmática. As hemácias EH jovens têm a forma normal, porém a deficiência no esqueleto da membrana reduz a estabilidade da bicamada lipídica, provocando perda de fragmentos da membrana à medida que as hemácias vão envelhecendo na circulação. A perda de membrana em relação ao citoplasma "força" as células a assumirem o menor diâmetro possível para determinado volume, ou seja, uma esfera. A heterozigosidade composta para dois alelos defeituosos compreensivelmente resulta em deficiência mais grave no esqueleto da membrana.

Os efeitos invariavelmente benéficos da esplenectomia provam que o baço desempenha papel central na morte prematura dos esferócitos. As dificuldades das hemácias esferocíticas são razoavelmente bem definidas. Na vida das hemácias inflexíveis, o baço é o vilão. As hemácias normais devem sofrer extrema deformação para deixarem os cordões de Billroth e entrarem nos sinusoides. Em virtude de sua forma esferoide e da menor deformabilidade, os desafortunados esferócitos são aprisionados nos cordões esplênicos, tornando-se presas fáceis para os macrófagos. De algum modo, o ambiente esplênico também exacerba a tendência das hemácias EH de perderem a membrana, juntamente com os íons K^+ e H_2O; sugeriu-se que a exposição esplênica prolongada (eritroestase), a depleção da glicose eritrocitária e a diminuição do pH eritrocitário contribuem para essas anormalidades (Fig. 14-3). Após a esplenectomia, os esferócitos persistem, porém a anemia é corrigida.

Defeito primário do esqueleto da membrana

↓ Estabilidade da membrana

Perda da membrana

↓ Proporção entre volume e superfície (esferocitose)
↓ Deformabilidade

Aprisionamento esplênico

Eritroestase
↓ Glicose ↓ pH

Fagocitose
Hemólise extravascular

FIGURA 14-3 Fisiopatologia da esferocitose hereditária.

Morfologia

O achado morfológico mais específico é a esferocitose, aparente em esfregaços como hemácias anormalmente pequenas, de coloração escura (hipercrômicas), que não têm a zona de palidez central (Fig. 14-4). A **esferocitose** é característica, mas não patognomônica, uma vez que outras formas de perda de membrana, como anemias hemolíticas autoimunes, também causam a formação de esferócitos. Outros aspectos são comuns a todas as anemias hemolíticas, incluindo reticulocitose, hiperplasia eritroide da medula óssea, hemossiderose e icterícia leve. **Colelitíase** (cálculos compostos por pigmento) ocorre em 40% a 50% dos adultos afetados. Um aumento esplênico moderado é característico (500g a 1.000g); em poucas outras anemias hemolíticas, o baço apresenta aumento tão visível ou tão consistente. A **esplenomegalia** resulta da congestão dos cordões de Billroth e do aumento dos números de fagócitos necessários para se eliminarem os esferócitos.

FIGURA 14-4 Esferocitose hereditária (esfregaço de sangue periférico). Observe a anisocitose e diversos esferócitos escuros sem palidez central. Corpos de Howell-Jolly (pequenos remanescentes nucleares) também estão presentes nas hemácias do paciente com asplenia. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aspectos Clínicos

O diagnóstico se baseia na história familiar, nos achados hematológicos e nas evidências laboratoriais. Em dois terços dos pacientes, as hemácias são anormalmente sensíveis à *lise osmótica* quando incubadas em soluções salinas hipotônicas, o que causa influxo de água para os esferócitos, com pouca margem para expansão. As hemácias EH também exibem *aumento da concentração de hemoglobina corpuscular média* devido à desidratação causada pela perda de K^+ e H_2O.

Os aspectos clínicos característicos consistem em *anemia*, *esplenomegalia* e *icterícia*. A gravidade da EH varia de forma significativa. Em uma minoria (principalmente nos heterozigotos compostos), a EH se apresenta ao nascimento com icterícia acentuada e requer transfusões de troca. Em 20% a 30% dos pacientes, a doença é tão leve que é virtualmente assintomática; aqui, a menor sobrevida eritrocitária é rapidamente compensada pelo aumento da eritropoiese. Na maioria dos casos, porém, as alterações compensatórias são sobrepujadas, produzindo anemia hemolítica crônica, de gravidade leve a moderada.

Algumas vezes, o curso clínico estável é pontuado por *crises aplásicas*, geralmente desencadeadas por uma infecção aguda por parvovírus. O parvovírus infecta e mata os progenitores eritrocitários, fazendo com que a produção de hemácias cesse até o início de uma resposta imunológica eficaz, em geral no intervalo de 1 a 2 semanas. Em razão do menor ciclo de vida das hemácias EH, a interrupção da eritropoiese, mesmo por um curto período, leva ao súbito agravamento da anemia. Transfusões podem ser necessárias para manter o paciente até que a resposta imunológica elimine a infecção. *Crises hemolíticas* são produzidas por eventos intercorrentes que provocam o aumento da destruição esplênica das hemácias (p. ex., mononucleose infecciosa); essas são clinicamente menos significativas que as crises aplásicas. Cálculos de vesícula, encontrados em muitos pacientes, também podem produzir sintomas. A esplenectomia trata a anemia e suas complicações, mas traz o risco de sepse, uma vez que o baço é um filtro importante para as bactérias provenientes do sangue.

Doença Hemolítica Decorrente de Defeitos Enzimáticos das Hemácias: Deficiência de

Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

Anormalidades na via da hexose-monofosfato ou no metabolismo da glutationa, resultantes de uma função enzimática deficiente ou prejudicada, reduzem a capacidade das hemácias de se protegerem contra lesões oxidativas e provocam hemólise. O mais importante desses distúrbios enzimáticos é a deficiência hereditária da atividade de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). G6PD reduz a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) para NADPH, ao mesmo tempo que oxida a glicose-6-fosfato (Fig. 14-5). NADPH, então, fornece os equivalentes redutores necessários à conversão da glutationa oxidada em glutationa reduzida, a qual protege contra a lesão oxidante pela participação como cofator em reações que neutralizam compostos como H_2O_2 (Fig. 14-5).

Glicose-6-fosfato
6-Fosfogluconato
G6PD
NADP
NADPH
Glutationa redutase
GSH
GSSG
Glutationa peroxidase
H_2O_2
H_2O

FIGURA 14-5 Papel da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) na defesa contra lesões oxidantes. A disposição de H_20_2, um oxidante potencial, depende da adequação da glutationa (GSH) reduzida, a qual é gerada pela ação da forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH). A síntese da NADPH depende da atividade da G6PD. GSSG, Glutationa oxidada.

A deficiência de G6PD é um traço recessivo ligado ao cromossomo X, provocando maior risco de doença sintomática em homens. Várias centenas de variantes genéticas de G6PD são conhecidas, porém a maioria é inofensiva. Apenas duas variantes, designadas $G6PD^-$ e G6PD Mediterrânea, causam a maioria das anemias hemolíticas clinicamente significativas. $G6PD^-$ está presente em aproximadamente 10% dos negros americanos; G6PD Mediterrânea, como o nome implica, é prevalente no Oriente Médio. Acredita-se que a alta frequência dessas variantes em cada população tenha origem em um efeito protetor contra a malária por *Plasmodium falciparum*. Variantes de G6PD associadas à hemólise resultam na configuração defeituosa da proteína, o que a torna mais suscetível à degradação proteolítica. Em comparação com a variante normal mais comum, G6PD B, a meia-vida da $G6PD^-$ é moderadamente reduzida, enquanto a da G6PD Mediterrânea é mais acentuadamente

anormal. Uma vez que os elementos eritroides maduros não sintetizam novas proteínas, as atividades enzimáticas da $G6PD^-$ ou da G6PD Mediterrânea caem rapidamente a níveis inadequados para proteger contra o estresse oxidativo à medida que as hemácias vão envelhecendo. Portanto, células mais velhas são muito mais propensas à hemólise que as mais novas.

A hemólise episódica característica da deficiência de G6PD é causada por exposições que causam estresse oxidativo. Os desencadeantes mais comuns são as *infecções*, em que os radicais livres derivados de oxigênio são produzidos pelos leucócitos ativados. Muitas das infecções podem desencadear a hemólise; hepatite viral, pneumonia e febre tifoide estão entre as mais prováveis. Outros iniciadores importantes são *medicamentos* e alguns *alimentos*. Os medicamentos oxidantes implicados são numerosos, incluindo antimaláricos (p. ex., primaquina e cloroquina), sulfonamidas, nitrofurantoínas e outros. Alguns medicamentos provocam hemólise apenas em indivíduos com a variante Mediterrânea mais grave. O alimento mais frequentemente citado é o *feijão-fava*, que produz oxidantes quando metabolizado. O "favismo" é endêmico no Mediterrâneo, no Oriente Médio e em partes da África, onde o consumo é prevalente. Raramente, a deficiência de G6PD se apresenta como icterícia neonatal ou como anemia hemolítica crônica de baixo grau na ausência de infecção ou de fatores desencadeantes ambientais conhecidos.

Os oxidantes causam tanto a *hemólise intravascular* quanto a *extravascular* em indivíduos com deficiência de G6PD. A exposição de hemácias com deficiência em G6PD a altos níveis de oxidantes causa a ligação cruzada de grupos de sulfidril reativos nas cadeias de globina, que são desnaturadas e formam precipitados ligados à membrana conhecidos como *corpos de Heinz*. Esses são vistos como inclusões escuras no interior de hemácias coradas com cristal violeta (Fig. 14-6). Os corpos de Heinz podem lesar a membrana o suficiente para causar hemólise intravascular. Uma lesão de membrana menos grave resulta em diminuição da deformabilidade eritrocitária. À medida que as hemácias portadoras de inclusões vão passando pelos cordões esplênicos, os macrófagos "arrancam" os corpos de Heinz. Como resultado da lesão de membrana, algumas dessas células parcialmente devoradas retêm uma forma anormal, dando a impressão de que foram mordidas (Fig. 14-6). Outras células lesadas de modo menos grave revertem para a forma esferocítica pela perda da área da superfície da membrana. Tanto as células "mordidas" quanto os esferócitos são aprisionados nos cordões esplênicos e removidos rapidamente pelos fagócitos.

FIGURA 14-6 Deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase: efeitos da exposição ao medicamento oxidante (esfregaço de sangue periférico). No detalhe, hemácias com precipitados de globina desnaturada (corpos de Heinz) revelados pela coloração supravital. Conforme macrófagos esplênicos arrancam essas inclusões, "células mordidas" são produzidas, como as desse esfregaço. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Hemólise intravascular aguda, caracterizada por anemia, hemoglobinemia e hemoglobinúria, geralmente começa 2 a 3 dias após a exposição de indivíduos com deficiência de G6PD a oxidantes. A hemólise tende a ser maior em indivíduos com a variante G6PD Mediterrânea, altamente instável. Uma vez que apenas as hemácias mais velhas correm o risco de lise, o episódio é autolimitado, uma vez que a hemólise cessa quando apenas hemácias mais jovens repletas de G6PD permanecem (mesmo que a administração de um medicamento agressivo continue). A fase de recuperação é anunciada pela reticulocitose. Uma vez que os episódios hemolíticos relacionados à deficiência de G6PD ocorrem de forma intermitente, características relacionadas à hemólise crônica (p. ex., esplenomegalia, colelitíase) estão ausentes.

Doença Falciforme

A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária comum causada por uma mutação pontual na β-globina que promove a polimerização de hemoglobina desoxigenada, levando a distorção de hemácias, anemia hemolítica, obstrução microvascular e lesão isquêmica tecidual. Várias centenas de hemoglobinopatias diferentes causadas por mutações nos genes da β-globina são conhecidas, porém apenas aquelas associadas à doença falciforme são prevalentes o suficiente nos Estados Unidos para merecer discussão. A hemoglobina é uma proteína tetramérica composta por dois pares de cadeias de globina, cada qual com seu próprio grupo heme. Hemácias adultas normais contêm principalmente HbA ($\alpha_2\beta_2$), além de pequena quantidade de HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) e hemoglobina fetal (HbF;$\alpha_2\gamma_2$). A doença falciforme é causada por uma mutação pontual no sexto códon da β-globina, que provoca a substituição de um resíduo glutamato por um resíduo valina. As propriedades fisioquímicas anormais da hemoglobina falciforme (HbS) resultante são responsáveis pela doença.

Aproximadamente 8% a 10% dos afro-americanos, ou cerca de 2 milhões de indivíduos, são heterozigotos para HbS, uma condição, em grande parte, assintomática, conhecida como traço falciforme. A descendência de dois heterozigotos tem uma chance em quatro de ser homozigota para a mutação falciforme, um estado que produz doença falciforme sintomática. Nesses indivíduos, praticamente toda a hemoglobina das hemácias corresponde a HbS ($\alpha_2\beta^s{}_2$). Nos Estados Unidos, existem aproximadamente 70 mil indivíduos com doença falciforme. Em

algumas populações da África, a prevalência de heterozigosidade é tão elevada quanto 30%.

Essa alta frequência provavelmente tem origem na proteção proporcionada pela HbS contra malária falcípara. Estudos populacionais mostraram que a mutação da hemoglobina falciforme aumentou de forma independente em pelo menos seis vezes nas áreas onde a malária falcípara é endêmica, fornecendo evidências claras de forte seleção darwiniana para essa característica. As densidades de parasitas são menores em crianças AS infectadas do que em crianças AA, e crianças AS são significativamente menos propensas a apresentar doença grave ou morrer devido à malária. Embora faltem detalhes mecanicistas, dois cenários para explicar essas observações são favorecidos:

- Parasitas intracelulares metabolicamente ativos consomem O_2 e diminuem o pH intracelular, promovendo, em ambas as situações, a formação de hemoglobina falciforme nas hemácias AS. Essas células distorcidas e endurecidas podem ser eliminadas mais rapidamente pelos fagócitos do baço e do fígado, o que ajuda a manter as cargas parasitárias para baixas.
- Outro efeito da falcização é que o prejuízo da formação de protuberâncias de membrana que contêm uma proteína produzida pelo parasita chamado PfEMP-1. Essas protuberâncias de membrana estão implicadas na adesão de hemácias infectadas ao endotélio, que se acredita desempenhar papel patogênico importante na forma mais grave da doença, a malária cerebral.

Tem-se sugerido que a deficiência de G6PD e talassemias também protege contra a malária, aumentando a eliminação e diminuindo a adesão das hemácias infectadas, possivelmente por níveis elevados de estresse oxidativo e causando lesão nas membranas das células portadoras do parasita.

Patogênese

As principais manifestações patológicas – hemólise crônica, oclusões microvasculares e danos teciduais – decorrem da tendência das moléculas de HbS de se empilharem em polímeros quando desoxigenadas. Inicialmente, esse processo converte o citosol das hemácias de um líquido com fluxo livre em um gel viscoso. Com a desoxigenação contínua, as moléculas de HbS são montadas em fibras longas em forma de agulhas no interior das hemácias, produzindo a forma distorcida em forma de foice ou de folha de azevinho.

Diversas variáveis afetam a taxa e o grau de formação das células falciformes:

- *Interação de HbS com outros tipos de hemoglobina na célula*. Em heterozigotos com traço falciforme, aproximadamente 40% da hemoglobina corresponde a HbS, enquanto o restante consiste em HbA, o que interfere na polimerização de HbS. Como resultado, as hemácias em indivíduos heterozigotos não formam foices, exceto em condições de hipoxia acentuada. A HbF inibe a polimerização da HbS, até mais que a HbA; consequentemente, os recém- nascidos não se tornam sintomáticos até completarem 5 ou 6 meses, quando o nível de HbF normalmente cai. Contudo, em alguns indivíduos, a expressão de HbF permanece em níveis relativamente elevados, condição conhecida como persistência hereditária de HbF; nesses indivíduos, a doença falciforme é muito menos grave. Outra variante de hemoglobina é a HbC, na qual a lisina é substituída por glutamato no sexto resíduo aminoácido da β-globina. A HbC também é comum em regiões onde a HbS é encontrada; no geral, cerca de 2% a 3% dos negros americanos são heterozigotos HbC e cerca de 1 em cada 1.250 é heterozigoto HbS/HbC composto. Nas hemácias HbSC, a porcentagem de HbS corresponde a 50%, em comparação com apenas 40% em células HbAS. Além disso, as células HbSC tendem a perder sal e água, tornando-se desidratadas, o que aumenta a concentração intracelular de HbS. Esses dois fatores aumentam a tendência de polimerização da HbS. Como resultado, indivíduos que são heterozigotos compostos para HbS e HbC apresentam um distúrbio falciforme sintomático (chamado *doença HbSC*), porém mais leve que a doença falciforme.
- *Concentração de hemoglobina corpuscular média* (CHCM). Maiores concentrações de HbS aumentam a probabilidade de ocorrer agregação e polimerização no período de desoxigenação. Portanto, a desidratação intracelular, que aumenta a CHCM, facilita a formação de células falciformes. De modo inverso, condições que diminuem a CHCM atenuam a gravidade da doença. Isso ocorre quando o indivíduo é homozigoto para HbS, mas também possui α-talassemia coexistente, que reduz a síntese de Hb e provoca doença mais leve.
- *pH intracelular*. A diminuição do pH reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, aumentando, em consequência, a fração de HbS desoxigenada em qualquer tensão de oxigênio e aumentando a tendência à formação de células falciformes.
- *Tempo de trânsito das hemácias no leito microvascular*. Como será discutido, boa parte da patologia da doença

falciforme está relacionada à oclusão vascular causada pelas células falciformes nos leitos microvasculares. Na maioria dos leitos microvasculares normais, os tempos de trânsito são muito curtos para permitir a ocorrência de uma agregação significativa da HbS desoxigenada, e, como resultado, a formação de células falciformes é confinada aos leitos microvasculares com tempos de trânsito lentos. O fluxo sanguíneo é lento no baço e na medula óssea normais, que são proeminentemente afetados na doença falciforme e também nos leitos vasculares que estejam inflamados. O movimento do sangue pelos tecidos inflamados é desacelerado pela adesão de leucócitos às células endoteliais ativadas e pela transudação de fluidos pelos vasos lesados. Como resultado, os leitos vasculares inflamados são mais propensos à formação de células falciformes e à oclusão.

A configuração celular falciforme causa lesão cumulativa nas hemácias através de vários mecanismos. À medida que os polímeros de HbS vão crescendo, herniam pelo esqueleto da membrana e se projetam da célula coberta apenas pela bicamada lipídica. Essa intensa desorganização na estrutura da membrana causa o influxo de íons Ca^{2+}, o que induz à ligação cruzada de proteínas da membrana e ativa um canal iônico que permite o efluxo de K^+ e H_2O. Com episódios repetidos de falcização, as hemácias tornam-se cada vez mais desidratadas, densas e rígidas (Fig. 14-7). Eventualmente, as células mais gravemente lesadas são convertidas em células irreversivelmente falciformes, não deformáveis, em estágio final, as quais retêm o formato falciforme mesmo quando estão completamente oxigenadas. A gravidade da hemólise está correlacionada com a porcentagem de células irreversivelmente falciformes, que são rapidamente sequestradas e removidas por fagócitos mononucleares (hemólise extravascular). As células falciformes também são mecanicamente frágeis, provocando alguma hemólise intravascular.

FIGURA 14-7 Fisiopatologia da doença falciforme.

A patogênese das *oclusões microvasculares*, as quais são responsáveis pelos aspectos clínicos mais sérios, é muito menos compreendida. Oclusões microvasculares não estão relacionadas ao número de células irreversivelmente falciformes no sangue, mas, em vez disso, podem ser dependentes de uma lesão mais sutil da membrana eritrocitária e de fatores locais, como inflamação ou vasoconstrição, que tendem a retardar ou deter o movimento das hemácias nos leitos microvasculares (Fig. 14-7). Como já mencionado, as células falciformes expressam níveis maiores que os normais de moléculas de adesão e são pegajosas. Mediadores liberados de granulócitos durante reações inflamatórias suprarregulam a expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais (Cap. 3) e aumentam ainda mais a tendência de as células falciformes serem detidas durante o trânsito pela microvasculatura. A estagnação de hemácias no interior de leitos vasculares inflamados resulta em exposição prolongada a baixa tensão de oxigênio, falcização e obstrução vascular. Após o início, é fácil prever como ocorrerá um círculo vicioso de falcização, obstrução, hipoxia e falcização adicional. A depleção de óxido nítrico (NO) também pode ter papel relevante nas oclusões vasculares. A hemoglobina livre, liberada das hemácias falciformes lisadas, pode ligar-se e inativar NO, que é um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Portanto, a redução de NO ativo aumenta o tônus vascular (ao estreitar os vasos) e também a agregação plaquetária, duas condições que podem contribuir para estase eritrocitária, falcização e (em alguns casos) trombose.

Morfologia

Na anemia falciforme, o sangue periférico demonstra um número variável de **células irreversivelmente falciformes**, reticulocitose e células em alvo, que resultam da desidratação eritrocitária (Fig. 14-8). **Corpos de Howell-Jolly** (pequenos remanescentes nucleares) também estão presentes em algumas hemácias em razão da asplenia (ver adiante). A medula óssea é hiperplásica, como resultado de hiperplasia eritroide compensatória. A expansão da medula provoca reabsorção óssea e, secundariamente, neoformação óssea, resultando em maxilares proeminentes e alterações do crânio que, ao raio X, lembram um corte de cabelo militar. Também pode aparecer hematopoiese extramedular. O aumento da degradação de hemoglobina pode causar cálculos de pigmentos na vesícula e hiperbilirrubinemia.

A

B

FIGURA 14-8 Doença falciforme (esfregaço de sangue periférico). **A,** O pequeno aumento mostra células falciformes, anisocitose e poiquilocitose. **B,** O maior aumento mostra uma célula irreversivelmente falciforme no centro. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

No início da infância, o baço está aumentado em até 500 g por congestão da polpa vermelha, causada pelo aprisionamento de hemácias falciformes nos cordões e nos seios (Fig. 14-9). Contudo, com o tempo, a estase crônica leva a infarto esplênico, fibrose e retração progressiva do órgão, de modo que, na adolescência ou no

início da vida adulta, apenas um pequeno pedaço de tecido fibroso esplênico permanece; esse processo é chamado de **autoesplenectomia** (Fig. 14-10). Infartos causados por oclusões vasculares também podem ocorrer em muitos outros tecidos, incluindo ossos, cérebro, rins, fígado, retina e vasos pulmonares, com o último algumas vezes produzindo cor pulmonale. Em pacientes adultos, a estagnação vascular nos tecidos subcutâneos muitas vezes provoca úlceras da perna, uma complicação rara em crianças.

FIGURA 14-9 **A,** Baço na doença falciforme (pequeno aumento). Cordões e sinusoides da polpa vermelha estão acentuadamente congestos; entre as áreas congestas, são evidentes áreas pálidas de fibrose resultantes de danos isquêmicos. **B,** Ao maior aumento, os sinusoides esplênicos são dilatados e preenchidos por hemácias falciformes. (Cortesia do Dr. Darren Wirthwein, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

FIGURA 14-10 Remanescente esplênico "autoinfartado" na doença falciforme. (Cortesia dos Drs. Dennis Burns e Darren Wirthwein, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aspectos Clínicos

A doença falciforme causa anemia hemolítica moderadamente grave (hematócrito de 18% a 30%), associada a reticulocitose, hiperbilirrubinemia e presença de células irreversivelmente falciformes. Sua evolução é pontuada por uma variedade de "crises". As *crises vaso-oclusivas*, também chamadas *crises dolorosas*, são episódios de lesão hipóxica e infarto que causam dor intensa na região afetada. Embora infecção, desidratação e acidose (todas favorecendo a falcização) possam atuar como fatores desencadeantes, na maioria dos casos a causa predisponente não é identificada. Os locais mais comumente envolvidos são ossos, pulmões, fígado, cérebro, baço e pênis. Em crianças, crises ósseas dolorosas são extremamente comuns e, com frequência, é difícil distingui-las da osteomielite aguda. Essas costumam manifestar-se como *síndrome mão-pé* ou dactilite dos ossos das mãos ou dos pés, ou de ambos. A *síndrome torácica aguda* é um tipo particularmente perigoso de crise vaso-oclusiva envolvendo os pulmões, que tipicamente se apresenta com febre, tosse, dor torácica e infiltrados pulmonares. A inflamação pulmonar (como aquela que pode ser induzida por infecção simples) faz com que o fluxo sanguíneo torne-se mais lento e "semelhante ao do baço", promovendo falcização e vaso-oclusão. Isso compromete a função pulmonar, criando um círculo potencialmente fatal de agravamento da hipoxemia pulmonar e sistêmica, falcização e vaso-oclusão. O *priapismo* afeta até 45% dos homens após a puberdade, podendo conduzir a danos hipóxicos e disfunção erétil. Outras formas de obstrução vascular, particularmente *AVC* e retinopatia levando à *perda de acuidade visual*, podem ter um resultado devastador. Os fatores propostos que contribuem para o AVC incluem adesão das células falciformes ao endotélio vascular arterial e vasoconstrição causada pela depleção de NO decorrente da hemoglobina livre.

Embora crises oclusivas sejam a causa mais comum de morbidade e mortalidade para o paciente, vários outros eventos agudos complicam a evolução. As *crises de sequestro* ocorrem em crianças com baços intactos. O aprisionamento maciço de células falciformes provoca aumento esplênico rápido, hipovolemia e, algumas vezes, choque. Em vários casos, essas complicações podem ser fatais. A sobrevida nas crises de sequestro e na síndrome torácica aguda requer tratamento com transfusões de troca. *Crises aplásicas* têm origem na infecção de progenitores eritroides pelo parvovírus B19, que causa a interrupção transitória da eritropoiese e o agravamento súbito da anemia.

Além dessas crises dramáticas, a hipoxia crônica dos tecidos tem efeito sutil, porém importante. A hipoxia crônica tecidual é responsável pelo prejuízo generalizado do crescimento e do desenvolvimento, assim como pelas lesões em órgãos como baço, coração, rins e pulmões. A falcização provocada por hipertonicidade da medula

renal causa uma lesão que eventualmente provoca hipostenúria (incapacidade de concentrar a urina), o que aumenta a propensão à desidratação e aos riscos concomitantes.

O aumento da suscetibilidade a infecções por organismos encapsulados é outra ameaça. Isso se deve, em grande parte, a uma alteração da função esplênica, que está gravemente prejudicada nas crianças, por congestão e fluxo sanguíneo insuficiente, e à sua ausência completa em adultos, pelo infarto esplênico. Distúrbios de etiologia incerta na via alternativa do complemento também prejudicam a opsonização de bactérias. Septicemia e meningite por *Pneumococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, causas comuns de morte, particularmente em crianças, podem ser reduzidas pela vacinação e por antibióticos profiláticos.

Deve-se enfatizar que existe uma grande variação nas manifestações clínicas da doença falciforme. Alguns indivíduos ficam incapacitados pelas crises vaso-oclusivas repetidas, enquanto outros apresentam apenas sintomas leves. A base para essa grande variação na expressão da doença não é compreendida.

O diagnóstico é sugerido pelos achados clínicos e pela presença de hemácias irreversivelmente falciformes e é confirmado por vários testes para hemoglobina falciforme. Em geral, esses testes envolvem a mistura de amostras de sangue com um reagente que consuma oxigênio, como metabissulfito, o que induz a falcização de hemácias, se a HbS estiver presente. A eletroforese de hemoglobina também é usada para demonstrar a presença de HbS e excluir outras síndromes falciformes, como a doença HbSC. O diagnóstico pré-natal é possível através da análise do DNA fetal obtido por amniocentese ou biópsia coriônica.

O prognóstico para pacientes com doença falciforme melhorou consideravelmente nos últimos dez a vinte anos. Aproximadamente 90% dos pacientes sobrevivem até os 20 anos e cerca de 50% sobrevivem além da quinta década. Um ponto importante do tratamento é um inibidor da síntese de DNA, a hidroxiureia, que apresenta vários efeitos benéficos, incluindo (1) aumento nos níveis de HbF eritrocitária, que ocorre por mecanismos desconhecidos e (2) efeito anti-inflamatório, originado de uma inibição da produção de leucócitos. Acredita-se que essas atividades (e possivelmente outras) ajam em conjunto para diminuir as crises relacionadas a oclusões vasculares tanto em crianças quanto em adultos. O transplante de células-tronco hematopoiéticas oferece uma chance de cura e está sendo cada vez mais explorado como uma opção terapêutica.

Síndromes Talassêmicas

As síndromes talassêmicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios causados por mutações hereditárias que diminuem a síntese de cadeias de α-globina e β-globina que compõem a hemoglobina adulta, HbA ($\alpha_2\beta_2$), levando a anemia, hipoxia tecidual e hemólise de hemácias relacionada ao desequilíbrio na síntese das cadeias de globina. As duas cadeias α na HbA são codificadas por um par idêntico de genes de α-globina no cromossomo 16, enquanto as duas cadeias β são codificadas por um único gene de β-globina no cromossomo 11. A β-talassemia é causada pela síntese deficiente de cadeias β, enquanto a α-talassemia é causada pela síntese deficiente de cadeias α. As consequências hematológicas da síntese diminuída de uma cadeia globina não se originam apenas da deficiência de hemoglobina, mas também de um excesso relativo da outra cadeia de globina, particularmente na β-talassemia (ver adiante).

As síndromes talassêmicas são endêmicas na bacia do Mediterrâneo (apropriadamente, pois *thalassa* significa "mar", em grego), no Oriente Médio, na África tropical, no subcontinente indiano e na Ásia e, em conjunto, estão entre os distúrbios hereditários humanos mais comuns. Tal como acontece com a doença falciforme e outras doenças hereditárias comuns das hemácias, parece que sua prevalência é explicada pela proteção contra a malária em relação aos portadores heterozigotos. Apesar de discutir as síndromes de talassemia com outras formas hereditárias de anemia associada à hemólise, é importante reconhecer que os defeitos na síntese de globina que fundamentam essas doenças causam anemia através de dois mecanismos: diminuição da produção e diminuição da expectativa de vida das hemácias.

β-Talassemias

As β-talassemias são causadas por mutações que diminuem a síntese das cadeias de β-globina. A gravidade clínica varia em função da heterogeneidade nas mutações causais. Iniciamos nossa discussão com as lesões moleculares na β-talassemia e, então, passamos a relacionar as variantes clínicas aos defeitos moleculares subjacentes específicos.

Patogênese Molecular

As mutações causais estão divididas em duas categorias: (1) *mutações* β^0, associadas à síntese ausente de β-globina, e (2) *mutações* β^+, caracterizadas por síntese reduzida (porém detectável) de β-globina. O sequenciamento dos genes de β-talassemia revelou mais de cem diferentes mutações causais, consistindo principalmente em mutações pontuais. Detalhes dessas mutações e seus efeitos são encontrados em textos especializados. A Figura 14-11 fornece alguns exemplos ilustrativos.

FIGURA 14-11 Distribuição das mutações do gene da β-globina associadas à β-Talassemia. As setas indicam os locais em que as mutações pontuais foram identificadas, dando origem a β^0 ou β^+ Talassemia.

- *Mutações no* splicing. Essas constituem a causa mais comum de β^+-talassemia. A maioria dessas mutações está situada em íntrons, enquanto algumas poucas estão localizadas em éxons. Algumas dessas mutações destroem as junções normais de *splice* do RNA e impedem completamente a produção do mRNA da β-globina normal, resultando em β^0-talassemia. Outras criam um local de *splice* "ectópico" no interior de um íntron. Uma vez que os locais normais de *splice* vizinhos permanecem, o *splicing* ocorre tanto normal quanto anormal e algum mRNA de β-globina normal é fabricado, resultando em β^+-talassemia.
- *Mutações nas regiões promotoras*. Essas mutações reduzem a transcrição em 75% a 80%. Alguma β-globina normal é sintetizada; portanto, essas mutações estão associadas à β^+-talassemia.
- *Mutações de terminação de cadeia*. Essas constituem a causa mais comum de β^0-talassemia. Dois subtipos de mutações estão nessa categoria. O tipo mais comum cria um novo códon de parada no interior de um éxon; o segundo introduz pequenas inserções ou deleções que desviam as estruturas de leitura do mRNA (mutações em *frameshift*; Cap. 5). As duas bloqueiam a translação e impedem a síntese de qualquer β-globina funcional.

O prejuízo da síntese de β-globina resulta em anemia por dois mecanismos (Fig. 14-12). O déficit na síntese de HbA produz hemácias "sub-hemoglobinizadas", hipocrômicas, microcíticas, com capacidade subnormal de transporte de oxigênio. Ainda mais importante é a diminuição de sobrevida das hemácias e de seus precursores, o que resulta do desequilíbrio na síntese de α e β-globina. As cadeias α não pareadas se precipitam no interior dos precursores eritroides, formando inclusões insolúveis. Essas inclusões causam uma variedade de efeitos indesejados, porém a lesão da membrana é o mais imediato na maior parte da patologia eritrocitária. Muitos precursores eritroides sucumbem à lesão da membrana e sofrem apoptose. Na β-talassemia grave, estima-se que 70% a 85% dos precursores eritroides tenham esse destino, levando a uma *eritropoiese ineficaz*. As hemácias liberadas da medula óssea também contêm inclusões e lesões de membrana, deixando-as propensas a sequestro esplênico e *hemólise extravascular*.

FIGURA 14-12 Patogênese da β-Talassemia *major*. Observe que os agregados das cadeias de α-globina não pareadas, uma importante característica da doença, não são visíveis em esfregaços de sangue na coloração de rotina. Transfusões de sangue são uma espada de dois gumes, diminuindo a anemia e suas consequentes complicações, mas também aumentando a sobrecarga de ferro sistêmico.

Na β-talassemia grave, a eritropoiese ineficaz cria vários problemas adicionais. O estímulo eritropoiético no contexto de anemia grave descompensada provoca hiperplasia eritroide maciça na medula óssea e hematopoiese extramedular extensa. A massa em expansão de precursores eritroides causa erosão do córtex ósseo, prejudica o crescimento ósseo e produz anormalidades esqueléticas (ver adiante). A hematopoiese extramedular compromete o fígado, o baço e os linfonodos e, em casos extremos, produz massas extraósseas no tórax, abdome e pelve. Esses progenitores eritroides metabolicamente ativos roubam nutrientes dos outros tecidos que já sofrem privação de oxigênio, causando caquexia grave em pacientes não tratados.

Outra complicação séria da eritropoiese ineficaz é a absorção excessiva de ferro dietético. A eritropoiese ineficaz suprime os níveis circulantes de hepcidina, um regulador negativo crítico da absorção do ferro (ver Anemia por Deficiência de Ferro). Os baixos níveis de hepcidina e a carga de ferro de transfusões de sangue repetidas inevitavelmente causam uma grave sobrecarga de ferro, exceto quando se tomam medidas preventivas. Com frequência, ocorre lesão secundária para órgãos parenquimatosos, em especial o fígado, algumas vezes levando à *hemocromatose secundária* (Cap. 18).

Síndromes Clínicas

As relações entre os fenótipos clínicos e os genótipos subjacentes estão resumidas na Tabela 14-3. A classificação clínica da β-talassemia se baseia na gravidade da anemia, que, por sua vez, depende do defeito genético (β^+ ou β^0)

e da dosagem do gene (homozigoto ou heterozigoto). Em geral, indivíduos com dois alelos de β-talassemia (β^+/β^+, β^+/β^0 ou β^0/β^0) apresentam anemia grave, dependente de transfusão chamada *β-talassemia major*. Heterozigotos com um gene de β-talassemia e outro gene normal (β^+/β ou β^0/β) geralmente apresentam anemia microcítica assintomática leve. Essa condição é referida como *β-talassemia minor* ou *traço de β-talassemia*. Uma terceira variante geneticamente heterogênea de gravidade moderada é chamada *β-talassemia intermédia*. Essa categoria inclui variantes mais leves de β^+/β^+ ou β^+/β^0-talassemia e formas incomuns de β-talassemia heterozigota. Alguns pacientes com β-talassemia intermédia apresentam dois genes defeituosos de β-globina e um defeito genético de α-talassemia, o que diminui o desequilíbrio na síntese de cadeias α e β. Em outros casos raros, porém informativos, os indivíduos apresentam um defeito único em β-globina e uma ou duas cópias extras dos genes de α-globina normal (com origem em um evento de duplicação do gene), o que agrava o desequilíbrio da cadeia. Essas formas raras da doença servem para enfatizar o papel cardinal das cadeias de α-globina não pareadas na patologia. Os aspectos clínicos e morfológicos da β-talassemia intermédia não são descritos separadamente, mas podem ser presumidos a partir das discussões a seguir sobre β-talassemia major e β-talassemia minor.

Tabela 14-3

Classificação Clínica e Genética das Talassemias

Síndromes Clínicas	Genótipo	Aspectos Clínicos	Genética Molecular
β-Talassemias			
β-Talassemia *major*	β-Talassemia homozigótica (β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+)	Grave; requer transfusões de sangue	A maioria das mutações pontuais resulta em defeitos na transcrição, no *splicing* ou na translação do mRNA da β-globina
β-Talassemia *intermédia*	Variável (β^0/β^+, β^+/β^+, β^0/β, β^+/β)	Grave, mas não requer transfusões de sangue regulares	
β-Talassemia *minor*	β-Talassemia heterozigótica (β^0/β, β^+/β)	Assintomática com anemia leve ou ausente; anormalidades nas hemácias são observadas	
α-Talassemias			
Portador silencioso	–/α α/α	Assintomáticas; sem anormalidades nas hemácias	Principalmente deleções gênicas
Traço de α-Talassemia	–/– α/α (Asiáticos)	Assintomático, semelhante à β-talassemia *minor*	
	–/α –/α (Africanos de cor negra, asiáticos)		
Doença HbH	–/– –/α	Grave; semelhante à β-Talassemia *intermédia*	
Hidropisia fetal	–/– –/–	Letal *in utero* sem transfusões	

β-Talassemia Major

A β-talassemia major é mais comum em países do Mediterrâneo, partes da África e Sudoeste Asiático. Nos Estados Unidos, a incidência é maior em imigrantes dessas áreas. A anemia se manifesta seis a nove meses após o nascimento, quando a síntese de hemoglobina passa de HbF para HbA. Em pacientes não transfundidos, os níveis de hemoglobina correspondem a 3 a 6 g/dL. As hemácias podem apresentar ausência completa de HbA (genótipo β^0/β^0) ou conter pequenas quantidades (genótipos β^+/β^+ ou β^0/β^+). A principal hemoglobina eritrocitária é a HbF, que está acentuadamente elevada. Algumas vezes, os níveis de HbA_2 são elevados, porém mais frequentemente são normais ou baixos.

Morfologia

Os esfregaços de sangue exibem anormalidades graves das hemácias, incluindo variação acentuada do tamanho (**anisocitose**) e da forma (**poiquilocitose**), **microcitose** e **hipocromia**. Células em alvo (assim

chamadas porque a hemoglobina se reúne no centro da célula), pontilhado basófilo e hemácias fragmentadas também são comuns. As inclusões de cadeias α agregadas são eficientemente removidas pelo baço e não são facilmente observadas. A contagem de reticulócitos é elevada, porém é menor do que o esperado para a gravidade da anemia, em razão da eritropoiese ineficaz. Números variáveis de precursores nucleados pouco hemoglobinizados (normoblastos) são observados no sangue periférico como resultado da eritropoiese de "estresse" e da liberação anormal a partir de sítios de hematopoiese extramedular.

Outras alterações importantes envolvem medula óssea e baço. Em pacientes não transfundidos, ocorre acentuada expansão da medula óssea hematopoieticamente ativa. Nos ossos da face e do crânio, o rápido crescimento da medula óssea causa erosão do osso cortical existente e conduz à neoformação óssea, conferindo, ao raio X, o aspecto de "corte de cabelo militar" (Fig. 14-13). Tanto a hiperplasia fagocitária quanto a hematopoiese extramedular contribuem para o aumento do baço, que pode pesar até 1.500 g. O fígado e os linfonodos também podem estar aumentados pela hematopoiese extramedular.

FIGURA 14-13 Talassemia. Uma imagem radiológica de um crânio exibindo neoformação óssea na tábua externa, produzindo radiações perpendiculares que lembram um corte de cabelo militar. (Cortesia do Dr. Jack Reynolds, Departamento de Radiologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Hemossiderose e hemocromatose secundárias, as duas manifestações da sobrecarga de ferro (Cap. 18), ocorrem em quase todos os pacientes. O ferro depositado frequentemente lesa os órgãos, mais notavelmente coração, fígado e pâncreas.

O curso clínico da β-talassemia major é breve, exceto quando transfusões de sangue são administradas. Crianças não tratadas sofrem de retardo do crescimento e morrem em idade precoce pelos efeitos da anemia. Naquelas que sobrevivem por mais tempo, os ossos do maxilar e outras proeminências ósseas são aumentados e distorcidos. Em geral, hepatoesplenomegalia decorrente de hematopoiese extramedular está presente. Embora as

transfusões de sangue melhorem a anemia e suprimam as complicações relacionadas com a eritropoiese excessiva, provocam complicações por si sós. A doença cardíaca resultante da sobrecarga de ferro progressiva e da hemocromatose secundária (Cap. 18) é uma causa de morte importante, em particular nos pacientes tratados intensamente com transfusões, que devem receber quelantes de ferro para prevenir ou reduzir essa complicação. Com as transfusões e a quelação de ferro, é possível a sobrevida até a terceira década, porém o prognóstico geral permanece reservado. O transplante de medula óssea é a única terapia que oferece cura e está sendo cada vez mais usado. É possível o diagnóstico pré-natal através da análise molecular do DNA.

β-Talassemia Minor

A β-talassemia *minor* é muito mais comum que a β-talassemia *major* e compreensivelmente afeta os mesmos grupos étnicos. A maioria dos pacientes consiste de portadores heterozigotos de um alelo β^+ ou β^0. Em geral, esses pacientes são assintomáticos. A anemia, se presente, é branda. Tipicamente, o esfregaço do sangue periférico exibe algumas anormalidades eritrocitárias, incluindo hipocromia, microcitose, pontilhado basófilo e células em alvo. Observa-se hiperplasia eritroide leve na medula óssea. A eletroforese de hemoglobina geralmente revela aumento de HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) de até 4% a 8% da hemoglobina total (normal, 2,5% ± 0,3%), o que é reflexo da elevada proporção da síntese de cadeia δ em relação à cadeia β. Os níveis de HbF costumam ser normais ou, às vezes, discretamente aumentados.

O reconhecimento do traço de β-talassemia é importante por dois motivos: (1) superficialmente, é semelhante à anemia microcítica hipocrômica da deficiência de ferro e (2) implica aconselhamento genético. A deficiência de ferro pode ser excluída pela medida de ferro sérico, pela capacidade de ligação de ferro total e pela ferritina sérica (como descrito posteriormente na anemia por deficiência de ferro). O aumento de HbA_2 é diagnosticamente útil, em especial nos indivíduos (como mulheres em idade fértil) que apresentam risco tanto de traço de β-talassemia quanto de deficiência de ferro.

α-Talassemias

As α-talassemias são causadas por deleções hereditárias e resultam na síntese reduzida ou ausente das cadeias de α-globina. Em geral, existem quatro genes de α-globina, e a gravidade da α-talassemia depende de quantos genes de α-globina são afetados. Como ocorre nas β-talassemias, a anemia se origina tanto da ausência de hemoglobina adequada quanto dos efeitos do excesso de cadeias α não pareadas (β, γ e δ), que variam de tipo em idades diferentes. Em recém-nascidos com α-talassemia, o excesso de cadeias de γ-globina não pareadas forma tetrâmeros γ_4, conhecidos como *hemoglobina de Bart*, enquanto, em crianças mais velhas e adultos, o excesso de cadeias de β-globina forma tetrâmeros β_4, conhecidos como *HbH*. Tendo em vista que as cadeias β e γ livres são mais solúveis que as cadeias α livres e formam homotetrâmeros razoavelmente estáveis, a hemólise e a eritropoiese ineficaz são menos intensas que nas β-talassemias. Uma variedade de lesões moleculares dá origem à α-talassemia, porém a deleção gênica é a causa mais comum de redução da síntese de cadeias α.

Síndromes Clínicas

As síndromes clínicas são determinadas e classificadas pelo número de genes de α-globina deletados. Cada um dos quatro genes de α-globina normalmente contribui com 25% do total de cadeias de α-globina. As síndromes de α-talassemia têm origem nas combinações de deleções que removem de um a quatro genes de α-globina. Não surpreendentemente, a gravidade da síndrome clínica é proporcional ao número de genes de α-globina deletados. Os diferentes tipos de α-talassemia e seus aspectos clínicos mais evidentes estão relacionados na Tabela 14-3.

Estado de Portador Silencioso

Está associado à deleção de um único gene de α-globina, que causa uma redução pouco detectável na síntese de cadeia de α-globina. Esses indivíduos são completamente assintomáticos, porém apresentam discreta microcitose.

Traço de α-Talassemia

É causado pela deleção de dois genes de α-globina de um único cromossomo (α/α -/-), ou pela deleção de um gene α-globina de cada um dos dois cromossomos (α/- α/-) (Tabela 14-3). O primeiro genótipo é mais comum nas populações asiáticas; o último, em algumas regiões da África. Os dois genótipos produzem deficiências

quantitativas semelhantes de α-globina e são clinicamente idênticos, porém apresentam implicações diferentes para os filhos dos indivíduos afetados, que apresentam risco de α-talassemia clinicamente significativa (doença HbH ou hidropisia fetal) apenas quando um dos pais apresenta o haplótipo -/-. Como resultado, a α-talassemia sintomática é relativamente comum em populações asiáticas e rara em populações negras africanas. O quadro clínico no traço de α-talassemia é idêntico ao descrito para β-talassemia minor, ou seja, hemácias menores (microcitose), anemia mínima ou ausente e ausência de sinais físicos anormais. Os níveis de HbA_2 estão normais ou baixos.

Doença da Hemoglobina H

É causada pela deleção de três genes de α-globina. Como já discutido, a doença HbH é mais comum nas populações asiáticas. Com apenas um gene de α-globina normal, a síntese de cadeias α é acentuadamente reduzida, e tetrâmeros de β-globina, chamados de HbH, são formados. HbH tem afinidade extremamente elevada por oxigênio e, portanto, não é útil ao fornecimento de oxigênio, causando hipoxia tecidual desproporcional ao nível de hemoglobina. Além disso, a HbH está propensa à oxidação, o que causa sua precipitação e a formação de inclusões intracelulares, as quais, por sua vez, promovem o sequestro de hemácias e fagocitose no baço. O resultado é uma anemia moderadamente grave semelhante à β-talassemia intermédia.

Hidropisia Fetal

É a forma mais grave de α-talassemia, causada pela deleção de todos os quatro genes de α-globina. No feto, as cadeias de γ-globina em excesso formam tetrâmeros (hemoglobina de Bart) que têm uma afinidade tão elevada por oxigênio que fornecem pouca quantidade para os tecidos. A sobrevida no início do desenvolvimento decorre da expressão das cadeias ζ, uma globina embrionária que é pareada com as cadeias γ para formar um tetrâmero $\zeta_2\gamma_2$ Hb funcional. Em geral, os sinais de sofrimento fetal são evidentes no terceiro trimestre de gravidez. No passado, a anoxia tissular grave provocava a morte intrauterina ou logo após o nascimento; com a transfusão intrauterina, muitos desses bebês atualmente são salvos. O feto apresenta palidez intensa, edema generalizado e hepatoesplenomegalia maciça semelhante à observada na doença hemolítica do recém-nascido (Cap. 10). Existe uma dependência vitalícia de transfusões sanguíneas para sobrevivência, com risco associado de sobrecarga de ferro. O transplante de medula óssea pode ser curativo.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença que resulta de mutações adquiridas no gene do grupo A de complementação de fosfatidilinositol glicano (*PIGA*), uma enzima essencial à síntese de algumas proteínas regulatórias de complemento associadas à membrana. A HPN tem incidência de 2 a 5 por milhão nos Estados Unidos. No entanto, apesar de sua raridade, tem fascinado os hematologistas, porque é a única anemia hemolítica causada por um defeito genético adquirido. Lembre-se de que as proteínas estão ancoradas na bicamada lipídica de dois modos. A maioria possui uma região hidrofóbica que se estende pela membrana celular; essas são chamadas de proteínas transmembranosas. As outras estão fixadas à membrana celular por uma ligação covalente a um fosfolipídio especializado, denominado glicosilfosfatidilinositol (GPI). Na HPN, essas proteínas ligadas ao GPI são deficientes em virtude das mutações somáticas que inativam PIGA. *PIGA* está relacionado com o cromossomo X e sujeito a lionização (inativação aleatória de um cromossomo X das células no sexo feminino; Cap. 5). Como resultado, uma única mutação adquirida no gene *PIGA* ativo de qualquer célula é suficiente para produzir estado de deficiência. Uma vez que as mutações causais ocorrem em uma célula-tronco hematopoiética, toda a sua progênie clonal (hemácias, leucócitos e plaquetas) é deficiente em proteínas que se ligam ao GPI. Tipicamente, o clone mutante coexiste com a progênie de células-tronco normais, que não apresentam deficiência de PIGA.

A maioria dos indivíduos normais é portadora de pequenos números de células na medula óssea com mutações *PIGA* idênticas àquelas que causam a HPN. Supõe-se que essas células aumentam em número (produzindo, em consequência, HPN clinicamente evidente) apenas em casos raros, quando apresentam uma vantagem seletiva, como no contexto das reações autoimunes contra antígenos ligados ao GPI. Esse cenário poderia explicar a frequente associação de HPN e anemia aplásica, uma síndrome de insuficiência medular (ver adiante) que tem base autoimune em muitos indivíduos.

As células sanguíneas na HPN são deficientes em três proteínas ligadas ao GPI que regulam a atividade do complemento: (1) o fator acelerador de degradação ou CD55; (2) o inibidor da lise reativa de membrana ou CD59; e (3) a proteína de ligação C8. Desses fatores, o mais importante é o CD59, um potente inibidor da C3 convertase que impede a ativação espontânea da via de complemento alternativa.

Hemácias deficientes desses fatores ligados ao GPI são anormalmente suscetíveis a lise ou lesão pelo complemento. Nas hemácias, isso se manifesta por *hemólise intravascular*, que é causada pelo complexo de agressão à membrana C5b-C9. Em apenas 25% dos casos, a hemólise é paroxística e noturna; hemólise crônica sem hemoglobinúria dramática é mais típica. A tendência de lise de hemácias à noite é explicada pela discreta diminuição do pH sanguíneo durante o sono, o que aumenta a atividade do complemento. A anemia é variável, porém, em geral, de gravidade leve a moderada. A perda do ferro heme na urina (hemossiderinúria) eventualmente provoca deficiência de ferro, que pode exacerbar-se se não for tratada.

Trombose é a principal causa de morte relacionada à doença em indivíduos com HPN. Cerca de 40% dos pacientes sofrem de trombose venosa, com frequência envolvendo as veias hepáticas, portais ou cerebrais. Uma média de 5% a 10% dos pacientes eventualmente desenvolve leucemia mieloide aguda ou síndrome mielodisplásica, possivelmente porque as células-tronco hematopoiéticas sofreram algum tipo de lesão genética.

A HPN é diagnosticada por citometria de fluxo, que fornece um meio sensível para a detecção de hemácias deficientes em proteínas ligadas ao GPI, como a CD59 (Fig. 14-14). O papel fundamental da ativação do complemento na Patogênese da PNH foi comprovado pelo uso terapêutico de um anticorpo monoclonal denominado Eculizumab, que impede a conversão do C5 para C5a. Esse inibidor não apenas reduz a hemólise e as necessidades de transfusão associadas, como também diminui o risco de trombose em até 90%. O mecanismo através do qual a ativação do complemento leva à trombose em pacientes com HPN não é claro; todavia, a absorção de NO pela hemoglobina livre (discutido na doença falciforme) pode ser um fator de contribuição. Os obstáculos da terapia com inibidor do C5 incluem seu alto custo e o risco aumentado para infecções meningocócicas graves ou fatais (como é o caso de indivíduos com alterações hereditárias de complemento). Algumas vezes, medicamentos imunossupressores são benéficos para indivíduos com evidência de aplasia medular. A única cura é o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

FIGURA 14-14 Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). **A,** Citograma de fluxo do sangue de um indivíduo normal mostra que as hemácias expressam duas proteínas de membrana ligadas ao fosfatidilinositol glicano (PIG), CD55 e CD59, em suas superfícies. **B,** Citograma de fluxo de sangue de um paciente com HPN mostra uma população de hemácias com deficiência tanto de CD55 quanto de CD59. Como é típico da HPN, uma segunda população de hemácias CD55 + CD59+ resultante de células-tronco hematopoiéticas normais residuais também está presente. (Cortesia do Dr. Scott Rodig, Departamento de Patologia do Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Anemias Imunoemolíticas

Nessa categoria, as anemias hemolíticas são causadas por anticorpos que se ligam às hemácias, provocando sua destruição prematura. Embora, em geral, esses distúrbios sejam referidos como *anemias hemolíticas autoimunes*, a designação anemia imunoemolítica é preferida porque, em alguns casos, a reação

imune é iniciada por um medicamento ingerido. As anemias imunoemolíticas podem ser classificadas com base nas características do anticorpo responsável (Tabela 14-4).

Tabela 14-4

Classificação das Anemias Imunoemolíticas

Tipo Anticorpos Quentes (Anticorpos IgG Ativos a 37°C)
Primário (idiopático)
Secundário
Distúrbios autoimunes (particularmente lúpus sistêmico eritematoso)
Medicamentos
Neoplasias linfoides
Tipo Aglutinina Fria (Anticorpos IgM ativos Abaixo de 37°C)
Aguda (infecção por *Mycoplasma*, mononucleose infecciosa)
Crônica
Idiopática
Neoplasias linfoides
Tipo Hemolisina Fria (Anticorpos IgG Ativos abaixo de 37°C)
Rara; ocorre principalmente em crianças após infecções virais

O diagnóstico de anemia imunoemolítica requer a detecção de anticorpos e/ou complemento nas hemácias do paciente. Isso é realizado através do *teste antiglobulina de Coombs direto*, no qual as hemácias do paciente são misturadas com o soro contendo anticorpos específicos para imunoglobulina ou complemento humano. Se houver imunoglobulina ou complemento na superfície das hemácias, os anticorpos multivalentes causam aglutinação, que é facilmente visualizada como formação de grumos. No *teste de antiglobulina de Coombs indireto*, o soro do paciente é testado quanto à sua capacidade de aglutinar hemácias comercialmente disponíveis, portadoras de antígenos específicos definidos. Esse teste é usado para caracterizar o alvo antigênico e a dependência da temperatura do anticorpo responsável. Testes imunológicos quantitativos para medir esses anticorpos de modo direto também estão disponíveis.

Tipo Anticorpo Quente

Essa é a forma mais comum de anemia imunoemolítica. Aproximadamente 50% dos casos são idiopáticos (primários); os outros estão relacionados a uma condição predisponente (Tabela 14-4) ou à exposição a um medicamento. A maioria dos anticorpos causais é da classe IgG; com menos frequência, anticorpos IgA são responsabilizados. A hemólise eritrocitária é, principalmente, extravascular. Hemácias revestidas por IgG ligam-se a receptores Fc nos fagócitos, que removem a membrana eritrocitária durante uma fagocitose “parcial”. Como ocorre na esferocitose hereditária, a perda da membrana converte as hemácias em esferócitos, que são sequestrados e removidos no baço. Em geral, observa-se esplenomegalia moderada decorrente de hiperplasia de fagócitos esplênicos.

Como ocorre em outros distúrbios autoimunes, a causa de anemia imunoemolítica primária é desconhecida. Em muitos casos, os anticorpos são dirigidos contra os antígenos do grupo sanguíneo Rh. Os mecanismos da anemia imunoemolítica induzida por medicamentos são mais bem compreendidos. Dois mecanismos distintos foram descritos.

- *Medicamentos antigênicos*. Nessa situação, a hemólise geralmente se segue a grandes doses intravenosas do medicamento agressor e ocorre uma a duas semanas após o início da terapia. Esses medicamentos, exemplificados por penicilina e cefalosporinas, ligam-se à membrana eritrocitária e são reconhecidos por anticorpos antimedicamento. Algumas vezes, os anticorpos ligam-se apenas ao medicamento, como na hemólise induzida por penicilina. Em casos raros, como na hemólise induzida por quinidina, os anticorpos reconhecem um complexo do medicamento e uma proteína de membrana. Algumas vezes, os anticorpos responsáveis fixam complemento e causam hemólise intravascular, mas, na maioria dos casos, atuam como opsoninas, que promovem hemólise extravascular no interior de fagócitos.

- *Medicamentos relacionados à quebra da tolerância*. Esses medicamentos, dos quais o agente anti-hipertensivo α-metildopa é o protótipo, induzem, de modo desconhecido, a produção de anticorpos contra antígenos eritrocitários, particularmente os antígenos do grupo sanguíneo Rh. Aproximadamente 10% dos pacientes que recebem α-metildopa desenvolvem autoanticorpos, como avaliado pelo teste de Coombs direto, enquanto cerca de 1% desenvolve hemólise clinicamente significativa.

Tipo Aglutinina Fria

Essa forma de anemia imunoemolítica é causada por anticorpos IgM, que se ligam avidamente às hemácias a baixas temperaturas (0° a 4°C). É menos comum que a anemia imunoemolítica de anticorpos quentes, representando 15% a 30% dos casos. Algumas vezes, os anticorpos de aglutinina fria aparecem temporariamente após algumas infecções, como por *Mycoplasma pneumoniae*, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus influenza e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nessas situações, o distúrbio é autolimitado e os anticorpos raramente induzem hemólise clinicamente importante. A anemia imunoemolítica crônica tipo aglutinina fria ocorre em associação com algumas neoplasias de células B ou alguma condição idiopática.

Os sintomas clínicos resultam da ligação de IgM às hemácias nos leitos vasculares, onde a temperatura pode cair abaixo de 30°C, como nas regiões expostas, dedos das mãos, dos pés e orelhas. A ligação com IgM aglutina as hemácias e fixa complemento rapidamente. À medida que o sangue recircula e aquece, a IgM é liberada, em geral antes de ocorrer hemólise mediada por complemento. No entanto, a interação transitória com IgM é suficiente para depositar quantidades sublíticas de C3b, uma excelente opsonina, que provoca a remoção das hemácias afetadas pelos fagócitos no baço, no fígado e na medula óssea. A hemólise tem gravidade variável. A obstrução vascular causada pelas hemácias aglutinadas resulta em palidez, cianose e fenômeno de Raynaud (Cap. 11) nas partes do corpo expostas à temperatura fria.

Tipo Hemolisina Fria

As hemolisinas frias são autoanticorpos responsáveis por uma entidade incomum conhecida como *hemoglobinúria paroxística do frio*. Esse distúrbio raro provoca hemólise intravascular e hemoglobinúria substanciais, algumas vezes fatais. Os autoanticorpos correspondem a IgGs que se ligam ao antígeno do grupo sanguíneo P na superfície eritrocitária em regiões frias e periféricas do corpo. A lise mediada por complemento ocorre quando as células recirculam para regiões centrais aquecidas, uma vez que a cascata de complemento funciona de modo mais eficiente a 37°C. A maioria dos casos é observada em crianças após infecções virais; nesse contexto, o distúrbio é transitório, e a maioria dos indivíduos afetados se recupera no intervalo de um mês.

O tratamento da anemia imunoemolítica tipo anticorpo quente é centrado na remoção dos fatores iniciadores (ou seja, medicamentos); quando isso não é viável, medicamentos imunossupressores e esplenectomia constituem as principais medidas. A anemia imunoemolítica crônica tipo aglutinina fria causada por anticorpos IgM é mais difícil de tratar.

Anemia Hemolítica Resultante de Trauma das Hemácias

A hemólise mais significativa causada por trauma das hemácias é observada em indivíduos com próteses valvares cardíacas e distúrbios microangiopáticos. As valvas cardíacas mecânicas artificiais são mais frequentemente implicadas que as valvas bioprotéticas porcinas ou bovinas. A hemólise tem origem em forças de cisalhamento produzidas pelo fluxo sanguíneo turbulento e por gradientes de pressão entre as valvas danificadas. A *anemia hemolítica microangiopática* é vista mais comumente com a coagulação intravascular disseminada, mas também ocorre na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), na síndrome hemolítico-urêmica (SHU), na hipertensão maligna, no lúpus eritematoso sistêmico e no câncer disseminado. O aspecto patogênico comum desses distúrbios é uma lesão microvascular que resulta em estreitamento luminal, frequentemente em virtude da deposição de fibrina e plaquetas. Essas alterações vasculares produzem estresse de cisalhamento que lesa mecanicamente as hemácias que passam. Independentemente da causa, a lesão traumática provoca o aparecimento de fragmentos eritrocitários (*esquizócitos*), "células espiculadas," "células em capacete" e "células triangulares" nos esfregaços sanguíneos (Fig. 14-15).

FIGURA 14-15 Anemia hemolítica microangiopática. Um esfregaço de sangue periférico de uma pessoa com síndrome hemolítico-urêmica mostra diversas hemácias fragmentadas.
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Conceitos-chave

Esferocitose Hereditária

- Distúrbio autossômico dominante causado por mutações que afetam o esqueleto da membrana das hemácias, levando a perda de membrana e eventual conversão das hemácias em esferócitos, os quais são fagocitados e removidos no baço.
- Manifestada por anemia, esplenomegalia.

Talassemias

- Distúrbios autossômicos codominantes causados por mutações na α- ou β-globina que reduzem a síntese da hemoglobina, resultando em uma anemia microcítica hipocrômica.
- Na β-talassemia, cadeias de α-globina não pareadas formam agregados que danificam os precursores das hemácias e prejudicam ainda mais a eritropoiese.

Anemia Falciforme

- Distúrbio autossômico recessivo de uma mutação na β-globina que faz com que a hemoglobina desoxigenada se autoassocie em polímeros longos que distorcem (formato de foice) as hemácias
- A obstrução dos vasos por células falciformes provoca crises de dor e infarto tecidual, especialmente na medula óssea e no baço
- Lesões na membrana eritrocitária causadas por repetidas crises de falcização resultam em anemia hemolítica de moderada a grave

Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

- Distúrbio ligado ao X e causado por mutações que desestabilizam a G6PD, o que torna as hemácias suscetíveis ao dano oxidante

Anemias Imunoemolíticas

- Causada por anticorpos contra constituintes normais de hemácias ou antígenos modificados por haptenos (p. ex., medicamentos)
- A ligação com anticorpos resulta ou na opsonização das hemácias e na hemólise extravascular ou (raramente) na fixação de complemento e na hemólise intravascular

Anemias por Diminuição da Eritropoiese

Embora as anemias originadas da produção inadequada de hemácias sejam heterogêneas, podem ser classificadas em várias categorias principais com base em sua fisiopatologia (Tabela 14-1). As anemias mais comuns e importantes associadas à subprodução de hemácias são aquelas causadas por deficiências nutricionais, seguidas por aquelas secundariamente originadas em insuficiência renal e inflamação crônica. Também incluídos estão alguns distúrbios menos comuns que provocam insuficiência generalizada na medula óssea, como anemia aplásica, neoplasias hematopoiéticas primárias (Cap. 13) e distúrbios infiltrativos que provocam a substituição da medula (p. ex., câncer metastático e doença granulomatosa disseminada). Discutiremos primeiro as causas extrínsecas de diminuição da eritropoiese, que são mais comuns e clinicamente importantes, e, então, passaremos para as causas intrínsecas não neoplásicas.

Anemias Megaloblásticas

O tema comum entre as várias causas de anemia megaloblástica (Tabela 14-5) é um dano na síntese de DNA que provoca alterações morfológicas distintas, incluindo precursores eritroides e hemácias anormalmente grandes. As causas das anemias megaloblásticas são fornecidas na Tabela 14-5. A discussão a seguir descreve, em primeiro lugar, as características comuns e, em seguida, volta-se para os dois tipos principais: anemia perniciosa (a principal forma de anemia por deficiência de vitamina B_{12}) e anemia por deficiência de folato.

Tabela 14-5

Causas de Anemia Megaloblástica
Deficiência de Vitamina B_{12}
Diminuição da Ingestão
Dieta inadequada, vegetarianismo
Absorção Prejudicada
Deficiência de fator intrínseco
Anemia perniciosa
Gastrectomia
Estados de má-absorção
Doença intestinal difusa (p. ex., linfoma e esclerose sistêmica)
Ressecção ileal, ileíte
Captação parasitária competitiva
Infestação pela tênia do peixe
Crescimento bacteriano exacerbado em alças cegas e divertículos do intestino
Deficiência de Ácido Fólico
Diminuição da Ingestão
Dieta inadequada, alcoolismo, infância inicial
Absorção Prejudicada
Estados de má-absorção
Doença intestinal intrínseca
Anticonvulsivantes, contraceptivos orais
Aumento de Perdas
Hemodiálise
Necessidade Aumentada
Gravidez, infância inicial, câncer disseminado, aumento acentuado da hematopoiese
Utilização Prejudicada
Antagonistas do ácido fólico
Ausência de Resposta à Terapia com Vitamina B_{12} ou com Ácido Fólico
Inibidores metabólicos da síntese de DNA e/ou do Metabolismo do Folato (p. ex., Metotrexato)

Modificado de Beck WS: Megaloblastic anemias. In Wyngaarden JB, Smith LH (orgs.): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 900.

Algumas das funções metabólicas da vitamina B_{12} e do folato são consideradas adiante. No momento, é suficiente saber que a vitamina B_{12} e o ácido fólico são coenzimas necessárias à síntese de timidina, uma das quatro bases encontradas no DNA. Uma deficiência dessas vitaminas ou um prejuízo em seu metabolismo resultam em defeitos da maturação nuclear decorrente da síntese desorganizada ou inadequada de DNA, com consequente retardo ou bloqueio da divisão celular.

Morfologia

Alguns achados no sangue periférico são compartilhados por todas as anemias megaloblásticas. A presença de hemácias macrocíticas e ovais **(macro-ovalócitos)** é altamente característica. Uma vez que são maiores que o normal e contêm hemoglobinas em abundância, a maioria dos macrócitos não apresenta a palidez central das hemácias normais, mostrando-se, inclusive, "hipercrômicas", porém a CHCM não está elevada. Ocorre acentuada variação do tamanho (anisocitose) e da forma (poiquilocitose) das hemácias. A contagem de reticulócitos é baixa. Ocasionalmente, progenitores eritrocitários nucleados aparecem no sangue circulante quando a anemia é grave. Os neutrófilos também são maiores que o normal (macropolimorfonuclear) e hipersegmentados, apresentando **hipersegmentação nuclear**, com cinco ou mais lóbulos nucleares em vez de três a quatro normais (Fig. 14-16).

FIGURA 14-16 Anemia megaloblástica. Um esfregaço de sangue periférico mostra um neutrófilo hipersegmentado com um núcleo de seis lobos. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

A medula óssea, em geral, é acentuadamente hipercelular, como resultado do aumento dos precursores hematopoiéticos, que, muitas vezes, substituem a medula gordurosa por completo. **Alterações megaloblásticas** são detectadas em todas as etapas do desenvolvimento eritroide. As células mais primitivas (pró-megaloblastos)

são grandes, com um citoplasma profundamente basófilo, nucléolos proeminentes e um padrão distinto de cromatina nuclear fina (Fig. 14-17). À medida que essas células vão se diferenciando e começando a acumular hemoglobina, o núcleo retém a cromatina finamente distribuída e não consegue desenvolver a cromatina picnótica aglomerada, típica dos normoblastos. Embora a maturação nuclear seja retardada, a maturação citoplasmática e o acúmulo de hemoglobina prosseguem em ritmo normal, levando a uma assincronia entre núcleo e citoplasma. Uma vez que a síntese de DNA está prejudicada em todas as células em proliferação, os precursores granulocíticos também exibem alteração da maturação sob a **forma de metamielócitos gigantes e em bandas**. Os megacariócitos também podem ser anormalmente grandes e apresentar núcleos bizarros e multilobulados.

FIGURA 14-17 Anemia megaloblástica (aspirado de medula óssea). **A** a **C,** Megaloblastos em várias etapas de diferenciação. Observe que o megaloblasto ortocromático **(B)** está hemoglobinizado (como revela a cor citoplasmática), mas, em comparação com normoblastos ortocromáticos normais, o núcleo não é picnótico. Os precursores eritroides iniciais (**A** e **C**) e os precursores granulocíticos também são volumosos e apresentam cromatina anomalamente imatura. (Cortesia do Dr. Jose Hernandez, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

A hiperplasia da medula é uma resposta aos maiores níveis dos fatores de crescimento, como eritropoietina. Contudo, a desorganização da síntese de DNA faz com que a maioria dos precursores sofra apoptose na medula (um bom exemplo de hematopoiese ineficaz) e provoca pancitopenia. A anemia é ainda exacerbada por um grau leve de hemólise eritrocitária de etiologia desconhecida.

Anemias por Deficiência de Vitamina B_{12}: Anemia Perniciosa

A anemia perniciosa é uma forma específica de anemia megaloblástica causada por uma gastrite autoimune que compromete a produção do fator intrínseco, que é necessário para a absorção de vitamina B_{12} pelo intestino.

Metabolismo Normal da Vitamina B_{12}

A vitamina B_{12} é um composto organometálico complexo, também conhecido como cobalamina. Em circunstâncias normais, os humanos são totalmente dependentes da vitamina B_{12} dietética. Os microrganismos constituem a origem da cobalamina na cadeia alimentar. Plantas e vegetais contêm pouca cobalamina, à exceção daquela adquirida por contaminação microbiana, e dietas estritamente vegetarianas ou macrobióticas não fornecem quantidades adequadas desse nutriente essencial. A exigência diária corresponde a 2 a 3 μg. Uma dieta que inclua produtos animais contém quantidades significativamente maiores e normalmente resulta no acúmulo de depósitos intra-hepáticos de vitamina B_{12} suficientes para durar por vários anos.

A absorção de vitamina B_{12} requer o fator intrínseco, que é secretado pelas células parietais da mucosa fúndica (Fig. 14-18). A vitamina B_{12} é liberada das proteínas de ligação dos alimentos pela ação da pepsina no estômago, ligando-se, então, às proteínas salivares chamadas *haptocorrina*. No duodeno, a vitamina B_{12} ligada é liberada pela ação das proteases pancreáticas. Ela se associa, então, ao fator intrínseco. Esse complexo é transportado até o íleo, onde sofre endocitose por enterócitos ileais que expressam receptores do fator intrínseco em sua superfície, denominado *cubilina*. Nas células ileais, a vitamina B_{12} se associa à principal proteína transportadora, a transcobalamina II, e é secretada no plasma. A transcobalamina II fornece vitamina B_{12} ao fígado e a outras células do corpo, incluindo células em proliferação rápida na medula óssea e no trato gastrointestinal. Além dessa importante via, existe também um mecanismo pouco compreendido de captação alternativa, que não depende do fator intrínseco ou de um íleo terminal intacto. Até 1% de uma grande dose oral pode ser absorvida por essa via, tornando viável o tratamento da anemia perniciosa com altas doses de vitamina B_{12} oral.

FIGURA 14-18 Ilustração esquemática da absorção da vitamina B_{12}. FI, Fator intrínseco; haptocorrina e cubilina, ver o texto.

Funções Bioquímicas da Vitamina B_{12}

São conhecidas apenas duas reações em humanos que requerem vitamina B_{12}. Em uma, a metilcobalamina serve como cofator essencial na conversão de homocisteína em metionina pela metionina sintase (Fig. 14-19). No processo, a metilcobalamina produz um grupo metila que é recuperado do ácido N5-metiltetraidrofólico (N^5-metil FH_4), a principal forma de ácido fólico no plasma. Na mesma reação, N^5-metil FH_4 é convertido em ácido tetraidrofólico (FH_4). FH_4 é crucial, uma vez que é necessário (por meio de seu derivado $N^{5,10}$-metileno FH_4) para a conversão de desoxiuridina monofosfato (dUMP) em desoxitimidina monofosfato (dTMP), um bloco construtor

do DNA. Postula-se que a causa fundamental do dano na síntese de DNA na deficiência de vitamina B_{12} seja a menor disponibilidade de FH_4, cuja maioria está "aprisionada" como *N*^{5}-metil FH_4. O déficit de FH_4 pode ser ainda mais exacerbado por uma deficiência "interna" de folato causada pela incapacidade de sintetizar formas poliglutamiladas metabolicamente ativas. Isso se origina da necessidade de vitamina B_{12} na síntese de metionina, que, por sua vez, contribui com um grupo carbono necessário às reações metabólicas que criam os poliglutamatos de folato (Fig. 14-20). Qualquer que seja o mecanismo, a ausência de folato é a causa imediata da anemia na deficiência de vitamina B_{12}, uma vez que a anemia melhora com a administração de ácido fólico.

dUMP
$N^{5,10}$-Metileno FH_4
dTMP
DNA
Timidilato sintetase
FH_4
Metil-Cbl
Homocisteína
Metionina sintase
N^5-Metil FH_4
–Cbl
Metionina

FIGURA 14-19 Relação da N^5-metil FH_4, metionina sintase e timidilato sintetase. Na deficiência de cobalamina (Cbl), o folato é sequestrado como N^5-metil FH_4. Em última análise, priva a timidilato sintetase de sua coenzima folato ($N^{5,10}$-metileno FH_4), prejudicando, portanto, a síntese de DNA. FH_4, Ácido tetraidrofólico. dUMP, desoxiuridina monofosfato.

Derivados do FH_4

Pool de doadores de unidades de um carbono

Fragmentos de unidades de um carbono usados na síntese de

Purinas, metionina

dTMP

FH_2

FH_4

Aceitador de unidades de um carbono

Fragmentos de um carbono derivado da serina, FIGlu

FIGURA 14-20 Papel dos derivativos do folato na transferência de fragmentos de unidades de um carbono para a síntese de macromoléculas biológicas. FH_4, ácido tetraidrofólico; FH_2, ácido diidrofólico; FIGlu, formiminoglutamato; dTMP, desoxitimidina monofosfato.

As complicações neurológicas associadas à deficiência de vitamina B_{12} são mais enigmáticas, uma vez que não melhoram com a administração de folato. A outra reação conhecida dependente da vitamina B_{12} é a isomerização da metilmalonil coenzima A em succinil coenzima A, que requer adenosilcobalamina como grupo prostético na enzima metil-malonil-coenzima A mutase. Em consequência, eventual deficiência de vitamina B_{12} provoca aumento dos níveis plasmáticos e urinários de ácido metilmalônico. A interrupção dessa reação e o consequente acúmulo de metilmalonato e propionato (um precursor) poderiam levar à formação e à incorporação de ácidos graxos anormais nos lipídeos neuronais. Sugeriu-se que essa anormalidade bioquímica predispõe à degradação da mielina, produzindo, como resultado, as complicações neurológicas da deficiência de vitamina B_{12} (Cap. 28). Contudo, raros indivíduos com deficiências hereditárias de metilmalonil-coenzima A mutase, embora apresentem complicações relacionadas com a acidemia por metilmalonil, não sofrem as anormalidades neurológicas observadas na deficiência de vitamina B_{12}, gerando uma dúvida sobre essa explicação.

Anemia Perniciosa

Incidência

Embora um pouco mais prevalente na Escandinávia e em outras populações caucasianas, a anemia perniciosa ocorre em todos os grupos raciais, incluindo negros e hispânicos. Trata-se de uma doença de adultos mais idosos; a média de idade no momento do diagnóstico é de 60 anos, sendo rara em pessoas na faixa etária inferior a 30 anos. A predisposição genética é fortemente suspeita, mas nenhum padrão genético definido de transmissão foi descoberto. Como descrito a seguir, muitos indivíduos afetados exibem tendência a formar anticorpos contra múltiplos autoantígenos.

Patogênese

Acredita-se que a anemia perniciosa resulte de uma agressão autoimune à mucosa gástrica. Histologicamente, há uma *gastrite atrófica crônica* marcada por perda de células parietais, infiltrado proeminente de linfócitos e plasmócitos, além de alterações megaloblásticas nas células da mucosa semelhantes àquelas encontradas nos precursores eritroides. Três tipos de autoanticorpos estão presentes em muitos, mas não em todos os pacientes. Cerca de 75% dos pacientes apresentam um *anticorpo do tipo I* que bloqueia a ligação da vitamina B_{12} ao fator intrínseco. Os anticorpos do tipo I são encontrados tanto no plasma quanto no suco gástrico. Os *anticorpos do tipo II* impedem a ligação do complexo fator intrínseco-vitamina B_{12} a seu receptor ileal. Esses anticorpos também são

encontrados em uma grande proporção de pacientes com anemia perniciosa. *Anticorpos do tipo III*, presentes em 85% a 90% dos pacientes, reconhecem as subunidades α e β da bomba de prótons gástrica, a qual, em geral, está localizada nas microvilosidades do sistema canalicular da célula parietal gástrica. Os anticorpos tipo III não são específicos para anemia perniciosa ou outras doenças autoimunes, uma vez que são encontrados em até 50% dos indivíduos idosos com gastrite crônica idiopática não associada à anemia perniciosa.

Os autoanticorpos têm utilidade diagnóstica, mas não se acredita que constituam a causa primária da patologia gástrica; em vez disso, parece que uma resposta autorreativa de células T inicia a lesão da mucosa gástrica e desencadeia a formação de autoanticorpos. Quando a massa de células secretoras de fator intrínseco cai abaixo de um limiar (e as reservas de vitamina B_{12} armazenadas são depletadas), desenvolve-se anemia. A associação comum da anemia perniciosa com outros distúrbios autoimunes, particularmente tireoidite e adrenalite autoimunes, também é consistente com uma base imunológica subjacente. A tendência a desenvolver múltiplos distúrbios autoimunes, incluindo anemia perniciosa, está associada a variantes genéticas que envolvem o inflamassomo, sugerindo que algum papel desempenhado pelos mecanismos alterados da imunidade inata também possa estar envolvido.

A deficiência de vitamina B_{12} está associada a outros distúrbios além da anemia perniciosa. A maioria desses distúrbios prejudica a absorção da vitamina em uma das etapas anteriormente descritas (Tabela 14-5). Com a acloridria e a perda da secreção de pepsina (que ocorre em alguns indivíduos idosos), a vitamina B_{12} não é prontamente liberada das proteínas dos alimentos. Com a gastrectomia, o fator intrínseco não está disponível para a captação no íleo. Com a perda da função pancreática exócrina, a vitamina B_{12} não pode ser liberada dos complexos haptocorrina- vitamina B_{12}. A ressecção ileal, ou doença ileal difusa, pode remover ou lesar o sítio de absorção do complexo fator intrínseco-vitamina B_{12}. Algumas espécies de *Taenia* (em especial, aquelas relacionadas à ingestão de peixe cru) competem com o hospedeiro na absorção de B_{12} e podem induzir um estado de deficiência. Em alguns contextos, como gravidez, hipertireoidismo, câncer disseminado e infecção crônica, a maior demanda de vitamina B_{12} pode produzir uma deficiência relativa, mesmo com absorção normal.

Morfologia

Na anemia perniciosa, os achados na medula óssea e no sangue são semelhantes aos anteriormente descritos para todas as anemias megaloblásticas. Tipicamente, o estômago exibe gastrite crônica difusa (Cap. 17). A alteração mais característica é a **atrofia das glândulas fúndicas**, afetando tanto as células principais quanto as células parietais, com as últimas virtualmente ausentes. O epitélio de revestimento glandular é substituído pelas células caliciformes secretoras de muco, que lembram aquelas que revestem o intestino grosso, uma forma de metaplasia referida como **intestinalização**. Algumas células, assim como seus núcleos, podem aumentar até o dobro de seu tamanho normal, uma forma de alteração "megaloblástica" exatamente análoga à observada na medula óssea. Com o tempo, a língua pode tornar-se brilhante, lustrosa e "carnosa" **(glossite atrófica)**. A atrofia gástrica e as alterações metaplásicas decorrem de autoimunidade, e não da deficiência de vitamina B_{12}; em consequência, a administração parenteral de vitamina B_{12} corrige as alterações megaloblásticas na medula e nas células epiteliais do trato alimentar, porém atrofia gástrica e acloridria persistem.

Lesões do sistema nervoso central são encontradas em cerca de três quartos de todos os casos floridos de anemia perniciosa, mas também podem ser observadas na ausência de achados hematológicos evidentes. As principais alterações envolvem a medula espinhal, onde ocorre **desmielinização dos tratos dorsais e laterais**, algumas vezes seguida por perda de axônios. Essas alterações originam paraparesia espástica, ataxia sensorial e parestesias graves nos membros inferiores. Com menos frequência, ocorrem alterações degenerativas nos gânglios das raízes posteriores e nos nervos periféricos (Cap. 28).

Aspectos Clínicos

A anemia perniciosa tem início insidioso, de modo que a anemia frequentemente é bastante grave no momento em que a pessoa afetada procura atendimento médico. O curso é progressivo, exceto quando interrompido pela terapia.

O diagnóstico é baseado em (1) anemia megaloblástica moderada a grave, (2) leucopenia com granulócitos hipersegmentados, (3) baixa vitamina B_{12} sérica e (4) níveis aumentados de homocisteína e ácido metilmalônico no soro. O diagnóstico é confirmado por aumento significativo nos reticulócitos e pelo aumento nos níveis de hematócrito, começando aproximadamente cinco dias após a administração parenteral de vitamina B_{12}. Os anticorpos séricos contra o fator intrínseco são altamente específicos para anemia perniciosa. Sua presença atesta a causa, em vez da presença ou ausência, da deficiência de vitamina B_{12}.

Indivíduos com alterações atróficas e metaplásicas na mucosa gástrica associadas à anemia perniciosa correm maior risco de desenvolver carcinoma gástrico (Cap. 17). Os elevados níveis de homocisteína constituem fator de risco para arteriosclerose e trombose, e suspeita-se que a deficiência de vitamina B_{12} possa aumentar a incidência de doença vascular nesse contexto. Com a vitamina B_{12} parenteral ou oral em alta dose, a anemia pode ser curada e as alterações neurológicas periféricas revertidas ou pelo menos interrompidas em sua progressão, porém as alterações na mucosa gástrica e o risco de carcinoma não são afetados.

Anemia por Deficiência de Folato

Eventual deficiência de ácido fólico (mais propriamente, ácido pteroilmonoglutâmico) resulta em anemia megaloblástica, que apresenta os mesmos aspectos patológicos que a causada por deficiência de vitamina B_{12}. Os derivados de FH_4 atuam como intermediários na transferência de unidades de um carbono, como os grupos formil e metil, para vários compostos (Fig. 14-20). O FH_4 serve como um aceitador de fragmentos de um carbono de compostos como serina e ácido formiminoglutâmico. Os derivados de FH_4 gerados desse modo, por sua vez, doam os fragmentos de carbono adquiridos em reações que sintetizam vários metabólitos. FH_4, então, pode ser visualizado como o "intermediário" biológico em uma série de trocas que envolvem porções de um carbono. Os processos metabólicos mais importantes dependentes dessas transferências são (1) síntese de purinas, (2) conversão de homocisteína em metionina, uma reação que também requer vitamina B_{12}, e (3) síntese de desoxitimidilato monofosfato (dTMP). Nas primeiras duas reações, FH_4 é regenerado a partir de seus derivados transportadores de um carbono e está disponível para aceitar outra porção de um carbono e reentrar no *pool* doador. Na síntese de dTMP, é produzido diidrofolato (FH_2), que deve ser reduzido por diidrofolato redutase para entrar novamente no *pool* de FH_4. A etapa da redutase é significativa, uma vez que essa enzima é suscetível à inibição por vários medicamentos. Entre as moléculas cuja síntese é dependente de folatos, dTMP talvez seja a mais importante do ponto de vista biológico, uma vez que é necessária à síntese de DNA. Deve ficar claro, a partir desta discussão, que **a síntese suprimida de DNA, o denominador comum da deficiência de ácido fólico e vitamina B_{12}, é a causa imediata da megaloblastose**.

Etiologia

As três principais causas de deficiência de ácido fólico são (1) diminuição da ingestão, (2) aumento da necessidade e (3) utilização prejudicada (Tabela 14-5). Os humanos são totalmente dependentes de fontes dietéticas para suas exigências de ácido fólico, que correspondem a 50 a 200 μg por dia. A maioria das dietas normais contém quantidades plenas. As fontes mais ricas são os vegetais verdes, como alface, espinafre, aspargos e brócolis. Certas frutas (p. ex., limões, bananas e melões) e fontes animais (p. ex., fígado) contêm menores quantidades. Em grande parte, o ácido fólico desses alimentos tem a forma de folilpoliglutamato. Apesar de sua abundância em alimentos crus, os poliglutamatos são sensíveis ao calor; fervura, cozimento ao vapor ou fritura de alimentos por 5 a 10 minutos destroem até 95% do teor de folato. As conjugases intestinais decompõem os poliglutamatos em monoglutamatos, que são rapidamente absorvidos no jejuno proximal. Durante a absorção intestinal, esses são modificados para 5-metiltetraidrofolato, a forma normal de transporte do folato. As reservas de folato do organismo são relativamente modestas e, se a ingestão for inadequada, eventual deficiência pode surgir no intervalo de semanas a meses.

A diminuição da ingestão pode resultar de uma dieta nutricionalmente inadequada ou da absorção intestinal prejudicada. Uma dieta normal contém folato acima das exigências diárias adultas mínimas. Ingestões dietéticas inadequadas quase invariavelmente estão associadas a dietas bastante deficientes. Essas inadequações dietéticas são encontradas com mais frequência em alcoólicos crônicos, indigentes e indivíduos muito idosos. Em alcoólatras com cirrose, também têm sido relatados outros mecanismos da deficiência de folato, como aprisionamento de

folato no fígado, perda urinária excessiva e distúrbios no metabolismo de folato. Nessas circunstâncias, a anemia megaloblástica frequentemente se faz acompanhar de desnutrição geral e manifestações de outras avitaminoses, incluindo queilose, glossite e dermatite. Síndromes de má absorção, como, por exemplo, o espru, podem provocar absorção inadequada desse nutriente, assim como doenças infiltrativas difusas do intestino delgado (p. ex., linfoma). Além disso, certos medicamentos, particularmente o anticonvulsivante fenitoína e os contraceptivos orais, interferem na absorção.

Mesmo com uma ingestão normal de ácido fólico, é possível ocorrer *deficiência relativa* quando as necessidades aumentam. As condições em que se observa esse quadro incluem gravidez, lactentes, distúrbios hematológicos associados à hematopoiese hiperativa (anemias hemolíticas) e câncer disseminado. Em todas essas circunstâncias, as demandas por maior síntese de DNA tornam a ingestão normal inadequada.

Os *antagonistas do ácido fólico*, como, por exemplo, metotrexato, inibem a diidrofolato redutase e conduzem à deficiência de FH_4. Com a inibição do metabolismo de folato, todas as células de crescimento rápido são afetadas, em especial aquelas da medula óssea e do trato gastrointestinal. Muitos medicamentos quimioterápicos empregados no tratamento do câncer lesionam o DNA ou inibem a síntese DNA por outros mecanismos, podendo também causar alterações megaloblásticas nas células de divisão rápida.

Como mencionado no início, a anemia megaloblástica resultante da deficiência de ácido fólico é idêntica àquela encontrada na deficiência de vitamina B_{12}. Portanto, somente é possível fazer diagnóstico de deficiência de folato pela demonstração da diminuição dos níveis de folato no soro ou nas hemácias. Tal como ocorre na deficiência de vitamina B_{12}, os níveis séricos de homocisteína estão aumentados, porém as concentrações de metilmalonato apresentam-se normais. Contudo, não ocorrem alterações neurológicas.

Embora uma resposta hematológica rápida anunciada por reticulocitose siga a administração de ácido fólico, deve-se lembrar que os sintomas hematológicos da anemia por deficiência de vitamina B_{12} também respondem à terapia com folato. Contudo, o folato não previne (podendo até mesmo exacerbar) os déficits neurológicos típicos dos estados de deficiência de vitamina B_{12}. Portanto, é essencial excluir a deficiência de vitamina B_{12} em anemia megaloblástica antes de iniciar a terapia com folato.

Anemia por Deficiência de Ferro

Deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais comum no mundo, resultando em sinais e sintomas clínicos majoritariamente relacionados à síntese inadequada de hemoblogina. Embora a prevalência da anemia por deficiência de ferro seja maior nos países em desenvolvimento, essa forma de anemia também é comum nos Estados Unidos, em especial em crianças, meninas na adolescência e mulheres em idade reprodutiva. Os fatores subjacentes à deficiência de ferro diferem pouco nos vários grupos populacionais, podendo ser considerados com mais precisão no contexto do metabolismo normal de ferro.

Metabolismo do Ferro

A dieta ocidental normal contém aproximadamente 10 a 20 mg de ferro, cuja maioria está na forma de heme contido em produtos animais e o restante representando ferro inorgânico em vegetais. Aproximadamente 20% do ferro heme (em contraste com 1% a 2% do ferro não heme) é absorvível, portanto a dieta ocidental média contém ferro suficiente para equilibrar as perdas diárias fixas. Em geral, o teor de ferro corporal total corresponde a cerca de 2,5 g nas mulheres e pode ser tão elevado quanto 6 g em homens, dividindo-se, eventualmente, em compartimentos funcionais e de armazenamento (Tabela 14-6). Cerca de 80% do ferro funcional é encontrado na hemoglobina; mioglobina e enzimas que contêm ferro, como catalase e os citocromos, abrigam o resto. O *pool* de armazenamento representado pela hemossiderina e pela ferritina contém aproximadamente 15% a 20% do ferro corporal total. Os principais locais de armazenamento de ferro são o fígado e os fagócitos mononucleares. Mulheres jovens saudáveis apresentam menores depósitos de ferro que homens, principalmente em razão da perda de sangue durante a menstruação, e frequentemente desenvolvem deficiência de ferro em virtude de perdas excessivas ou demandas aumentadas associadas à menstruação e à gravidez, respectivamente.

Tabela 14-6

Distribuição de Ferro em Adultos Jovens Saudáveis (mg)

Pool	Homens	Mulheres
Total	3.450	2.450
Funcional	2.100	1.750
Hemoglobina	300	250
Mioglobina	50	50
Enzimas		
Armazenamento	1.000	400
Ferritina, hemossiderina		

O ferro no organismo é reciclado de forma extensiva entre os *pools* funcionais e de armazenamento (Fig. 14-21). É transportado no plasma por uma glicoproteína de ligação de ferro chamada *transferrina*, que é sintetizada no fígado. Em indivíduos normais, aproximadamente um terço da transferrina está saturada com ferro, produzindo níveis séricos de ferro que correspondem, em média, a 120 μg/dL em homens e 100 μg/dL em mulheres. A principal função da transferrina plasmática é fornecer ferro às células, incluindo os precursores eritroides, que necessitam do ferro para sintetizar a hemoglobina. Os precursores eritroides possuem receptores de alta afinidade para transferrina, que medeiam a importação de ferro através de endocitose mediada por receptor.

FIGURA 14-21 Metabolismo do ferro. O ferro absorvido do intestino está ligado à transferrina do plasma, sendo transportado para a medula, onde é fornecido para as hemácias em desenvolvimento e incorporado na hemoglobina. Hemácias maduras são liberadas na circulação e, após 120 dias, são ingeridas pelos macrófagos, primariamente no baço, depois no fígado e, por fim, na medula óssea. Aqui, o ferro é extraído da hemoglobina e reciclado para a transferrina plasmática. Em equilíbrio, o ferro absorvido do intestino é balanceado pelas perdas, descamação de queratinócitos, enterócitos e (nas mulheres) no endométrio.

O ferro livre é altamente tóxico (Cap. 18) e, portanto, é importante que o ferro de armazenamento seja sequestrado. Isso é obtido pela ligação firme do ferro no *pool* de armazenamento à ferritina ou à hemossiderina. A *ferritina* é um complexo de proteína-ferro onipresente encontrado em maiores níveis no fígado, baço, na medula óssea e nos músculos esqueléticos. No fígado, a maior parte da ferritina é armazenada no interior das células parenquimatosas; em outros tecidos, como baço e medula óssea, é encontrada principalmente nos macrófagos. O ferro dos hepatócitos deriva da transferrina plasmática, enquanto o ferro de armazenamento nos macrófagos provém da degradação de hemácias. A ferritina intracelular está localizada no citosol e nos lisossomos, onde cápsulas proteicas parcialmente degradadas de ferritina estão agregadas em grânulos de *hemossiderina*. O ferro na hemossiderina é quimicamente reativo e fica azul-negro quando exposto a ferrocianeto de potássio, que é a base da coloração de *azul da Prússia*. Com depósitos de ferro normais, apenas traços residuais de hemossiderina são encontrados no organismo, principalmente nos macrófagos da medula óssea, do baço e fígado. Em células com sobrecarga de ferro, a maior parte do ferro é armazenada na hemossiderina.

Uma vez que a ferritina plasmática deriva, em grande parte, do *pool* de armazenamento do ferro corporal, seus níveis são bem correlacionados com os depósitos de ferro orgânico. Na deficiência de ferro, a ferritina sérica está sempre abaixo de 12 μg/L, enquanto, na sobrecarga de ferro, é possível observar valores próximos a 5.000 μg/L. É fisiologicamente importante o fato de que o *pool* de ferro de armazenamento possa ser facilmente mobilizado se

as necessidades de ferro aumentarem, como às vezes ocorre após perda de sangue.

O ferro é essencial para o metabolismo celular e altamente tóxico em excesso, portanto os depósitos de ferro corporal total devem ser regulados meticulosamente. O equilíbrio do ferro é mantido pela regulação da absorção do ferro dietético no duodeno proximal. Não existe uma via regulada para a excreção do ferro, que está limitada a 1 a 2 mg perdidos a cada dia pela descamação das células epiteliais da mucosa e da pele. Em contraste, à medida que os depósitos de ferro corporal vão aumentando, a absorção diminui e vice-versa.

Atualmente, as vias responsáveis pela absorção de ferro são compreendidas com detalhes razoáveis (Fig. 14-22) e diferem parcialmente para o ferro não heme e heme. O ferro não heme luminal ocorre principalmente no estado Fe^{3+} (férrico) e deve ser, inicialmente, reduzido para ferro Fe^{2+} (ferroso) pelas ferrorredutases, como citocromos b e STEAP3. Então, o ferro Fe^{2+} é transportado através da membrana apical pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1). A absorção do ferro não heme é variável, mostrando-se, em geral, ineficaz, sendo inibida por substâncias da dieta que se ligam ao ferro Fe^{3+}, estabilizando-o, e potencializada por substâncias que estabilizam o ferro Fe^{2+} (ver adiante). Com frequência, menos de 5% do ferro não heme dietético é absorvido. Em contraste, aproximadamente 25% do ferro heme derivado de hemoglobina, mioglobina e outras proteínas animais é absorvido. O ferro heme é transportado através da membrana apical para o citoplasma por transportadores que são incompletamente caracterizados. Aqui, ele é metabolizado para liberar o ferro Fe^{2+}, que entra em um *pool* comum com o ferro Fe^{2+} não heme.

FIGURA 14-22 Regulação da absorção de ferro. A captação por célula epitelial duodenal do ferro heme e não heme está aqui representada. Quando os locais de armazenamento do corpo estão repletos de ferro e a atividade eritropoiética é normal, os níveis de hepcidina do plasma são altos. Isso resulta na infrarregulação da ferroportina e no aprisionamento da maior parte do ferro absorvido, o qual é perdido quando as células epiteliais duodenais são descamadas no intestino. Alternativamente, quando o armazenamento de ferro no corpo diminui, ou quando a eritropoiese é estimulada, os níveis de hepcidina caem e a atividade da ferroportina aumenta, permitindo que maior fração do ferro absorvido seja transferida para a transferrina plasmática. DMT1, Transportador de metal divalente 1.

O ferro que entra nas células duodenais pode seguir um destes dois caminhos: o transporte para o sangue ou o armazenamento como ferro na mucosa. Essa distribuição é influenciada pelos depósitos de ferro orgânico, como discutiremos a seguir. O ferro Fe^{2+} destinado à circulação é transportado pela ferroportina a partir do citoplasma, pela membrana do enterócito basolateral. Esse processo é acoplado à oxidação do ferro Fe^{2+} em ferro Fe^{3+}, que é transportado pelas ferro-oxidases hefaestina e ceruloplasmina. O ferro Fe^{3+} recém-absorvido liga-se rapidamente

à transferrina proteica plasmática, que, por sua vez, fornece ferro para os progenitores eritroides na medula óssea (Fig. 14-21). Tanto DMT1 quanto ferroportina são amplamente distribuídos no organismo e também estão envolvidos no transporte de ferro para outros tecidos. Por exemplo, DMT1 também medeia a captação do ferro "funcional" (derivado da transferrina endocitosada) através das membranas lisossômicas para o citosol dos precursores eritroides na medula óssea, e a ferroportina desempenha papel relevante na liberação do ferro armazenado nos macrófagos.

A absorção do ferro é regulada pela *hepcidina*, um pequeno peptídeo circulante sintetizado e liberado do fígado em resposta a aumentos nos níveis de ferro intra-hepático. A hepcidina inibe a transferência de ferro do enterócito para o plasma ao se ligar à ferroportina, causando sua endocitose e degradação. Como resultado, quando os níveis de hepcidina aumentam, o ferro fica aprisionado no interior das células duodenais na forma de ferritina mucosa e é perdido quando essas células são eliminadas. Portanto, quando o organismo está repleto de ferro, altos níveis de hepcidina inibem sua absorção para o sangue. De forma inversa, com baixos depósitos orgânicos de ferro, a síntese de hepcidina diminui e, por sua vez, isso facilita a absorção de ferro. Ao inibir a ferroportina, a hepcidina não apenas reduz a captação de ferro das hemácias, como também suprime a liberação de ferro dos macrófagos, que constituem uma fonte importante do ferro usado pelos precursores eritroides para dar origem à hemoglobina. Isso, como veremos, é importante na patogênese da anemia das doenças crônicas.

As alterações da hepcidina desempenham papel central nas doenças que envolvem distúrbios do metabolismo do ferro. Isso é ilustrado pelos seguintes exemplos.

- Como será descrito adiante, a *anemia da doença crônica* (talvez mais acuradamente referida como anemia da inflamação crônica) é causada, em parte, por mediadores inflamatórios que aumentam a produção de hepcidina hepática.
- Uma forma rara de anemia microcítica é causada por mutações que desabilitam TMPRSS6, uma serina protease transmembranosa hepática que, em geral, suprime a produção de hepcidina quando os depósitos de ferro se encontram baixos. Os pacientes afetados apresentam altos níveis de hepcidina, resultando em redução da absorção de ferro e ausência de resposta à terapia com ferro.
- De forma inversa, a atividade da hepcidina é inapropriadamente baixa nas *hemocromatoses* primária e secundária, uma síndrome causada pela sobrecarga de ferro sistêmico.
- A hemocromatose secundária pode ocorrer em doenças associadas à *eritropoiese ineficaz*, como β-talassemia major e síndromes mielodisplásicas (Cap. 13). Por mecanismos incompletamente compreendidos, a eritropoiese ineficaz suprime a produção de hepcidina hepática, mesmo quando os depósitos de ferro se mostram elevados. Como discutido no Capítulo 18, as várias formas hereditárias de hemocromatose primárias estão associadas a mutações na hepcidina ou nos genes que regulam a expressão da hepcidina.

Etiologia

Uma deficiência de ferro pode resultar de (1) ausência dietética, (2) absorção prejudicada, (3) aumento da necessidade ou (4) perda de sangue crônica. Para manter o equilíbrio de ferro normal, aproximadamente 1 mg de ferro deve ser absorvido da dieta todos os dias. Uma vez que apenas 10% a 15% do ferro ingerido é absorvido, a necessidade de ferro diária corresponde a 7 a 10 mg no caso de homens adultos e 7 a 20 mg na hipótese de mulheres adultas. Considerando-se que, no mundo ocidental, a ingestão dietética média diária de ferro corresponde a aproximadamente 15 a 20 mg, a maioria dos homens tem uma ingestão de ferro mais que adequada, enquanto muitas mulheres consomem quantidades marginalmente adequadas de ferro. A biodisponibilidade do ferro dietético é tão importante quanto seu conteúdo como um todo. O ferro heme é muito mais absorvível que o ferro inorgânico, cuja absorção é influenciada por outros conteúdos da dieta. A absorção do ferro inorgânico é aumentada por ácido ascórbico, ácido cítrico, aminoácidos e açúcares da dieta e inibida por tanatos (encontrados em chás), carbonatos, oxalatos e fosfatos.

A ausência dietética é rara em países desenvolvidos, onde, em média, aproximadamente dois terços do ferro dietético estão na forma de heme facilmente absorvido e fornecido pela carne. A situação é diferente nos países em desenvolvimento, onde os alimentos são menos abundantes e a maior parte do ferro da dieta é encontrada em vegetais na forma inorgânica pouco absorvível. Certa inadequação do ferro dietético ocorre mesmo em sociedades privilegiadas nos seguintes grupos:

- *Lactentes*, que apresentam alto risco decorrente de quantidades muito baixas de ferro no leite. O leite materno

humano fornece apenas cerca de 0,3 mg/L de ferro. O leite de vaca contém aproximadamente o dobro de ferro, porém sua biodisponibilidade é pequena.

- *Indivíduos com privação econômica*, que podem apresentar dietas abaixo do ideal por motivos socioeconômicos em qualquer idade.
- *Idosos*, que, com frequência, têm dietas restritas com pouca carne em virtude de renda limitada ou dentição inadequada.
- *Adolescentes*, que subsistem com alimentos de baixo valor nutritivo (i.e.,"*junk food*").

O prejuízo da absorção é encontrado no espru, em outras causas de má absorção de gorduras (esteatorreia) e na diarreia crônica. A gastrectomia prejudica a absorção de ferro pela diminuição de ácido clorídrico e pelo aumento da velocidade através da qual o conteúdo intestinal passa pelo duodeno. Itens específicos da dieta, como se torna evidente a partir da discussão anterior, também podem afetar a absorção.

O aumento da necessidade é uma causa importante da deficiência de ferro nos bebês em crescimento, em crianças e adolescentes, assim como em mulheres que estão na pré- menopausa e particularmente durante a gravidez. Mulheres com privação econômica que apresentam gestações múltiplas, com pequenos intervalos entre umas e outras, correm um risco excepcionalmente elevado.

A *perda crônica de sangue* é a causa mais comum de deficiência de ferro no mundo ocidental. Hemorragia externa ou sangramento para os tratos gastrointestinal, urinário ou genital depletam as reservas de ferro. No mundo ocidental, a deficiência de ferro em homens adultos e mulheres pós- menopausa deve ser atribuída à perda de sangue gastrointestinal até que se prove o contrário. Atribuir prematuramente a deficiência de ferro nesses indivíduos a qualquer outra causa corresponde a correr o risco de deixar passar um câncer gastrointestinal oculto ou outra lesão sangrante. Um clínico alerta, ao investigar uma anemia por deficiência de ferro inexplicada, ocasionalmente descobre um sangramento oculto ou um câncer, podendo, assim, salvar uma vida.

Patogênese

Qualquer que seja sua base, a deficiência de ferro produz *anemia microcítica hipocrômica*. No início da perda de sangue crônica ou em outros estados negativos do equilíbrio de ferro, as reservas na forma de ferritina e hemossiderina podem ser adequadas para manter os níveis normais de hemoglobina e hematócrito, assim como o ferro sérico normal e a saturação de transferrina. A depleção progressiva dessas reservas reduz inicialmente o ferro sérico e os níveis de saturação de transferrina sem produção de anemia. Nesse estágio inicial, ocorre apenas aumento da atividade eritroide na medula óssea. A anemia aparece apenas quando os depósitos de ferro estão completamente depletados e se faz acompanhar de níveis séricos de ferro, ferritina e de saturação da transferrina mais baixos que os normais.

Morfologia

A medula óssea revela aumento leve a moderado dos progenitores eritroides. Um achado diagnosticamente significativo é o **desaparecimento do ferro corado nos macrófagos da medula óssea**, que é mais bem avaliado pela realização de colorações com azul da Prússia nos esfregaços de medula óssea aspirados. Nos esfregaços de sangue periférico, as hemácias são pequenas **(microcíticas)** e pálidas **(hipocrômicas)**. As hemácias normais com hemoglobina suficiente apresentam uma zona de palidez central que mede, aproximadamente, um terço do diâmetro da célula. Na deficiência de ferro estabelecida, a zona de palidez está aumentada; a hemoglobina pode ser vista apenas na borda periférica estreita (Fig. 14-23). Também se observa, de forma característica, poiquilocitose na forma de hemácias pequenas e alongadas (células em pincel ou em lápis).

FIGURA 14-23 Anemia microcítica hipocrômica da deficiência de ferro (esfregaço de sangue periférico). Observe as hemácias menores, contendo uma borda estreita de hemoglobina periférica. Células totalmente hemoglobinizadas dispersas estão presentes devido à recente transfusão de sangue, evidenciando esse contraste. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas da anemia são inespecíficas e foram anteriormente detalhadas. Com frequência, os sinais e sintomas dominantes estão relacionados com a causa subjacente da anemia, por exemplo, doença gastrointestinal ou ginecológica, desnutrição, gravidez e má absorção. Na deficiência grave e duradoura de ferro, a depleção de enzimas contendo ferro nas células causa outras alterações em todo o organismo, incluindo coiloníquia, alopecia, alterações atróficas na língua e na mucosa gástrica e má absorção intestinal. A depleção de ferro do sistema nervoso central pode provocar o aparecimento de perversão do apetite, em que os indivíduos afetados consomem produtos não alimentares, como, por exemplo, argila, ou ingredientes alimentares como farinha, e movem seus membros periodicamente durante o sono. As redes esofágicas aparecem em conjunto com a anemia hipocrômica microcítica e a glossite atrófica para completar a tríade dos principais achados da *síndrome de Plummer-Vinson* (Cap. 17).

Em última análise, o diagnóstico de anemia por deficiência de ferro depende de estudos laboratoriais. Tanto a hemoglobina quanto o hematócrito são diminuídos, geralmente em grau moderado, em associação com hipocromia, microcitose e poiquilocitose discreta. O ferro sérico e a ferritina são baixos, e a capacidade de ligação de ferro plasmático total (refletindo a elevação dos níveis de transferrina) é elevada. O baixo ferro sérico com maior capacidade de ligação de ferro resulta na redução da saturação de transferrina para menos de 15%. A redução dos depósitos de ferro inibe a síntese de hepcidina e seus níveis séricos diminuem. Na deficiência de ferro não complicada, a suplementação oral de ferro produz aumento nos reticulócitos em cerca de cinco a sete dias, seguido pelo aumento estável na contagem sanguínea e pela normalização dos índices eritrocitários.

Anemia da Doença Crônica

Nos Estados Unidos, a deficiência na produção de hemácias associada a doenças crônicas que causam inflamação sistêmica talvez seja a causa mais comum de anemia nos pacientes hospitalizados. Essa condição está associada à redução na proliferação de progenitores eritroides e à utilização prejudicada do ferro. As doenças crônicas associadas a essa forma de anemia podem ser agrupadas em três categorias:

1. Infecções microbianas crônicas, como osteomielite, endocardite bacteriana e abscesso pulmonar.
2. Distúrbios imunológicos crônicos, como artrite reumatoide e enterite regional.

3. Neoplasias, como carcinomas do pulmão e da mama e linfoma de Hodgkin.

A anemia da doença crônica ocorre em um contexto de inflamação sistêmica persistente e está associada a baixo ferro sérico, capacidade de ligação de ferro total reduzida e ferro abundamente armazenado nos macrófagos teciduais. Vários efeitos da inflamação contribuem para as anormalidades observadas. Mais notadamente, alguns mediadores inflamatórios, em especial a interleucina-6 (IL-6), estimulam o aumento na produção hepática de hepcidina. Como foi discutido na anemia por deficiência de ferro, a hepcidina inibe a função de ferroportina nos macrófagos e reduz a transferência de ferro do *pool* de armazenamento para os precursores eritroides em desenvolvimento na medula óssea. Como resultado, os precursores eritroides são privados de ferro em meio à abundância. Além disso, esses progenitores não se proliferam de forma adequada porque os níveis de eritropoietina são inadequadamente baixos para o grau de anemia. O mecanismo preciso subjacente a essa alteração é incerto, porém camundongos transgênicos expressando altos níveis de hepcidina desenvolvem anemia microcítica associada a baixos níveis de eritropoietina, sugerindo que a hepcidina suprime, direta ou indiretamente, a produção de eritropoietina.

Qual poderia ser a razão para o sequestro de ferro no contexto da inflamação? O melhor palpite é que sirva para aumentar a capacidade de o organismo deter certos tipos de infecção, particularmente aquelas causadas por bactérias (como *H. influenzae*), que necessitam de ferro para sua patogenicidade. Nesse aspecto, é interessante considerar que a hepcidina está estruturalmente relacionada às defensinas, uma família de peptídios com atividade antibacteriana intrínseca. Essa conexão destaca ainda mais a inter-relação incerta, porém intrigante, entre inflamação, imunidade inata e metabolismo do ferro.

Em geral, a anemia é leve, e os sintomas dominantes são os mesmos da doença subjacente. As hemácias podem ser normocíticas e normocrômicas, ou hipocrômicas e microcíticas, como na anemia por deficiência de ferro. O aumento de ferro armazenado nos macrófagos da medula, o alto nível de ferritina sérica e a redução da capacidade de ligação de ferro total descartam rapidamente a deficiência de ferro como causa da anemia. Apenas o tratamento efetivo da condição subjacente corrige, de modo seguro, a anemia. Contudo, alguns pacientes, particularmente aqueles com câncer, podem beneficiar-se da administração de eritropoietina.

Anemia Aplásica

A anemia aplásica refere-se a uma síndrome de insuficiência hematopoiética primária crônica e consequente *pancitopenia* (anemia, neutropenia e trombocitopenia). Na maioria dos pacientes, há suspeita de mecanismos autoimunes, porém anormalidades hereditárias ou adquiridas das células-tronco hematopoiéticas também parecem contribuir, pelo menos em parte, em um subgrupo de pacientes.

Etiologia

As circunstâncias mais comuns associadas à anemia aplástica estão listadas na Tabela 14-7. A maioria dos casos de etiologia "conhecida" ocorre em sequência à exposição a produtos químicos e medicamentos. Alguns medicamentos e agentes (incluindo muitos medicamentos quimioterápicos para câncer e o solvente orgânico benzeno) causam supressão da medula relacionada com a dose, sendo reversível. Em outros casos, a anemia aplásica tem origem imprevisível e idiossincrásica após a exposição a medicamentos que normalmente causam pouca ou nenhuma supressão da medula. Os medicamentos envolvidos incluem cloranfenicol e os sais de ouro.

Tabela 14-7

Causas Principais da Anemia Aplásica

Adquiridas
Idiopáticas
Defeitos adquiridos em células-tronco
Imunomediadas
Agentes Químicos
Relacionadas à dose
Agentes alquilantes
Antimetabólitos
Benzeno
Cloranfenicol

Arsênicos inorgânicos

Idiossincrásicas

Cloranfenicol

Fenilbutazona

Arsênicos orgânicos

Metilfeniletil-hidantoína

Carbamazepina

Penicilamina

Sais de ouro

Agentes Físicos

Irradiação corporal total

Infecções Virais

Hepatite (vírus desconhecido)

Infecções por citomegalovírus

Infecções pelo vírus Epstein-Barr

Herpes zóster (varicela zóster)

Hereditárias

Anemia de Fanconi

Defeitos da telomerase

A aplasia persistente da medula óssea também pode aparecer após uma variedade de *infecções virais*, mais comumente hepatite viral do tipo não A, não B, não C, não G, associada em 5% a 10% dos casos. Em alguns indivíduos, contudo, não se compreende a razão pela qual se desenvolve a anemia aplásica.

A *irradiação* corporal total pode destruir as células-tronco hematopoiéticas de modo dose-dependente. Pessoas que recebem irradiação terapêutica ou são expostas a intensa radiação em acidentes nucleares (p. ex., Chernobyl) correm alto risco de aplasia medular.

Anormalidades específicas subjazem a algumas formas de aplasia aplásica.

- A *anemia de Fanconi* é um distúrbio autossômico recessivo raro causado por defeitos em um complexo multiproteico, que é necessário para o reparo do DNA (Cap. 7). A hipofunção da medula torna-se evidente no início da vida e, muitas vezes, faz-se acompanhar de múltiplas anomalias congênitas, como hipoplasia dos rins e do baço, além de anomalias ósseas, que, na maioria das vezes, envolvem os polegares ou os rádios.
- Os defeitos hereditários da *telomerase* são encontrados em 5% a 10% das anemias aplásicas que surgem em adultos. A telomerase é necessária para a imortalidade celular e a replicação ilimitada (Caps. 1 e 7). Portanto, é possível prever que déficits parciais na atividade da telomerase podem resultar na exaustão prematura das células-tronco hematopoiéticas e em aplasia medular.
- Ainda mais comum que as mutações na telomerase são os telômeros anormalmente curtos, que são encontrados nas células da medula óssea em até metade dos indivíduos afetados por anemia aplásica. Não se sabe se esse encurtamento decorre de outros defeitos da telomerase não considerados ou se resulta da replicação excessiva das células-tronco.

Na maioria dos casos, porém, nenhum fator desencadeante pode ser identificado; aproximadamente 65% dos casos se situam nessa categoria *idiopática*.

Patogênese

A patogênese da anemia aplásica não é totalmente compreendida. Na verdade, é improvável que um único mecanismo justifique todos os casos. No entanto, **duas grandes etiologias têm sido consideradas: supressão extrínseca de progenitores da medula óssea imunologicamente mediada; e anormalidade intrínseca das células- tronco** (Fig. 14-24).

FIGURA 14-24 Fisiopatologia da anemia aplástica. Células-tronco danificadas podem produzir progênie ao expressar os neoantígenos que evocam uma reação autoimune ou dão origem a uma população de clones com capacidade proliferativa reduzida. Qualquer um dos caminhos pode resultar em aplasia medular. Ver o texto para as abreviações.

Estudos experimentais têm focalizado um modelo no qual as células T ativadas suprimem as células-tronco hematopoiéticas. Inicialmente, as células-tronco podem ser antigenicamente alteradas pela exposição a medicamentos, agentes infecciosos ou por outras agressões ambientais não identificadas. Isso provoca uma resposta imune celular, durante a qual as células T_H1 ativadas produzem citocinas como interferon-γ (IFNγ) e TNF, que, por sua vez, suprimem e exterminam os progenitores hematopoiéticos. Esse cenário é sustentado por várias observações.

- A análise de expressão das poucas células-tronco medulares remanescentes em medulas com anemia aplásica revelou que os genes envolvidos nas vias de apoptose e morte celular estão suprarregulados. É interessante observar que os mesmos genes são suprarregulados nas células-tronco normais expostas ao interferon-γ.
- Uma evidência ainda mais atraente (e clinicamente relevante) vem da experiência com a terapia imunossupressora. A globulina antitimócito e outros medicamentos imunossupressores como a ciclosporina produzem respostas em 60% a 70% dos pacientes. Propõe-se que essas terapias atuem suprimindo ou exterminando os clones de célula T autorreativos. Os antígenos reconhecidos pelas células T autorreativas não são bem definidos. Em alguns casos, proteínas ligadas à GPI podem ser os alvos, possivelmente explicando a associação anteriormente observada entre anemia aplásica e HPN.

De modo alternativo, a noção de que a anemia aplásica resulta de uma anormalidade fundamental da célula-tronco é sustentada pela presença de aberrações cariotípicas em muitos casos, pela transformação eventual de aplasias em neoplasias mieloides, tipicamente mielodisplasia ou leucemia mieloide aguda, e pela associação com telômeros anormalmente curtos. Algumas agressões à medula (ou uma predisposição a dano do DNA) supostamente resultam em lesão suficiente para limitar a capacidade de proliferação e diferenciação das células-

tronco. Se a lesão for suficientemente extensa, ocorre anemia aplásica. Esses dois mecanismos não são mutuamente exclusivos, uma vez que as células-tronco geneticamente alteradas também podem expressar "neoantígenos", que poderiam servir como alvo para o ataque de células T.

Morfologia

A medula óssea acentuadamente hipocelular é, em grande parte, desprovida de células hematopoiéticas e, muitas vezes, permanecem apenas células gordurosas, estroma fibroso, linfócitos e plasmócitos dispersos. Com frequência, os aspirados da medula produzem pouco material ("punção seca"); em consequência, a aplasia é mais bem apreciada em biópsias da medula (Fig. 14-25). Outras alterações patológicas inespecíficas estão relacionadas à granulocitopenia e à trombocitopenia, tais como infecções bacterianas mucocutâneas e sangramento anormal, respectivamente. Se a anemia exigir transfusões múltiplas, pode surgir hemossiderose sistêmica.

FIGURA 14-25 Anemia aplástica (biópsia da medula óssea). Medula acentuadamente hipocelular contendo, em essência, células adiposas. **A,** Pequeno aumento. **B,** Grande aumento. (Cortesia do Dr. Steven Kroft, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aspectos Clínicos

A anemia aplásica pode ocorrer em qualquer idade, tanto em homens quanto em mulheres. Em geral, o início é insidioso. As manifestações iniciais variam um pouco, dependendo de qual linhagem celular é predominantemente afetada, porém a pancitopenia acaba por surgir, com as consequências esperadas. A anemia pode causar fraqueza progressiva, palidez e dispneia; a trombocitopenia é anunciada por petéquias e equimoses; e a neutropenia se manifesta como infecções menos graves, frequentes e persistentes ou com o início súbito de calafrios, febre e prostração. Esplenomegalia caracteristicamente está ausente; e, se estiver presente, o diagnóstico de anemia aplásica deve ser seriamente questionado. Em geral, as hemácias são discretamente macrocíticas e normocrômicas. Reticulocitopenia é a regra.

O diagnóstico depende do exame de uma biópsia de medula óssea. É importante diferenciar a anemia aplásica de outras causas de pancitopenia, como leucemia "aleucêmica" e síndromes mielodisplásicas (Cap. 13), que podem apresentar manifestações clínicas idênticas. Na anemia aplásica, a medula óssea é hipocelular (geralmente, de modo acentuado), enquanto as neoplasias mieloides estão associadas a medulas hipercelulares preenchidas por progenitores neoplásicos.

O prognóstico é variável. O transplante de medula óssea é o tratamento de escolha em indivíduos com o doador adequado, fornecendo sobrevida de cinco anos em mais de 75% dos casos. Pacientes mais idosos ou aqueles sem doadores adequados muitas vezes respondem bem à terapia imunossupressora.

Aplasia Eritroide Pura

A aplasia eritroide pura é um distúrbio primário da medula óssea em que apenas os progenitores

eritroides são suprimidos. Em casos graves, os progenitores da série vermelha estão completamente ausentes da medula. Essa condição pode ocorrer em associação com neoplasias, particularmente o timoma e a leucemia linfocítica de células granulares grandes (Cap. 13), uso de medicamentos, distúrbios autoimunes e infecção por parvovírus (circunstância discutida mais adiante). À exceção dos indivíduos infectados por parvovírus, é provável que a maioria dos casos tenha uma base autoimune. Quando há um timoma, a ressecção provoca a melhora hematológica em cerca de metade dos pacientes. Em pacientes sem timoma, a terapia imunossupressora frequentemente é benéfica. A plasmaférese também pode ser útil em raros pacientes com autoanticorpos patogênicos, como anticorpos neutralizantes contra eritropoietina, que aparecem pela primeira vez ou após a administração de eritropoietina recombinante.

Uma forma especial de aplasia eritrocitária ocorre nos indivíduos atingidos pelo parvovírus B19, que infecta e destrói preferencialmente os progenitores eritroides. Indivíduos normais eliminam as infecções por parvovírus no intervalo de uma a duas semanas; como resultado, a aplasia é transitória e não tem importância clínica. Contudo, em pessoas com anemias hemolíticas moderadas a graves, mesmo uma breve interrupção da eritropoiese resulta no rápido agravamento da anemia, produzindo uma crise aplásica. Em indivíduos gravemente imunossuprimidos (p. ex., pessoas com infecção avançada por HIV), uma resposta imunológica ineficaz algumas vezes permite a persistência da infecção, provocando aplasia eritrocitária crônica e anemia moderada a grave.

Outras Formas de Insuficiência Medular

A *anemia mielotísica* descreve uma forma de insuficiência medular em que lesões com efeito de massa substituem os elementos normais da medula óssea. A causa mais comum é o câncer metastático, em sua maioria carcinomas originados na mama, no pulmão e na próstata. No entanto, qualquer processo infiltrativo (p. ex., doença granulomatosa) que envolva a medula óssea pode produzir achados idênticos. Deve-se lembrar que a anemia mielotísica também é uma característica da fase de exaustão dos distúrbios mieloproliferativos (Cap. 13). Todas as doenças responsivas causam distorção e fibrose da medula óssea, que ajudam a desalojar os elementos normais da medula óssea e alteram os mecanismos que regulam a saída de elementos eritroides e granulocíticos maduros da medula. Esse último efeito causa a liberação anormal de precursores eritroides nucleados e formas granulocíticas imaturas (*leucoeritroblastose*) nos esfregaços de sangue periférico, além do aparecimento de *hemácias em lágrimas*, que se acredita terem sido deformadas durante a liberação dificultada da medula fibrótica.

A *insuficiência renal crônica*, independentemente de sua causa, está, quase invariavelmente, associada a uma anemia que tende a ser grosseiramente proporcional à gravidade da uremia. A base da anemia na insuficiência renal é multifatorial, porém a causa dominante é a diminuição da síntese de eritropoietina pelos rins lesados, o que leva à produção inadequada de hemácias. Outros contribuintes consistem em um defeito extracorpuscular que reduz o período de vida da hemácia e uma deficiência de ferro decorrente de disfunção plaquetária e aumento de sangramentos, que, com frequência, são encontrados na uremia. A administração de eritropoietina recombinante resulta em melhora significativa da anemia, embora uma resposta ótima possa exigir terapia de reposição de ferro concomitante.

A *doença hepática hepatocelular*, seja tóxica, infecciosa ou cirrótica, está associada a uma anemia atribuída à diminuição da função da medula óssea. Deficiências de folato e ferro causadas por nutrição inadequada e sangramento excessivo frequentemente exacerbam a anemia nesse contexto. Os progenitores eritroides são preferencialmente afetados; a depressão das contagens de leucócitos e plaquetas é menos comum, mas também ocorre. Muitas vezes, a anemia é ligeiramente macrocítica em razão das anormalidades lipídicas associadas à insuficiência hepática, que fazem com que as membranas eritrocitárias adquiram fosfolípidios e colesterol quando esses circulam no sangue periférico.

Distúrbios endócrinos, em especial o hipotireoidismo, também podem estar associados a uma anemia normocrômica normocítica leve.

Conceitos-chave

Anemia Megaloblástica

■ Causada por deficiências de ácido fólico ou vitamina B_{12}, que levam à síntese inadequada de timidina e

replicação defeituosa do DNA

- Resulta em precursores hematopoiéticos anormais e aumentados de volume (megaloblastos), hematopoiese ineficaz, anemia macrocítica e, na maioria dos casos, pancitopenia
- Deficiência de vitamina B_{12} também associada a dano neurológico, especialmente nos tratos posteriores e laterais da medula espinhal

Anemia por Deficiência de Ferro

- Causada por hemorragia crônica ou absorção inadequada de ferro; resulta na síntese insuficiente de hemoglobina e hemácias hipocrômicas microcíticas

Anemia da Doença Crônica

- Causada por citocinas inflamatórias, que aumentam os níveis de hepcidina e, desse modo, sequestram ferro em macrófagos, suprimindo também a produção de eritropoietina

Anemia Aplásica

- Causada por insuficiência de medula óssea (hipocelularidade), devido a diversas causas, incluindo exposição a toxinas e radiação, reações idiossincráticas a medicamentos e vírus, além de defeitos hereditários na telomerase e no reparo do DNA

Aplasia Eritroide Pura

- Aguda: Infecção por parvovírus B19 (pode persistir em pacientes imunossuprimidos)
- Crônica: Associada a timoma, leucemia linfocítica de células granulares grandes, presença de anticorpos neutralizantes contra a eritropoietina e outro fenômeno autoimune

Outras Causas de Anemias por Subprodução

- Substituição da medula (tumores, doença granulomatosa; as chamadas anemias mielotísicas), insuficiência renal, distúrbios endócrinos, insuficiência hepática

Policitemia

Policitemia denota uma contagem de hemácias anormalmente elevada, em geral com aumento correspondente no nível de hemoglobina. Pode ser relativa quando há hemoconcentração resultante da diminuição do volume plasmático, ou absoluta, quando há aumento na massa eritrovitária total. A *policitemia relativa* resulta de desidratação, tal como ocorre com privação de água, vômitos prolongados ou diarreia, ou uso excessivo de diuréticos. Também está associada a uma condição obscura de etiologia desconhecida, denominada policitemia de estresse ou síndrome de Gaisböck. Em geral, os indivíduos afetados são hipertensos, obesos e ansiosos ("estressados"). A *policitemia absoluta* é *primária* quando resulta de uma anormalidade intrínseca dos precursores hematopoiéticos, e *secundária*, quando os progenitores eritroides estão respondendo a níveis aumentados de eritropoietina. Uma classificação fisiopatológica da policitemia dividida ao longo dessas linhas é fornecida na Tabela 14-8.

Tabela 14-8

Classificação Fisiopatológica da Policitemia

Relativa
Redução do volume plasmático (hemoconcentração)
Absoluta
Primária (Eritropoietina Baixa)
Policitemia vera
Mutações hereditárias do receptor de eritropoietina (raras)
Secundária (Eritropoietina Alta)
Compensatória
Doença pulmonar
Viver em locais de grandes altitudes
Doença cardíaca cianótica
Paraneoplásica
Tumores secretores de eritropoietina (p.ex., carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular e hemangioblastoma cerebelar)
Hemoglobinas mutantes com alta afinidade por O_2
Defeitos hereditárias que estabilizam HIF-1α
Policitemia de Chuvash (mutações homozigóticas do *VHL*)
Mutações de prolil hidroxilases

HIF-1α, Fator induzido por hipoxia 1α.

A causa mais comum de policitemia primária é a *policitemia vera*, distúrbio mieloproliferativo associado a mutações que causam o crescimento independente de eritropoietina dos progenitores eritroides (Cap. 13). Com menos frequência, policitemia primária resulta de mutações familiares no receptor de eritropoietina que induzem uma ativação receptor-independente de eritropoietina. Um indivíduo com essa condição ganhou medalhas de ouro olímpico em esqui *cross-country*, tirando vantagem dessa forma natural de *doping* sanguíneo! Policitemia secundária pode ser causada por aumentos compensatórios ou patológicos da secreção de eritropoietina. As causas desses últimos incluem tumores secretores de eritropoietina e defeitos hereditários raros, porém ilustrativos, que provocam a estabilização de HIF-1α, um fator induzido por hipoxia, que estimula a transcrição do gene da eritropoietina.

Distúrbios Hemorrágicos: Diáteses Hemorrágicas

O sangramento excessivo pode resultar de (1) aumento da fragilidade dos vasos, (2) deficiência ou disfunção

plaquetária e (3) desregulação da coagulação, isolada ou em combinação. Antes de discutir os distúrbios hemorrágicos específicos, é interessante revisar os exames laboratoriais comuns usados na avaliação de uma diátese hemorrágica. Devemos lembrar a discussão do Capítulo 4, no sentido de que a resposta hemostática normal envolve a parede do vaso sanguíneo, as plaquetas e a cascata de coagulação. Os exames empregados para avaliar os diferentes aspectos da hemostasia são os seguintes:

- *Tempo de protrombina* (*TP*). Esse exame avalia as vias de coagulação extrínseca e comum. A coagulação do plasma após a adição de uma fonte exógena de tromboplastina tissular (p. ex., extrato cerebral) e íons Ca^{2+} é medida em segundos. Um TP prolongado pode resultar de deficiência ou disfunção de fator V, fator VII, fator X, protrombina ou fibrinogênio.
- *Tempo de tromboplastina parcial (TTP)*. Esse exame avalia as vias de coagulação intrínseca e comum. A coagulação do plasma após a adição de caulim, cefalina e íons Ca^{2+} é medida em segundos. Caulim ativa o fator XII dependente de contato, enquanto a cefalina substitui os fosfolipídios plaquetários. O prolongamento do TTP pode ser decorrente de deficiência ou disfunção dos fatores V, VIII, IX, X, XI ou XII, protrombina ou fibrinogênio ou ainda de anticorpos interferentes contra fosfolípídios (Cap. 4).
- *Contagens de plaquetas*. São obtidas em sangue anticoagulado usando-se um contador de partículas eletrônico. A faixa de referência corresponde a 150×10^3 a 300×10^3 plaquetas/μL. Contagens anormais obtêm melhor confirmação através da inspeção visual de um esfregaço de sangue periférico, uma vez que a aglomeração de plaquetas pode causar "trombocitopenia" falsa durante a contagem automatizada, enquanto contagens elevadas podem indicar um distúrbio mieloproliferativo, como, por exemplo, trombocitemia essencial (Cap. 13).
- *Testes de função plaquetária*. No momento, nenhum teste isolado fornece uma avaliação adequada das complexas funções das plaquetas. Outros testes especializados que podem ser úteis em contextos clínicos particulares incluem os testes de agregação plaquetária, que medem a capacidade de agregação das plaquetas em resposta a agonistas como a trombina; e testes quantitativos e qualitativos do fator de von Willebrand, que desempenha papel relevante na aderência plaquetária à matriz extracelular (Cap. 4). Um teste mais antigo, o tempo de sangramento, apresena algum valor, mas é demorado e difícil de ser padronizado e, por isso, realizado com pouca frequência. Ensaios mais recentes com base em instrumentos que fornecem medidas quantitativas da função plaquetária são promissores, mas permanecem imperfeitos para prever o risco de sangramento, presumivelmente devido às dificuldades na simulação da coagulação *in vivo* no laboratório.

Testes mais especializados estão disponíveis para medir os níveis de fatores de coagulação específicos, fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina e a presença de anticoagulantes circulantes.

Distúrbios Hemorrágicos Causados por Anormalidades das Paredes dos Vasos

Os distúrbios dessa categoria, são relativamente comuns, mas, em geral, não causam problemas hemorrágicos sérios. Na maioria das vezes, apresentam-se com pequenas hemorragias (petéquias e púrpura) na pele ou nas membranas mucosas, em especial nas gengivas. Entretanto, eventualmente hemorragias mais significativas podem ocorrer nas articulações, nos músculos e nas localizações subperiosteais, ou assumir a forma de menorragia, epistaxes, sangramento gastrointestinal ou hematúria. A contagem de plaquetas, o tempo de sangramento e os testes de coagulação (TP, TTP) geralmente produzem resultados normais, apontando, por exclusão, o problema subjacente.

As diversas condições clínicas em que as anormalidades das paredes dos vasos podem causar sangramento incluem:

- *Infecções* frequentemente induzem hemorragias na forma de petéquias e púrpura, em especial meningococcemia, outras formas de septicemia, endocardite infecciosa e várias das *rickettsioses*. Os mecanismos envolvidos incluem lesão microbiana da microvasculatura (vasculite) e coagulação intravascular disseminada (CID). O não reconhecimento de uma meningococcemia como causa de petéquias e púrpura pode ser catastrófico para o paciente.
- *Reações a medicamentos* algumas vezes induzem petéquias cutâneas e púrpura sem causar trombocitopenia. Em muitos casos, a lesão vascular é mediada pela deposição de complexos imunes induzidos pelo medicamento nas

paredes dos vasos, o que provoca vasculite (*leucocitoclástica*) por hipersensibilidade (Cap. 11).

- *Escorbuto* e *síndrome de Ehlers-Danlos* estão associados a sangramento microvascular, resultante de defeitos no colágeno que enfraquecem as paredes dos vasos. O mesmo mecanismo pode explicar a púrpura espontânea, que, em geral, é encontrada em idosos, e as hemorragias cutâneas observadas na *síndrome de Cushing*, na qual os efeitos de consumo proteico da produção excessiva de corticosteroides causam perda do tecido de suporte perivascular.
- A *púrpura de Henoch-Schönlein* é uma doença imune sistêmica de causa desconhecida, caracterizada por erupção cutânea purpúrica, dor abdominal em cólica, poliartralgia e glomerulonefrite aguda (Cap. 20). Todas essas alterações resultam da deposição de complexos imunes circulantes no interior dos vasos em todo o corpo e nas regiões mesangiais glomerulares.
- A *telangiectasia hemorrágica hereditária* (também conhecida como *síndrome de Osler-Weber-Rendu*) é um distúrbio autossômico dominante que pode ser causado por mutação em pelo menos cinco genes diferentes, cuja maioria modula a sinalização de TGF-β. Caracteriza-se por vasos sanguíneos tortuosos dilatados com paredes finas que sangram facilmente. A hemorragia pode ocorrer em qualquer local, porém é mais comum sob as membranas mucosas do nariz (epistaxe), língua, boca e olhos, e em todo o trato gastrointestinal.
- A *amiloidose perivascular* pode enfraquecer as paredes dos vasos sanguíneos e causar sangramento. Essa complicação é mais comum na amiloidose por amiloide de cadeia leve (AL) (Cap. 6) e frequentemente se manifesta como petéquias mucocutâneas.

Entre essas condições, sangramentos sérios estão associados mais frequentemente à telangiectasia hemorrágica hereditária. Em cada uma dessas condições, a hemorragia é inespecífica, e o diagnóstico dessas entidades se baseia no reconhecimento de outros achados mais específicos associados.

Sangramento Relacionado com a Redução do Número de Plaquetas: Trombocitopenia

A redução do número de plaquetas (*trombocitopenia*) constitui uma causa importante de sangramento generalizado. Uma contagem abaixo de 100.000 plaquetas/μL geralmente é considerada trombocitopenia. Contagens de plaquetas na faixa de 20.000 a 50.000 plaquetas/μL podem agravar um sangramento pós-traumático, enquanto contagens inferiores a 20.000 plaquetas/μL podem estar associadas a sangramento espontâneo (não traumático). O sangramento resultante de trombocitopenia está associado a TP e TTP normais.

Plaquetas são críticas para a hemostasia, já que formam tampões temporários que detêm o sangramento e promovem reações essenciais na cascata de coagulação (Cap. 4). Na maioria das vezes, o sangramento espontâneo associado à trombocitopenia envolve pequenos vasos. Os locais comuns dessas hemorragias são a pele e as membranas mucosas dos tratos gastrointestinal e genitourinário. No entanto, o mais temido é o *sangramento intracraniano*, que representa uma ameaça a qualquer paciente com uma contagem de plaquetas acentuadamente reduzida.

As diversas causas de trombocitopenia podem ser classificadas em quatro categorias principais (Tabela 14-9).

Tabela 14-9

Causas de Trombocitopenia

Diminuição da Produção de Plaquetas
Prejuízo seletivo da produção de plaquetas
Induzida por medicamentos ou outros agentes: álcool, tiazidas, medicamentos citotóxicos
Infecções: sarampo, vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Deficiências nutricionais
Deficiência de B_{12} e folato (anemia megaloblástica)
Insuficiência da medula óssea
Anemia aplástica (Tabela 14-7)
Substituição da medula óssea
Leucemia, câncer disseminado, doença granulomatosa
Hematopoiese ineficaz
Síndromes mielodisplásicas (Cap. 13)

Diminuição da Sobrevida das Plaquetas
Destruição imunológica
Autoimunidade primária
Púrpura trombocitopênica imune crônica
Púrpura trombocitopênica imune aguda
Autoimunidade secundária
Lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias linfoides de células B
Aloimunes: pós-transfusão e neonatal
Associada a medicamentos: quinidina, heparina, compostos de sulfa
Infecções: HIV, mononucleose infecciosa (transitória, moderada), dengue
Destruição não imunológica
Coagulação intravascular disseminada
Microangiopatias trombóticas
Hemangiomas gigantes
Sequestro
Hiperesplenismo
Diluição
Transfusões

- *Diminuição da produção de plaquetas*. Pode resultar de condições que deprimam a produção da medula de modo geral (como anemia aplásica e leucemia) ou que afetem os megacariócitos de forma relativamente seletiva. Exemplos da última situação incluem alguns medicamentos e álcool, que podem suprimir a produção de plaquetas por mecanismos incertos quando ingeridos em grandes quantidades; HIV, que pode infectar os megacariócitos e inibir a produção de plaquetas; e as síndromes mielodisplásicas (Cap. 13), que, ocasionalmente, podem apresentar trombocitopenia isolada.
- *Diminuição da sobrevida das plaquetas*. Esse importante mecanismo de trombocitopenia pode ter uma base imunológica ou não imunológica. Na *trombocitopenia imune*, a destruição das plaquetas é causada pelo depósito de anticorpos ou de complexos imunes nas plaquetas. Os anticorpos contra as plaquetas podem reconhecer autoantígenos (autoanticorpos) ou antígenos externos (não *self*, aloanticorpos). A trombocitopenia autoimune é discutida na próxima seção. *Aloanticorpos* podem surgir quando plaquetas são transfundidas ou cruzam a placenta do feto para a mãe grávida. No último caso, anticorpos IgG gerados na mãe podem causar trombocitopenia clinicamente significativa no feto. Isso lembra a doença hemolítica do recém-nascido, na qual as hemácias são os alvos (Cap. 10). As causas não imunológicas mais importantes são *coagulação intravascular disseminada* (CID) e *microangiopatias trombóticas*, em que a ativação plaquetária descontrolada, frequentemente sistêmica, reduz o tempo de vida das plaquetas. A destruição não imunológica de plaquetas também pode ser causada por *lesão mecânica*, como ocorre em indivíduos com próteses valvulares cardíacas.
- *Sequestro*. Em geral, o baço sequestra de 30% a 35% das plaquetas do organismo, porém essa taxa pode aumentar até 80% a 90% quando o baço está aumentado, produzindo graus moderados de trombocitopenia.
- *Diluição*. Transfusões maciças podem produzir trombocitopenia por diluição. O número de plaquetas viáveis diminui com o armazenamento prolongado do sangue; em consequência, o volume plasmático e a massa eritrocitária são reconstituídos pela transfusão, mas o número de plaquetas circulantes é relativamente reduzido.

Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) Crônica

A PTI crônica é causada pela destruição de plaquetas mediada por autoanticorpos. Pode ocorrer no contexto de uma variedade de condições e exposições predisponentes (secundária) ou na ausência de qualquer fator de risco conhecido (primária ou idiopática). As situações em que a PTI ocorre secundariamente são numerosas e incluem indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 6), infecção por HIV e neoplasias de células B, como a leucemia linfocítica crônica (Cap. 13). O diagnóstico de PTI crônica primária é realizado apenas

após a exclusão de causas secundárias.

Patogênese

Os autoanticorpos, mais frequentemente dirigidos contra as glicoproteínas da membrana plaquetária IIb-IIIa ou Ib-IX, podem estar presentes no plasma e ligados à superfície das plaquetas em aproximadamente 80% dos pacientes. Na maioria dos casos, os anticorpos antiplaquetários são da classe IgG.

Tal como ocorre nas anemias hemolíticas autoimunes, os anticorpos antiplaquetários atuam como opsoninas que são reconhecidas pelos receptores Fc da IgG expressos em fagócitos (Cap. 6), levando ao aumento da destruição plaquetária. Em geral, a trombocitopenia melhora acentuadamente com a esplenectomia, indicando que o baço é o principal local de remoção das plaquetas opsonizadas. A polpa vermelha esplênica também é rica em plasmócitos, e parte do benefício da esplenectomia (um tratamento comum para PTI crônica) pode derivar da remoção de uma fonte de autoanticorpos. Em alguns casos, os autoanticorpos também podem ligar-se e lesar os megacariócitos, levando à diminuição na produção de plaquetas, que exacerbam ainda mais a trombocitopenia.

Morfologia

As principais alterações da púrpura trombocitopênica são encontradas no baço, na medula óssea e no sangue, mas não são específicas. Alterações secundárias relacionadas com a diátese hemorrágica podem ser encontradas em qualquer tecido ou estrutura do organismo.

O baço tem tamanho normal. Tipicamente, ocorrem congestão dos sinusoides e aumento dos folículos esplênicos, geralmente associados a centros germinativos reativos proeminentes. Em muitos casos, megacariócitos dispersos são encontrados nos seios. Isso pode representar uma forma leve de hematopoiese extramedular estimulada pelos níveis elevados de trombopoietina. **A medula óssea revela aumento moderado do número de megacariócitos**. Alguns são aparentemente imaturos, com núcleos grandes, únicos, não lobulados. Esses achados não são específicos para PTI e refletem simplesmente a trombopoiese acelerada, sendo encontrados na maioria das formas de trombocitopenia resultante do aumento da destruição de plaquetas. A importância do exame da medula óssea consiste em descartar trombocitopenias resultantes de insuficiência da medula óssea ou outros distúrbios primários da medula óssea. As alterações secundárias estão relacionadas às hemorragias, que são dispersas por todo o organismo. **Com frequência, o sangue periférico revela plaquetas anormalmente grandes** (megatrombócitos), que constituem um sinal de trombopoiese acelerada.

Aspectos Clínicos

A PTI crônica é mais comum em mulheres adultas, com menos de 40 anos. A proporção de mulheres para homens corresponde a 3:1. Frequentemente tem início insidioso, caracterizando-se por sangramento na pele e nas superfícies mucosas. O sangramento cutâneo é observado na forma de hemorragias pontilhadas (*petéquias*), que são especialmente proeminentes nas áreas dependentes, onde a pressão capilar é maior. As petéquias podem tornar-se confluentes, dando origem a *equimoses*. Frequentemente, há uma história de facilidade para contusões, sangramento nasal, sangramento nas gengivas e hemorragias em partes moles em decorrência de um trauma relativamente pequeno. A doença pode manifestar-se inicialmente com melena, hematúria ou fluxo menstrual excessivo. Hemorragia subaracnoidea e hemorragia intracerebral constituem complicações sérias e algumas vezes fatais, mas, felizmente, são raras em pacientes tratados. Esplenomegalia e linfadenopatia são pouco comuns na doença primária e sua presença deve levar o médico a considerar outros diagnósticos, como PTI secundária a uma neoplasia de células B.

Os sinais clínicos e os sintomas não são específicos, mas constituem um reflexo da trombocitopenia. Os achados de baixa contagem de plaquetas, megacariócitos normais ou aumentados na medula óssea e plaquetas grandes no sangue periférico são considerados suposta evidência de destruição acelerada das plaquetas. TP e TTP estão normais. Os testes para autoanticorpos contra plaquetas não estão amplamente disponíveis. Portanto, o diagnóstico é de exclusão e somente pode ser feito depois de todas as outras causas de trombocitopenia, como as relacionadas na Tabela 14-9, terem sido descartadas.

Quase todos os pacientes respondem aos glicocorticoides (que inibem a função fagocitária), mas muitos eventualmente apresentam recorrência. Aqueles com trombocitopenia moderadamente grave (contagem de

plaquetas > 30.000/mL) podem ser seguidos com cuidado, e alguns desss indivíduos podem apresentar remissões espontâneas ao longo de um período de um ano ou mais. Em indivíduos com trombocitopenia grave, a esplenectomia normaliza a contagem de plaquetas em aproximadamente dois terços dos pacientes, porém com maior risco associado de sepse bacteriana. Agentes imunomoduladores, como imunoglobulina intravenosa ou anticorpo anti-CD20 (rituximabe), muitas vezes são eficazes em pacientes que apresentam recaídas após a esplenectomia ou para os quais a esplenectomia está contraindicada. Os peptídeos que imitam os efeitos da trombopoietina (conhecida como *miméticos de TPO*) se mostram também eficazes em estimular a produção de plaquetas e melhorar sua contagem.

Púrpura Trombocitopênica Imune Aguda

Da mesma forma que a PTI crônica, essa condição é causada por autoanticorpos contra as plaquetas, porém suas características clínicas e evolução são distintas. A PTI aguda é principalmente uma doença da infância, ocorrendo com igual frequência em ambos os sexos. Os sintomas aparecem abruptamente, com frequência entre uma a duas semanas após uma doença viral autolimitada, que parece desencadear a formação de autoanticorpos através de mecanismos incertos. Ao contrário da PTI crônica, a PTI aguda é autolimitada, em geral cedendo espontaneamente no intervalo de seis meses. Glicocorticoides são administrados apenas se a trombocitopenia for grave. Em cerca de 20% das crianças, especialmente naquelas sem um pródromo viral, a trombocitopenia persiste; essas crianças menos favorecidas apresentam uma forma infantil de PTI crônica, que segue curso semelhante ao da doença em adultos.

Trombocitopenia Induzida por Medicamentos

Os medicamentos podem induzir trombocitopenia por efeitos diretos sobre as plaquetas e por um mecanismo secundário à destruição de plaquetas imunologicamente mediada. Os medicamentos mais comumente implicados são quinino, quinidina e vancomicina, que se ligam a glicoproteínas das plaquetas e, de um modo ou de outro, criam determinantes antigênicos que são reconhecidos por anticorpos. Muito mais raramente, medicamentos induzem autoanticorpos verdadeiros por mecanismos desconhecidos. A trombocitopenia, que pode ser grave, também é uma consequência comum dos medicamentos inibidores de plaquetas que se ligam à glicoproteína IIb/IIIa; supõe-se que esses medicamentos induzam alterações na conformação da glicoproteína IIb/IIIa e crie um epítopo imunogênico.

A *trombocitopenia induzida por heparina* (*TIH*) tem uma patogênese diferente e é particularmente importante por seu potencial para consequências clínicas graves. Trombocitopenia ocorre em aproximadamente 5% das pessoas que recebem heparina, apresentando-se como:

- Trombocitopenia Tipo I. Ocorre rapidamente após a introdução da terapia e é de pouca importância clínica, algumas vezes cedendo independentemente da continuação da terapia. Mais provavelmente, resulta de um efeito agregador de plaquetas direto da heparina.
- Trombocitopenia tipo II. É menos comum, mas tem importância clínica muito maior. Ocorre em 5 a 14 dias após o início da terapia (ou antes, se a pessoa tiver sido sensibilizada à heparina) e, paradoxalmente, com frequência causa trombose venosa e arterial com risco à vida. Essa forma grave de TIH é causada por anticorpos que reconhecem complexos de heparina e fator 4 plaquetário, o qual é um componente normal dos grânulos das plaquetas. A ligação dos anticorpos a esses complexos ativa as plaquetas e promove trombose, mesmo no cenário de trombocitopenia. Se a terapia não for imediatamente descontinuada através da instituição de uma terapia anticoagulante alternativa não baseada em heparina, coágulos em grandes artérias podem produzir insuficiência vascular e perda de membros, e êmbolos derivados de trombose venosa profunda podem causar tromboembolismo pulmonar fatal. O risco de TIH grave é reduzido, mas não completamente eliminado, pelo uso de preparações de heparina de baixo peso molecular. Infelizmente, uma vez que a TIH grave se estabelece, até mesmo as heparinas de baixo peso molecular exacerbam a tendência trombótica e devem ser evitadas.

Trombocitopenia Associada ao HIV

Trombocitopenia é uma das manifestações hematológicas mais comuns da infecção por HIV. Tanto a produção prejudicada de plaquetas quanto o aumento na destruição contribuem nesse sentido. CD4 e CXCR4, o

receptor e o correceptor para o HIV, respectivamente, são encontrados em megacariócitos, o que permite que essas células sejam infectadas. Os megacariócitos infectados por HIV estão propensos à apoptose, e sua capacidade de produzir plaquetas é prejudicada. A infecção por HIV também causa hiperplasia e desregulação de células B, o que predispõe ao desenvolvimento de autoanticorpos. Em alguns casos, os anticorpos são dirigidos contra complexos de glicoproteína Ilb-III da membrana plaquetária. Como ocorre em outras citopenias imunes, os autoanticorpos opsonizam as plaquetas, promovendo sua destruição por fagócitos mononucleares no baço e em outras partes. O depósito de complexos imunológicos nas plaquetas também pode contribuir para a perda acelerada de plaquetas em alguns pacientes infectados por HIV.

Microangiopatias Trombóticas: Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) e Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)

O termo *microangiopatia trombótica* engloba um espectro de síndromes clínicas, incluindo PTT e SHU. Essas síndromes são causadas por agressões que levam à ativação excessiva de plaquetas, que se depositam como trombos nos pequenos vasos sanguíneos.

De acordo com sua descrição original, a PTT foi definida como um grupo de cinco alterações: febre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, déficits neurológicos transitórios e insuficiência renal. SHU também está associada a anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, mas se distingue pela ausência de sintomas neurológicos, pela proeminência de insuficiência renal aguda e por sua ocorrência frequente em crianças. Com o tempo, a experiência e a maior compreensão de seus mecanismos, porém, essas distinções tornaram-se menos claras. Muitos pacientes adultos com "PTT" não apresentam um ou mais dos cinco critérios, e alguns pacientes com "SHU" manifestam febre e disfunção neurológica.

Em ambos os casos, esses trombos intravasculares causam *anemia hemolítica microangiopática* e *disfunção orgânica* difusa, e o consequente consumo de plaquetas leva à trombocitopenia. Acredita-se que as várias manifestações clínicas da PTT e da SHU estejam relacionadas às diferentes propensões para a formação de trombos nos tecidos. Embora a coagulação intravascular disseminada (ver adiante) e as microangiopatias trombóticas tenham características em comum, como oclusão microvascular e anemia hemolítica microangiopática, patogenicamente são bem diferentes. Na PTT e na SHU (ao contrário da coagulação intravascular disseminada), a ativação da cascata de coagulação não tem importância primária e, em consequência, os testes de coagulação laboratoriais, como TP e TTP, geralmente estão normais.

Embora algumas características das diversas microangiopatias trombóticas estejam sobrepostas, os fatores desencadeantes da ativação patogênica das plaquetas são diferentes e fornecem um modo mais satisfatório e clinicamente relevante para se estudarem esses distúrbios, que estão resumidos na Tabela 14-10. **Em geral, a PTT está associada à deficiência de uma enzima plasmática chamada *ADAMTS13***, também referida como "vWF metaloprotease". ADAMTS13 normalmente degrada multímeros de peso molecular muito alto do fator de von Willebrand (vWF). Em sua ausência, esses multímeros se acumulam no plasma e tendem a promover a ativação e a agregação das plaquetas. Além disso, a superposição de lesão das células endoteliais (causada por alguma outra condição) pode promover a formação de microagregados plaquetários, iniciando ou exacerbando uma PTT clinicamente evidente.

Tabela 14-10

Microangiopatias Trombóticas: Causas e Associações

Púrpura Trombocitopênica Trombótica
Deficiência de ADAMTS13
Hereditária
Adquirida (autoanticorpos)
Síndrome Hemolítico-Urêmica
Típica: Infecção pela cepa O157:H7 de *Escherichia coli*
Dano endotelial causados pela toxina Shiga-*like*
Atípica: deficiências inibidoras da via alternativa do complemento
(fator H do complemento, proteína do cofator de membrana (CD46), ou fator I)
Hereditária
Adquirida (autoanticorpos)

Associações diversas
Medicamentos (ciclosporina, agentes quimioterápicos)
Radiação, transplante de medula óssea
Outras infecções (HIV, sepse pneumocócica)
Condições associadas com autoimunidade (lúpus eritematoso sistêmico, infecção por HIV, neoplasias linfoides)
HIV, Vírus da imunodeficiência humana.

A deficiência de ADAMTS13 pode ser hereditária ou adquirida. Em sua forma adquirida, um autoanticorpo que inibe a atividade de metaloprotease da ADAMTS13 está presente. Com menos frequência, os pacientes herdam uma mutação inativadora em *ADAMTS13*. Em indivíduos com deficiência de ADAMTS13 hereditária, o início frequentemente é adiado até a adolescência e os sintomas são episódicos. Portanto, outros fatores além de ADAMTS13 (p. ex., alguma lesão vascular superposta ou um estado pró- trombótico) devem estar envolvidos para desencadear uma PTT plenamente desenvolvida.

PTT é um diagnóstico importante, que deve ser considerado em qualquer paciente que apresente trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, uma vez que eventual demora no diagnóstico pode ser fatal. Com a troca do plasma, que remove os autoanticorpos e fornece uma ADAMTS13 funcional, a PTT (que, no passado, era uniformemente fatal) pode ser tratada com sucesso em mais de 80% dos pacientes.

Em contraste, SHU está associada a níveis normais de ADAMTS13 e é iniciada por vários outros defeitos diferentes. A SHU epidêmica "típica" está fortemente associada à gastroenterite infecciosa causada pela cepa O157:H7 de *Escherichia coli*, que elabora uma toxina Shiga-*like*. Essa toxina é absorvida da mucosa gastrointestinal inflamada para a circulação, onde, de alguma maneira, altera a função endotelial, resultando em ativação e agregação de plaquetas. Crianças e idosos correm maior risco. Os indivíduos afetados apresentam diarreia sanguinolenta e, alguns dias mais tarde, surge a SHU. Com cuidados de suporte apropriados, a recuperação completa é possível, mas podem ocorrer lesão renal irreversível e morte nos casos mais graves.

A SHU não epidêmica, "atípica", geralmente está associada a defeitos do fator H do complemento, na proteína cofator de membrana (CD46) ou no fator I, três proteínas que agem normalmente para prevenir a ativação excessiva da via alternativa do complemento. Eventuais deficiências dessas proteínas podem ser causadas por defeitos hereditários ou por autoanticorpos inibidores adquiridos e estão associadas a um curso de remissões e recorrências. Ao contrário da PTT, a base para a ativação de plaquetas em SHU típicas e atípicas não é clara. Os anticorpos terapêuticos que inibem a ativação do fator C5 do complemento mostram-se eficazes na prevenção de trombose em pacientes com deficiências hereditárias de proteínas reguladoras do complemento, provando que a ativação excessiva do complemento está na base da patogênese dessa forma de SHU. Da mesma forma, a imunossupressão pode ser benéfica para pacientes com anticorpos inibidores contra fatores regulatórios do complemento. A SHU típica é tratada com cuidados médicos de suporte. Os pacientes que sobrevivem a uma agressão aguda geralmente se recuperam, embora alguns apresentem dano renal permanente e, eventualmente, necessitem de diálise ou transplante renal. O impacto da SHU e da PTT nos rins é discutido mais adiante, no Capítulo 20.

Microangiopatias trombóticas semelhantes a SHU também podem ser observadas após a exposição a outros agentes que prejudiquem as células endoteliais (p. ex., alguns medicamentos e radioterapia). Em situações tais, o prognóstico é reservado, porque a SHU frequentemente é complicada por outras condições crônicas, com risco à vida.

Distúrbios Hemorrágicos Relacionados com Defeitos das Funções Plaquetárias

Defeitos qualitativos da função plaquetária podem ser hereditários ou adquiridos. Vários distúrbios hereditários caracterizados por função plaquetária anormal e contagem de plaquetas normal foram descritos. Uma breve discussão dessas doenças raras é justificada porque fornecem excelentes modelos para se investigarem os mecanismos moleculares da função plaquetária.

Os distúrbios hereditários da função plaquetária podem ser classificados em três grupos patogenicamente distintos: (1) defeitos da adesão, (2) defeitos da agregação e (3) distúrbios da secreção plaquetária (reação de liberação).

- A *síndrome de Bernard-Soulier* ilustra as consequências da aderência defeituosa de plaquetas à matriz subendotelial. A síndrome de Bernard-Soulier é causada por deficiência hereditária do complexo lb-IX de glicoproteínas da membrana plaquetária. Essa glicoproteína é um receptor para vWF e é essencial para a aderência normal das plaquetas à matriz extracelular subendotelial (Cap. 4). Os pacientes afetados apresentam tendência variável e, muitas vezes, grave para hemorragias.
- O sangramento decorrente de um *defeito na agregação plaquetária* é exemplificado pela *trombastenia de Glanzmann*, que também é transmitida como um traço autossômico recessivo. As plaquetas trombastênicas não conseguem agregar-se em resposta a adenosina difosfato (ADP), colágeno, epinefrina ou trombina, em virtude de deficiência ou disfunção da glicoproteína IIb-IIIa, uma integrina que participa da "formação de pontes" entre as plaquetas pela ligação ao fibrinogênio. Muitas vezes, a tendência hemorrágica é grave.
- *Distúrbios da secreção plaquetária* são caracterizados pela liberação defeituosa de alguns mediadores da ativação plaquetária, como tromboxanos e ADP associado a grânulos. Os defeitos bioquímicos subjacentes a esses chamados *distúrbios do* pool *de armazenamento* são variados, complexos e estão além do escopo de nossa discussão.

Entre os *defeitos adquiridos* da função plaquetária, dois são clinicamente significativos. O primeiro é causado pela ingestão de *aspirina e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides*. A aspirina é um inibidor potente e irreversível da enzima ciclo-oxigenase, necessária à síntese de tromboxano A_2 e prostaglandinas (Cap. 3). Esses mediadores desempenham papel importante na agregação plaquetária e nas subsequentes reações de liberação (Cap. 4). Os efeitos antiplaquetários da aspirina constituem a base para seu uso na profilaxia de trombose coronariana (Cap. 12). A *uremia* (Cap. 20) é a segunda condição que exemplifica um defeito adquirido da função plaquetária. Na uremia, a patogênese da disfunção plaquetária é complexa e envolve defeitos na adesão, secreção de grânulos e agregação.

Diáteses Hemorrágicas Relacionadas com Anormalidades nos Fatores de Coagulação

Deficiências hereditárias ou adquiridas de virtualmente todos os fatores de coagulação foram relatadas como causas de diáteses hemorrágicas. O sangramento decorrente de deficiência nos fatores de coagulação isolados se manifesta com mais frequência como *grandes equimoses ou hematomas pós-traumáticos* ou como *sangramento prolongado* após uma laceração ou qualquer forma de procedimento cirúrgico. Em contraste com o sangramento visto na trombocitopenia, o sangramento para os tratos gastrointestinal e urinário, particularmente para as articulações que suportam o peso (hemartrose), é comum. Histórias típicas incluem um paciente que perde sangue por vários dias após uma extração dentária ou que desenvolve uma hemartrose após um estresse mínimo na articulação do joelho.

Tipicamente, as deficiências hereditárias afetam um único fator de coagulação. As deficiências hereditárias de fatores de coagulação mais comuns e mais importantes afetam o fator VIII (hemofilia A) e o fator IX (hemofilia B). As deficiências de vWF (doença de von Willebrand) também são discutidas aqui, uma vez que esse fator influencia tanto a coagulação quanto a função plaquetária. Deficiências hereditárias raras de todos os outros fatores de coagulação também foram descritas.

Em geral, as deficiências adquiridas envolvem, simultaneamente, múltiplos fatores de coagulação e podem estar baseadas na diminuição da síntese de proteínas ou no encurtamento da meia-vida. A deficiência de vitamina K (Cap. 9) provoca prejuízo da síntese dos fatores II, VII, IX e X e da proteína C. Muitos desses fatores são fabricados no fígado e, portanto, estão deficientes na doença parenquimatosa hepática grave. De modo alternativo, na CID, múltiplos fatores de coagulação são consumidos e, consequentemente, apresentam deficiências. Deficiências adquiridas de fatores isolados ocorrem, mas são raras, sendo, em geral, causadas por autoanticorpos inibitórios.

Complexo de Fator VIII-vWF

Os dois distúrbios hemorrágicos hereditários mais comuns, a hemofilia A e a doença de von Willebrand, são

causados por defeitos qualitativos ou quantitativos que envolvem o fator VIII e o vWF, respectivamente. Antes de discutirmos esses distúrbios, será interessante revisar a estrutura e a função dessas duas proteínas, que estão juntas no plasma, como parte de um grande complexo único.

O fator VIII e o vWF são codificados por genes separados e sintetizados em células diferentes. O fator VIII é um cofator essencial do fator IX, que converte o fator X em fator Xa (Fig. 14-26; Cap. 4). É fabricado em diversos tecidos; as células endoteliais sinusoidais e as células de Kupffer no fígado parecem constituir fontes particularmente importantes. Quando o fator VIII atinge a circulação, liga-se ao vWF, que é produzido pelas células endoteliais e, em menor grau, pelos megacariócitos, que são a fonte do vWF encontrado nos grânulos α das plaquetas. O vWF estabiliza o fator VIII, que tem uma meia-vida de aproximadamente 2,4 horas, quando livre, e de 12 horas, quando ligado ao vWF na circulação.

FIGURA 14-26 Estrutura e função do complexo fator VIII-fator de von Willebrand (vWF). O fator VIII é sintetizado no fígado e nos rins, e o vWF é produzido nas células endoteliais e megacariócitos. Os dois associam-se para formar um complexo na circulação. O vWF também está presente na matriz subendotelial dos vasos sanguíneos normais e nos grânulos α das plaquetas. Após a lesão endotelial, a exposição do vWF subendotelial causa a adesão das plaquetas, primariamente através do receptor de plaquetas da glicoproteína Ib (GpIb). O vWF circulante e o liberado dos grânulos α das plaquetas ativadas podem ligar-se à matriz subendotelial exposta, contribuindo, além disso, para a adesão e a ativação das plaquetas. As plaquetas ativadas formam agregados hemostáticos; o fibrinogênio participa da agregação por meio de interações com o receptor de plaquetas da glicoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). O fator VIII participa da cascata de coagulação como um cofator na ativação do fator X na superfície das plaquetas ativadas.

O vWF circulante existe como multímeros contendo cerca de cem subunidades que podem ultrapassar 20×10^6 daltons de massa molecular. Além do fator VIII, esses multímeros interagem com várias outras proteínas envolvidas na hemostasia, incluindo colágeno, heparina e, possivelmente, glicoproteínas de membrana plaquetárias. A função mais importante do vWF é promover a adesão de plaquetas à matriz subendotelial. Isso ocorre através de interações com a formação de pontes entre a glicoproteína Ib-IX das plaquetas, vWF e componentes da matriz, como o colágeno. Parte do vWF é secretado pelas células endoteliais diretamente para a matriz subendotelial, onde permanece pronto para promover a adesão plaquetária, se o revestimento endotelial for rompido (Fig. 14-26). As células endoteliais e as plaquetas também liberam vWF na circulação. Após lesão vascular, esse segundo *pool* de vWF liga-se ao colágeno na matriz subendotelial para aumentar ainda mais a aderência plaquetária. Os multímeros de vWF também podem promover a agregação das plaquetas pela ligação a integrinas GpIIb/IIIa ativadas; essa atividade pode ser particularmente importante em condições de alto estresse de cisalhamento (como ocorre nos pequenos vasos).

Os níveis de proteína do fator VIII e vWF são medidos por técnicas imunológicas. A função do fator VIII é avaliada pela condução de ensaios de coagulação com misturas de plasma do paciente e plasma com deficiência

de fator VIII. A função do vWF é avaliada através do teste de aglutinação de ristocetina. Esse ensaio é realizado misturando-se o plasma do paciente com plaquetas fixadas em formalina e ristocetina, uma pequena molécula que se liga e “ativa” o vWF. A ristocetina induz multímeros de vWF multivalentes, que se ligam à glicoproteína Ib-IX das plaquetas e formam “pontes” interplaquetárias. O acúmulo resultante (aglutinação) de plaquetas é medido em um dispositivo chamado agregômetro. Portanto, o grau em que o plasma de um paciente promove aglutinação de plaquetas dependente de ristocetina constitui uma medida da atividade do vWF.

Doença de von Willebrand

A doença de von Willebrand é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum em humanos, afetando cerca de 1% dos adultos nos Estados Unidos. Na maioria dos indivíduos afetados, a tendência hemorrágica é leve e, muitas vezes, passa despercebida até que algum estresse hemostático, como, por exemplo, uma cirurgia ou um procedimento odontológico, revele sua presença. Os sintomas mais comuns consistem em sangramento espontâneo de membranas mucosas (p. ex., epistaxe), sangramento excessivo de feridas, menorragia e tempo de sangramento prolongado na presença de uma contagem de plaquetas normal. Em geral, a condição é transmitida como um distúrbio autossômico dominante, porém variantes autossômicas recessivas raras foram descritas.

A doença de von Willebrand é clínica e molecularmente heterogênea; várias centenas de variantes de vWF têm sido descritas, e poucas delas têm sido formalmente comprovadas como causadoras da doença. Três grandes categorias da doença de von Willebrand são reconhecidas, cada qual com uma gama de fenótipos:

- **A doença de von Willebrand – tanto do tipo 1 quanto do tipo 3 – está associada a *defeitos quantitativos* de vWF circulante. O tipo l, um distúrbio autossômico dominante caracterizado por deficiência quantitativa de vWF leve a moderada**, representa aproximadamente 70% de todos os casos. É comum observar penetrância incompleta e expressividade variável, mas, em geral, a condição está associada à doença leve. **O tipo 3 (um distúrbio autossômico recessivo) está associado a níveis extremamente baixos de vWF funcional e manifestações clínicas correspondentemente graves**. Uma vez que a deficiência grave de vWF tem efeito acentuado na estabilidade do fator VIII, algumas características hemorrágicas lembram aquelas observadas na hemofilia. A doença de tipo 1 está associada a uma gama de mutações, incluindo substituições pontuais que interferem na maturação da proteína de vWF ou que resultam em eliminação rápida a partir do plasma. A doença de tipo 3 geralmente é causada por deleções ou mutações que desviam a estrutura de leitura, (*frameshift*) envolvendo os dois alelos.
- **A doença de von Willebrand tipo 2 é caracterizada por defeitos qualitativos no vWF**. Existem vários subtipos, dos quais o tipo 2A é o mais comum. É hereditário, herdado como um distúrbio autossômico dominante. O vWF é expresso em quantidades normais, porém estão presentes mutações *missense* que provocam a montagem defeituosa do multímero. Multímeros grandes e intermediários, representando as formas mais ativas do vWF, estão ausentes no plasma. A doença de von Willebrand tipo 2 representa 25% de todos os casos e está associada a sangramento leve a moderado.

Pacientes com a doença de von Willebrand apresentam defeito na função plaquetária, apesar de contagem de plaquetas normal. O nível plasmático de vWF ativo, medido pela atividade do cofator ristocetina, está reduzido. Uma vez que o vWF estabiliza o fator VIII, a deficiência de vWF dá uma diminuição secundária dos níveis de fator VIII. Isso pode ser refletido por um prolongamento do TTP nas doenças de von Willebrand tipos 1 e 3. No entanto, exceto nos casos raros de pacientes com a doença de tipo 3, não se observam complicações adversas típicas da deficiência grave do fator VIII, tais como hemorragia nas articulações.

Mesmo em famílias em que um único alelo vWF defeituoso é discriminante, uma grande variabilidade na expressão clínica é comum. Isso ocorre, em parte, em virtude de fatores genéticos adicionais que influenciam os níveis circulantes de vWF, os quais variam significativamente em populações normais. Indivíduos que enfrentam desafio à hemostasia (tratamento odontológico, cirurgia) podem ser tratados com desmopressina, que estimula a liberação de vWF, ou com infusões de concentrados de plasma contendo fator VIII e vWF.

Hemofilia A (Deficiência de Fator VIII)

A hemofilia A é a doença hereditária associada a sangramento com risco à vida mais comum. É causada por mutações no fator VIII, que é um cofator essencial para o fator IX na cascata de coagulação. A

hemofilia A é herdada como um traço recessivo ligado ao cromossomo X e, em consequência, afeta principalmente homens e mulheres homozigotas. Não é comum o sangramento excessivo ocorrer em mulheres heterozigotas, supostamente como resultado da inativação aleatória do cromossomo X portador do alelo de fator VIII normal na maioria das células (lionização desfavorável). Aproximadamente 30% dos pacientes não têm história familiar, e sua doença é causada por novas mutações.

A hemofilia A exibe ampla variação de gravidade clínica, que é bem correlacionada com o nível de atividade do fator VIII. Indivíduos com menos de 1% dos níveis normais apresentam doença grave; aqueles com 2% a 5% dos níveis normais exibem doença moderadamente grave, enquanto os que apresentam 6% a 50% dos níveis normais têm doença leve. Os graus variáveis de deficiência de fator VIII são, em grande parte, explicados pela heterogeneidade nas mutações causadoras. Tal como ocorre na β-talassemia, as lesões genéticas incluem deleções, mutações *nonsense* que criam códons de parada e mutações que causam erros no *splicing* de mRNA. As deficiências mais graves resultam de uma inversão envolvendo o cromossomo X, que cancela completamente a síntese do fator VIII. Com menos frequência, a hemofilia A grave está associada a mutações pontuais no fator VIII que prejudicam a função da proteína. Nesses casos, os níveis de fator VIII parecem normais por imunoensaios. Mutações que permitam a síntese de algum fator VIII ativo estão associadas a doença leve a moderada. Nesses pacientes, a doença pode ser modificada por outros fatores genéticos que influenciam os níveisde expressão do fator VIII, os quais variam significativamente em indivíduos normais.

Em todos os casos sintomáticos, há tendência para contusões fáceis e hemorragia maciça após trauma ou procedimentos cirúrgicos. Além disso, hemorragias "espontâneas" frequentemente ocorrem em regiões do corpo que costumam estar sujeitas a trauma, particularmente as articulações, onde são conhecidas como *hemartroses*. O sangramento recorrente nas articulações provoca deformidades progressivas que podem ser incapacitantes. Petéquias estão caracteristicamente ausentes.

Pacientes com hemofilia A tipicamente apresentam prolongamento de TTP e TP normal. Esses testes indicam anormalidade da via intrínseca da coagulação. Ensaios específicos para o fator VIII são necessários para se estabelecer o diagnóstico. Como explicado no Capítulo 4, a diátese hemorrágica reflete o papel preeminente do complexo fator VIIIa/fator IXa na ativação do fator X *in vivo*. A explicação exata para a tendência de sangramento nos hemofílicos em locais específicos (articulações, músculos e sistema nervoso central) permanece incerta.

A hemofilia A é tratada com infusões de fator VIII recombinante. Cerca de 15% dos pacientes com hemofilia A grave desenvolvem anticorpos que se ligam e inibem o fator VIII, provavelmente porque a proteína é percebida como estranha, nunca tendo sido "vista" pelo sistema imunológico. Esses anticorpos inibidores podem representar um desafio terapêutico muito difícil. Antes do desenvolvimento da terapia com fator VIII recombinante, milhares de hemofílicos receberam concentrados de fator VIII derivados de plasma contendo HIV e muitos desenvolveram Aids (Cap. 6). O risco de transmissão do HIV foi eliminado, porém, de forma trágica, tarde demais para toda uma geração de hemofílicos. Os esforços para desenvolver uma terapia genética somática para a hemofilia continuam.

Hemofilia B (Doença de Christmas, Deficiência de Fator IX)

A deficiência grave do fator IX produz um distúrbio clinicamente indistinguível da deficiência do fator VIII (hemofilia A). Isso não deve surpreender, considerando-se que os fatores VIII e IX funcionam em conjunto para ativar o fator X. Um grande espectro de mutações envolvendo o gene que codifica o fator IX é encontrado na hemofilia B. Como a hemofilia A, a condição é hereditária como traço recessivo ligado ao cromossomo X e apresenta gravidade clínica variável. Em aproximadamente 15% desses pacientes, a proteína fator IX está presente, mas não é funcionante. Como na hemofilia A, o TTP está prolongado e o TP, normal. O diagnóstico da doença de Christmas (que recebeu esse nome em virtude do primeiro paciente identificado com essa condição, e não por causa do feriado) é possível somente pela análise dos níveis dos fatores. A doença é tratada com infusões de fator IX recombinante.

Coagulação Intravascular Disseminada (CID)

CID é um distúrbio tromboemorrágico agudo, subagudo ou crônico caracterizado pela ativação excessiva da coagulação, que leva à formação de trombos na microvasculatura do organismo. Ocorre

como uma complicação secundária a muitos distúrbios diferentes. Algumas vezes, a coagulopatia permanece localizada em um órgão ou tecido específico. Como consequência da diátese trombótica, há consumo de plaquetas, fibrina e fatores da coagulação e, secundariamente, ativação da fibrinólise. A CID pode manifestar-se com sinais e sintomas relacionados a hipoxia e infarto dos tecidos, ambos causados por miríades de microtrombos, com hemorragia provocada pela depleção dos fatores necessários à hemostasia e pela ativação dos mecanismos fibrinolíticos; ou ambos.

Etiologia e Patogênese

Para começar, deve-se enfatizar que a CID não é uma doença primária. Trata-se de uma coagulopatia que ocorre no decorrer de uma variedade de condições clínicas. Ao discutir os mecanismos gerais subjacentes à CID, é conveniente revisar rapidamente o processo normal de coagulação sanguínea e remoção de coágulo (para mais detalhes, ver o Cap. 4).

Acredita-se que a coagulação *in vivo* seja iniciada pela exposição do fator tecidual, que se combina com o fator VII para ativar o fator X diretamente e ativar o fator IX. A ativação do fator X leva à geração de *trombina*, o componente fundamental na coagulação. Nas áreas em que o endotélio está rompido, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina, retroalimenta a ativação dos fatores IX, VIII e V, estimula as ligações cruzadas da fibrina, inibe a fibrinólise e ativa plaquetas, mecanismos que exacerbam a formação de um coágulo estável. Para impedir a coagulação desgovernada, o processo deve estar nitidamente delimitado ao sítio da lesão tecidual. Notadamente quando a trombina é arrastada na corrente sanguínea e encontra vasos normais, é convertida em um anticoagulante pela ligação à *trombomodulina*, uma proteína encontrada na superfície das células endoteliais. O complexo trombina-trombomodulina ativa a proteína C, que é um inibidor importante de dois pró-coagulantes, o fator V e o fator VIII. Outros fatores de coagulação ativados são removidos da circulação pelo fígado e, como você deve lembrar, o sangue também contém diversos fatores fibrinolíticos potentes, como a plasmina. Em geral, tais verificações e equilíbrios adicionais garantem que ocorra coagulação exatamente suficiente, no local e no momento certos.

A partir dessa breve revisão, deve ficar claro que a CID pode resultar da ativação patológica das vias extrínseca e/ou intrínseca da coagulação ou do prejuízo dos mecanismos inibidores de coágulos. Uma vez que esses últimos raramente constituem os mecanismos primários da CID, focalizaremos o início anormal da coagulação.

Dois mecanismos principais desencadeiam a CID: (1) liberação do fator tissular ou de outros fatores tromboplásticos na circulação e (2) lesão difusa das células endoteliais. Pró-coagulantes como o fator tecidual podem ser derivados de uma variedade de fontes, como a placenta em complicações obstétricas ou tecidos lesados por trauma ou queimadura. O muco liberado de alguns adenocarcinomas pode ativar diretamente o fator X.

A *lesão endotelial* pode iniciar CID de vários modos. Lesões que causam necrose das células endoteliais podem expor a matriz subendotelial, levando à ativação de plaquetas e da via de coagulação. Entretanto, até mesmo lesões endoteliais sutis podem desencadear uma atividade pró-coagulante. Um mediador da lesão tecidual é o TNF, implicado na CID que ocorre com a sepse. O TNF induz as células endoteliais à expressão de fator tecidual em suas superficies celulares e à diminuição da expressão de trombomodulina, desviando os mecanismos de controle e de equilíbrio que governam a hemostasia no sentido da coagulação. Além disso, o TNF suprarregula a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, promovendo, assim, a adesão de leucócitos, que podem lesar as células endoteliais pela liberação de espécies de oxigênio reativo e proteases preformadas. Uma lesão endotelial difusa também pode ser produzida pela deposição de complexos antígeno-anticorpo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), extremos de temperatura (p. ex., insolação, queimaduras) ou microrganismos (p. ex., meningococos, rickéttsias). Até mesmo uma lesão endotelial sutil pode desencadear atividade pró-coagulante ao aumentar a expressão na membrana do fator tecidual.

Há maior probabilidade de ocorrer CID em associação com complicações obstétricas, neoplasias malignas, sepse e trauma significativo. Com frequência, os fatores desencadeantes nessas condições são múltiplos e inter-relacionados. Por exemplo, nas infecções bacterianas, as *endotoxinas* podem lesar as células endoteliais e inibir a expressão de trombomodulina diretamente ou pela produção de TNF, estimular a liberação de tromboplastinas das células inflamatórias e ativar o fator XII. Os *complexos antígeno-anticorpo* formados em resposta à infecção podem ativar a via clássica do complemento, dando origem a fragmentos de complemento que ativam secundariamente tanto plaquetas quanto granulócitos. No *trauma maciço*, *cirurgias extensas* e *queimaduras graves*,

o principal gatilho é a liberação de pró-coagulantes, como o fator tecidual. Em *condições obstétricas*, tromboplastinas derivadas da placenta, do feto morto retido ou do líquido amniótico podem entrar na circulação. *Hipóxia*, *acidose* e *choque*, que frequentemente coexistem em pacientes muito doentes, também podem causar lesão endotelial difusa, e infecções intercorrentes podem complicar ainda mais os problemas. *Entre os cânceres, a leucemia pró-mielocítica aguda e os adenocarcinomas* de pulmão, pâncreas, cólon e estômago são os mais frequentemente associados à CID.

As possíveis consequências da CID são (Fig. 14-27):

Destruição tecidual maciça
Produtos da concepção
Sepse
Lesão endotelial
Liberação do fator tecidual
Agregação plaquetária
Trombose microvascular generalizada
Ativação da plasmina
Anemia hemolítica microangiopática
Oclusão vascular
Fibrinólise
Proteólise dos fatores da coagulação
Dano isquêmico tecidual
Consumo de fatores da coagulação e plaquetas
Produtos de degradação da fibrina
Inibição da trombina, agregação plaquetária e polimerização da fibrina
Sangramento

FIGURA 14-27 Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada.

- *Deposição difusa de fibrina* na microcirculação. Isso provoca *isquemia* dos órgãos mais gravemente comprometidos ou mais vulneráveis e *anemia hemolítica microangiopática*, que resulta da fragmentação de hemácias quando comprimidas pela microvasculatura estreitada.
- Consumo de plaquetas e fatores de coagulação, bem como a ativação do plasminogênio, produzem uma *diátese hemorrágica*. A plasmina não apenas cliva a fibrina, como também digere os fatores V e VIII, reduzindo, portanto, ainda mais sua concentração. Além disso, os produtos de degradação da fibrina resultantes da fibrinólise inibem a agregação de plaquetas, a polimerização da fibrina e a trombina.

Morfologia

Trombos são encontrados com mais frequência no cérebro, coração, pulmões, rins, adrenais, baço e fígado, em ordem decrescente de frequência, mas qualquer tecido pode ser acometido. Os rins afetados podem apresentar pequenos trombos nos glomérulos, que causam apenas uma tumefação reativa das células endoteliais ou, em casos graves, microinfartos ou até mesmo **necrose cortical renal bilateral**. Numerosos trombos de fibrina podem ser encontrados nos capilares alveolares, algumas vezes associados a edema pulmonar e exsudação de fibrina, criando "membranas hialinas" que lembram a síndrome da angústia respiratória aguda (Cap. 15). No sistema nervoso central, os trombos de fibrina podem causar microinfartos, eventualmente complicados por hemorragia simultânea, provocando, algumas vezes, sinais e sintomas neurológicos variáveis. As manifestações nas glândulas endócrinas têm um interesse considerável. Na meningococcemia, trombos de fibrina na microcirculação do córtex adrenal constituem a provável base para as hemorragias adrenais maciças observadas na **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (Cap. 24). Uma forma pouco comum de CID ocorre em associação com hemangiomas gigantes (**síndrome de Kasabach-Merritt**), em que trombos são formados

no interior da neoplasia em decorrência de estase e trauma recorrente em vasos sanguíneos frágeis.

Aspectos Clínicos

O início pode ser fulminante, como ocorre no choque endotóxico ou na embolia de líquido amniótico, ou insidioso e crônico, como nos casos de carcinomatose ou retenção de um feto morto. Em geral, cerca de 50% dos indivíduos afetados correspondem a pacientes obstétricas que apresentam complicações na gravidez. Nessa situação, o distúrbio tende a ser reversível com o parto do feto. Aproximadamente 33% dos pacientes afetados apresentam carcinomatose. Os demais casos estão associados às diversas entidades previamente referidas.

É impraticável detalhar todas as apresentações clínicas possíveis, porém alguns padrões comuns merecem descrição. Esses incluem *anemia hemolítica microangiopática*; dispneia, cianose e insuficiência respiratória; convulsões e coma; oligúria e insuficiência renal aguda; e insuficiência circulatória súbita ou progressiva e choque. Em geral, a CID aguda, associada, por exemplo, a complicações obstétricas ou traumas importantes, é dominada por uma diátese hemorrágica, enquanto a CID crônica, como ocorre em pacientes com câncer, tende a se manifestar com complicações trombóticas. O diagnóstico se baseia na observação clínica e em estudos laboratoriais, incluindo a mensuração dos níveis de fibrinogênio, plaquetas, TP, TTP e produtos de degradação da fibrina.

O prognóstico é altamente variável e depende, em grande parte, do distúrbio subjacente. O único tratamento definitivo consiste em remover ou tratar a causa desencadeante. A conduta requer manobras meticulosas entre os riscos da trombose, de um lado, e da diátese hemorrágica, de outro. A administração de anticoagulantes ou pró-coagulantes foi preconizada em situações específicas, mas não sem controvérsias.

Conceitos-chave

Púrpura Trombocitopênica Imune

- Causada por autoanticorpos contra os antígenos das plaquetas
- Pode ser desencadeada por medicamentos, infecções ou linfomas, ou apresentar-se idiopática

Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-Urêmica

- Ambas manifestam-se com trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiência renal; febre e comprometimento do SNC são mais típicos na PTT.
- *PTT*: Causada por deficiências adquiridas ou hereditárias de ADAMTS 13, uma metaloprotease plasmática que cliva multímeros de peso molecular muito elevado do fator de von Willebrand (vWF). Deficiência de ADAMTS 13 resulta em multímeros anormalmente grandes do vWF, os quais ativam as plaquetas.
- *Síndrome hemolítico-urêmica*: causada por deficiência nas proteínas reguladoras do complemento ou nos agentes que danificam as células endoteliais, como a toxina Shiga-*like*, elaborada pela cepa O157:H7 de *E. coli*. As anormalidades dão início à ativação e à agregação das plaquetas, bem como à trombose microvascular.

Doença de von Willebrand

- Distúrbio autossômico dominante causado por mutações no vWF, uma proteína grande que promove a adesão de plaquetas ao colágeno subendotelial.
- Tipicamente, causa um distúrbio de sangramento leve a moderado, o qual se assemelha ao associado à trombocitopenia.

Hemofilia

- *Hemofilia A*: Distúrbio ligado ao cromossomo X, causado por mutações no fator VIII. Em indivíduos do sexo masculino, costuma apresentar-se com hemorragia grave nas partes moles e articulações, e TTP.
- *Hemofilia B*: Distúrbio ligado ao cromossomo X causado por mutações no fator IX da coagulação. É clinicamente idêntico à hemofilia A.

Coagulação Intravascular Disseminada (CID)

- Síndrome em que a ativação sistêmica da coagulação resulta no consumo dos fatores de coagulação e

plaquetas.
- Pode produzir hemorragia, oclusão vascular e hipoxemia tecidual – ou ambos.
- Fatores desencadeantes comuns: sepse, trauma significativo, certos cânceres e complicações obstétricas.

Complicações da Transfusão

Produtos sanguíneos são comumente chamados de dom da vida, pois permitem que as pessoas sobrevivam a lesões traumáticas e a procedimentos como transplante de células-tronco hematopoiéticas e procedimentos cirúrgicos complexos, os quais, de outra forma, poderiam ser fatais. Nos Estados Unidos, anualmente, realizam-se mais de 5 milhões de transfusões de hemácias em hospitais. Graças à melhor triagem de doadores, os produtos sanguíneos (hemácias, plaquetas e plasma recém-congelado) são mais seguros do que jamais foram.

No entanto, ainda ocorrem complicações. A maioria, porém, é de menor proporção e transitória. A mais comum é referida como uma *reação não hemolítica febril*, com febre e calafrios, às vezes também com dispneia leve, no intervalo de seis horas da transfusão de hemácias ou plaquetas. Acredita-se que essas reações sejam causadas por mediadores inflamatórios derivados de leucócitos do doador. A frequência dessas reações aumenta de acordo com o tempo de armazenamento do produto e é diminuída por medidas que limitam a contaminação dos leucócitos do doador. Os sintomas respondem a antipiréticos e têm curta duração.

Outras reações transfusionais são incomuns ou raras, mas podem ter consequências graves e eventualmente fatais, merecendo, portanto, discussão.

Reações Alérgicas

Reações alérgicas graves e potencialmente fatais podem ocorrer quando produtos sanguíneos contendo certos antígenos são fornecidos a receptores previamente sensibilizados. Há maior probabilidade de essas reações ocorrerem em pacientes com deficiência de IgA, a qual tem uma frequência de 1: 300 a 1: 500 indivíduos. Nesse caso, a reação é desencadeada por anticorpos IgG que reconhecem a IgA no produto sanguíneo infundido. Felizmente, a maioria dos pacientes com deficiência de IgA não desenvolve tais anticorpos, e essas reações graves são raras, ocorrendo na proporção de 1 em 20.000 a 1 em 50.000 transfusões. *Reações alérgicas urticariformes* podem ser desencadeadas pela presença de um alérgeno no produto sanguíneo doado que é reconhecido por anticorpos IgE do receptor. Essas reações são consideravelmente mais comuns, ocorrendo em cerca de 1% a 3% das transfusões, mas, em geral, são brandas. Na maioria dos casos, os sintomas respondem aos anti-histamínicos e não exigem interrupção da transfusão.

Reações Hemolíticas

***Reações hemolíticas agudas* costumam ser causadas por anticorpos IgM preformados contra hemácias do doador, com fixação de complemento**. Resultam mais comumente de um erro na identificação do paciente ou na rotulagem de recipientes, levando um paciente a receber uma unidade de sangue ABO incompatível. Os anticorpos IgM preexistentes de "natural" alta afinidade, geralmente contra antígenos polissacarídeos dos grupos sanguíneos A ou B, ligam-se às hemácias e rapidamente levam a uma lise mediada por complemento, hemólise intravascular e hemoglobinúria. Febre, calafrios e dor no flanco aparecem rapidamente. O teste de Coombs direto é caracteristicamente positivo, a menos que todas as hemácias do doador tenham sido lisadas. Os sinais e sintomas devem-se mais à ativação do complemento do que à hemólise intravascular *per se*, uma vez que a lise osmótica de hemácias (p. ex., erroneamente infundindo hemácias e 5% de dextrose em água simultaneamente) produz hemoglobinúria sem quaisquer outros sintomas de uma reação hemolítica. Em casos graves, o processo pode progredir rapidamente para CID, choque, insuficiência renal aguda e, ocasionalmente, morte.

***Reações hemolíticas tardias* são causadas por anticorpos que reconhecem antígenos de hemácias para os quais o receptor tenha sido anteriormente sensibilizado, como, por exemplo, através de transfusão de sangue prévia**. Essas, em geral, são causadas por anticorpos IgG contra antígenos de proteínas estranhas e estão associadas ao teste de Coombs direto positivo e a características laboratoriais de hemólise (p. ex., baixa haptoglobina e LDH elevado). Anticorpos para antígenos como Rh, Kell e Kidd, frequentemente induzem ativação do complemento suficiente para causar reações graves e potencialmente fatais, idênticas àquelas que resultam da incompatibilidade ABO. Outros anticorpos que não fixam complemento costumam resultar em

opsonização de hemácias, hemólise extravascular e esferocitose, e estão associados a sinais e sintomas relativamente menores.

Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão

A LPART é uma complicação grave e frequentemente fatal, em que fatores do sangue transfundido desencadeiam a ativação de neutrófilos na microvasculatura pulmonar. A incidência da LPART é baixa, provavelmente abaixo de 1 em 10.000 transfusões, mas pode ocorrer com mais frequência em pacientes com doença pulmonar preexistente. Embora sua patogênese não seja completamente compreendida, os modelos atuais favorecem uma hipótese de dois eventos (*"two hit"*). O primeiro é um evento preparatório, que conduz a aumento da sensibilização e sequestro de neutrófilos na microvasculatura do pulmão. Postula-se que esse evento envolva a ativação do endotélio, como, por exemplo, através de mediadores inflamatórios. Os neutrófilos "preparados" são, em seguida, ativados por um fator presente no produto sanguíneo transfundido, o qual constitui o segundo evento.

Uma variedade de fatores foi implicada como "segundo evento", mas os principais candidatos são anticorpos do produto sanguíneo transfundido que reconhecem antígenos expressos em neutrófilos. De longe, os anticorpos mais comuns associados à LPART são aqueles que se ligam a antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), especialmente os antígenos MHC classe I. Esses anticorpos são encontrados frequentemente em mulheres multíparas, que geram tais anticorpos em resposta aos antígenos MHC estranhos expressos pelo feto. Raramente, anticorpos do doador contra antígenos específicos de neutrófilos desencadeiam a LPART. Embora a LPART tenha sido associada a praticamente todos os produtos sanguíneos contendo plasma, é mais provável que ocorra após transfusão de produtos com altos níveis de anticorpos do doador, como, por exemplo, plasma fresco congelado e plaquetas. A apresentação é dramática, com insuficiência respiratória de início súbito, durante ou imediatamente após uma transfusão. Infiltrados pulmonares bilaterais que não respondem aos diuréticos são vistos nos estudos de imagem torácica. Outros achados associados incluem febre, hipotensão e hipoxemia. O tratamento é principalmente de suporte e o resultado é reservado; a mortalidade é de 5% nos casos não complicados e de até 67% naqueles pacientes que estavam gravemente doentes. É importante reconhecer a LPART porque há muito mais chances de os produtos do doador que levam à complicação em um paciente fazê-lo em um segundo. De fato, as medidas recentes no sentido de excluir as mulheres multíparas da doação de plasma resultaram na diminuição de incidência da LPART para a metade.

Complicações Infecciosas

Praticamente qualquer agente infeccioso pode ser transmitido através de produtos sanguíneos, mas há maior probabilidade de ocorrerem infecções bacterianas e virais. A maioria das *infecções bacterianas* são causadas pela flora da pele, indicando que a contaminação ocorreu no momento em que o produto foi coletado do doador. Contaminação bacteriana significativa (suficiente para produzir sintomas) é muito mais comum em preparações de plaquetas do que em preparações de hemácias, sobretudo porque as plaquetas (ao contrário das hemácias) devem ser armazenadas em temperatura ambiente, condições favoráveis ao crescimento bacteriano. As taxas de infecção bacteriana após a transfusão de plaquetas podem ser tão altas quanto 1 em 5.000, com infecções secundárias às transfusões de hemácias revelando-se menos frequentes em várias ordens de magnitude. Muitos dos sintomas (febre, calafrios e hipotensão) assemelham-se aos de reações transfusionais hemolíticas e não hemolíticas, e às vezes é necessário começar prospectivamente o uso de antibióticos de amplo espectro nos pacientes sintomáticos enquanto se aguardam os resultados laboratoriais.

Avanços na seleção e na triagem de dadores, além de testes de doenças infecciosas, diminuíram, de forma significativa, a incidência de transmissão viral por produtos sanguíneos. No entanto, em raras ocasiões, quando o doador é agudamente infectado pelo vírus, mas esse ainda não é detectável pela tecnologia atual de teste de ácido nucleico, pode haver transmissão relacionada à transfusão de vírus como HIV, hepatite C e hepatite B. As taxas de transmissão de HIV, hepatite C e hepatite B são estimadas em 1 em 2 milhões, 1 em 1 milhão e 1 em 500.000, respectivamente. Também há resquícios de baixo risco de agentes infecciosos "exóticos", como o Vírus do Oeste do Nilo, a tripanossomíase e a babesiose.

Leituras sugeridas

Distúrbios Eritrocitários

An, X., Mohandas, N. Disorders of the red cell membrane. *Br J Haematol*. 2008; 141:367. *[Uma excelente visão geral dos defeitos hereditários da membrana eritrocitária.]*

Ganz, T., Nemeth, E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med*. 2011; 62:347. *[Estudo com foco nos distúrbios do metabolismo de ferro, os quais são mediados pelos níveis alterados de hepcidina, incluindo a anemia da inflamação crônica.]*

Higgs, D. R., Engel, J. D., Stamatoyannopoulos, G. Thalassemia. *Lancet*. 2012; 379:373. *[Estudo da patogênese molecular das síndromes de talassemia e abordagens atuais à terapia.]*

Kassim AA, Debaun MR: Sickle cell disease, vasculopathy, and therapeutics. *Annu Rev Med* epublished 11/30/2012. *[Discussão abrangente sobre o papel da vasculopatia no dano tecidual da doença falciforme.]*

Parker, C. J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol*. 2012; 19:141. *[Discussão da história natural da HPN e o impacto terapêutico dos anticorpos que inibem o complexo de ataque membranoso C5b-C9.]*

Platt, O. S. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008; 358:1362. *[Revisão com foco nos efeitos benéficos da hidroxiureia na doença falciforme.]*

Young, N. S., Bacigalupo, A., Marsh, J. C. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16:S119. *[Discussão sobre o papel do sistema imunológico e mutações da telomerase na anemia aplásica.]*

Distúrbios Hemorrágicos

Arepally, G. M., Ortel, T. L. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med*. 2010; 61:77. *[Discussão sobre patogênese, características clínicas, critérios de diagnóstico e abordagens terapêuticas na TIH.]*

De Meyer, S. F., Deckmyn, H., Vanhoorelbeke, K. von Willebrand factor to the rescue. *Blood*. 2009; 113:5049. *[Atualização da patogênese molecular e tratamento da vWD.]*

Noris, M., Remuzzi, G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361:1676. *[Artigo com foco no papel da ativação excessiva da via alternativa do complemento em algumas formas de SHU.]*

Pawlinski, R., Mackman, N. Cellular sources of tissue factor in endo-toxemia and sepsis. *Thromb Res*. 2010; 125(S1):S70. *[Uma visão geral do papel dos pró-coagulantes celulares na CID associada com infecção bacteriana.]*

Stasi, R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38:454. *[Discussão do papel das células T na trombocitopenia imune e no tratamento com agentes imunomoduladores e fatores de crescimento.]*

Zhou, Z., Nguyen, T. C., Guchhait, P., et al. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenia purpura. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36:71. *[Revisão com foco no papel da desregulação do vWF e da deficiência de ADAMTS 13 na PTT.]*

CAPÍTULO 15

O Pulmão

Aliya N. Husain

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Os pulmões foram engenhosamente desenvolvidos para desempenhar sua função cardinal, a troca de gases entre o ar inspirado e o sangue. Do ponto de vista do desenvolvimento, o sistema respiratório é uma evaginação da parede ventral do intestino anterior do embrião. A traqueia na linha média desenvolve duas projeções laterais, os brotos pulmonares. Os brotos pulmonares finalmente se dividem em ramos, chamados brônquios lobares, três à direita e dois à esquerda, originando assim três lobos à direita e dois à esquerda.

Os brônquios lobares permitem a passagem de ar do exterior pra dentro dos pulmões. Eles têm paredes cartilaginosas firmes, que fornecem suporte mecânico e são revestidos por epitélio colunar ciliado com glândulas subepiteliais abundantes que produzem muco, impedindo a entrada de micróbios. O brônquio fonte direito é mais vertical e exibe um alinhamento direto em relação à traqueia. Consequentemente, materiais estranhos aspirados, como vômito, sangue e corpos estranhos, tendem a entrar no pulmão direito mais do que no esquerdo. Os brônquios lobares direitos e esquerdos se ramificam de modo dicotômico, originando vias aéreas cada vez menores. Acompanhando as vias aéreas ramificadas está o suprimento arterial duplo para os pulmões, derivado das artérias pulmonares e brônquicas.

A ramificação progressiva dos brônquios forma os *bronquíolos*, que são diferenciados dos brônquios pela ausência de cartilagem e glândulas submucosas em suas paredes. A ramificação subsequente dos bronquíolos leva aos *bronquíolos terminais*, que têm menos de 2 mm de diâmetro. A parte do pulmão localizada distalmente ao bronquíolo terminal é chamada de *ácino*; esse é mais ou menos esférico, com um diâmetro de aproximadamente 7 mm. Um ácino é composto por *bronquíolos respiratórios* (cada um originando vários alvéolos a partir de suas laterais), *ductos alveolares* e *sacos alveolares*, as terminações cegas das passagens respiratórias, cujas paredes são formadas inteiramente por alvéolos, que constituem o local das trocas gasosas (Fig. 15-6). Um grupo de três a cinco bronquíolos terminais, cada qual com seu ácino associado, é chamado de *lóbulo* pulmonar.

Com exceção das pregas vocais, que são revestidas por epitélio escamoso estratificado, toda a árvore respiratória, incluindo a laringe, a traqueia e os bronquíolos, é revestida por células epiteliais colunares, altas, ciliadas e pseudoestratificadas. A mucosa brônquica também contém uma população de células neuroendócrinas, que possuem grânulos de tipo neurossecretor e liberam uma variedade de fatores, incluindo serotonina, calcitonina e peptídio liberador de gastrina (bombesina). Inúmeras células caliciformes secretoras de muco e glândulas submucosas estão espalhadas por toda a extensão das paredes da traqueia e dos brônquios (mas não dos bronquíolos).

A estrutura microscópica das paredes alveolares (ou septos alveolares) consiste nos seguintes componentes (Fig. 15-1):

FIGURA 15-1 A estrutura microscópica das paredes alveolares. Perceba que a membrana basal (amarela) é fina em um lado e alargada onde ela é contínua com o espaço intersticial. São exibidas porções das células intersticiais.

- Uma rede emaranhada de *capilares* anastomosados revestidos por células endoteliais.
- *A membrana basal e o tecido intersticial adjacente*, que separam as células endoteliais das células epiteliais do revestimento alveolar. Em porções delgadas do septo alveolar, as membranas basais do epitélio e do endotélio são fundidas, enquanto em porções mais espessas elas estão separadas por um espaço intersticial *(interstício pulmonar)* que contém fibras elásticas finas, pequenos feixes de colágeno, algumas células intersticiais semelhantes a fibroblastos, células musculares lisas, mastócitos e raros linfócitos e monócitos.
- *Epitélio alveolar*, uma camada contínua com dois tipos de células: *pneumócitos tipo I,* achatados como placas, que revestem 95% da superfície alveolar, e *pneumócitos tipo II,* arredondados. As células tipo II sintetizam o *surfactante* (que forma uma camada muito fina por cima das membranas celulares alveolares) e estão envolvidas no reparo do epitélio alveolar por meio de sua capacidade de originar células tipo I.
- *Macrófagos alveolares*, fixados frouxamente às células epiteliais ou livres dentro dos espaços alveolares.

As paredes alveolares são perfuradas por numerosos *poros de Kohn*, que permitem a passagem de bactérias e exsudato entre alvéolos adjacentes (Fig. 15-34*B*).

Anomalias Congênitas

As anomalias do desenvolvimento dos pulmões são raras; as mais comuns incluem as seguintes:

- A *hipoplasia pulmonar* consiste no desenvolvimento defeituoso dos dois pulmões (um pode ser mais afetado que o outro), resultando em diminuição do peso, volume e número de ácinos em relação ao peso corporal e à idade gestacional. É causada por anormalidades que comprimem o pulmão ou impedem a expansão normal do pulmão *in utero*, tais como hérnia diafragmática congênita e oligoidrâmnio. A hipoplasia grave é fatal no período neonatal inicial.
- Os *cistos do intestino anterior* surgem a partir da separação anormal do intestino anterior primitivo e, na maioria das vezes, estão localizados no hilo ou no mediastino médio. Dependendo da estrutura da parede, esses cistos são classificados como broncogênicos (mais comuns), esofágicos ou entéricos. Um cisto broncogênico

raramente está conectado à árvore traqueobrônquica. Microscopicamente, o cisto é revestido por epitélio colunar ciliado pseudoestratificado. A parede contém glândulas brônquicas, cartilagem e músculo liso. Geralmente, eles se manifestam devido à compressão de estruturas próximas ou são encontrados incidentalmente.

- *Sequestro pulmonar* se refere a uma área distinta do tecido pulmonar que (1) não tem qualquer conexão com o sistema aéreo e (2) tem um suprimento anormal de sangue que vem da aorta e seus ramos. O *sequestro extralobar* é externo ao pulmão e é percebido mais comumente em crianças pequenas como lesões com efeito de massa. Pode estar associado a outras anomalias congênitas. O *sequestro intralobar* acontece dentro dos pulmões. Geralmente, eles se apresentam em crianças mais velhas, frequentemente devido a infecções ou bronquiectasias localizadas recorrentes.

Outras anormalidades congênitas menos comuns incluem as anormalidades traqueais ou brônquicas (atresia, estenose, fístula traqueoesofágica), anormalidades vasculares, malformação congênita das vias aéreas pulmonares e hiperinsuflação lobar congênita (enfisema).

Atelectasia (Colapso)

Atelectasia refere-se à expansão incompleta dos pulmões (atelectasia neonatal) ou ao colapso do pulmão previamente inflado, produzindo áreas de parênquima pulmonar relativamente sem ar. Os tipos principais de atelectasia adquirida, que é encontrada principalmente em adultos, são os que seguem (Fig. 15-2).

FIGURA 15-2 Várias formas de atelectasia. As linhas tracejadas indicam o volume dos pulmões.

- A *atelectasia de reabsorção* se origina de uma obstrução completa da via aérea. Ao longo do tempo, o ar é reabsorvido dos alvéolos dependentes, que entram em colapso. Uma vez que o volume pulmonar diminui, o mediastino se desvia *no sentido* do pulmão atelectásico. A obstrução das vias aéreas é mais frequentemente causada por excesso de secreções (p. ex., tampões mucosos) ou exsudatos dentro de brônquios menores, como pode ocorrer na asma brônquica, bronquite crônica, bronquiectasia e estados pós-operatórios. A aspiração de corpos estranhos e, raramente, fragmentos de tumores brônquicos também pode levar a obstruções das vias aéreas e atelectasia.
- A *atelectasia de compressão* resulta sempre que volumes significativos de fluido (transudatos, exsudatos ou sangue), tumor ou ar (*pneumotórax*) se acumulam na cavidade pleural. Na atelectasia por compressão, o mediastino se desvia *para longe* do pulmão afetado.
- A *atelectasia de contração* ocorre quando a fibrose pleural ou pulmonar focal ou generalizada evita a expansão total do pulmão.

Uma atelectasia significativa reduz a oxigenação e predispõe à infecção. Exceto nos casos causados por contração, a atelectasia é uma disfunção reversível.

Edema Pulmonar

O edema pulmonar (vazamento do fluido intersticial em excesso que se acumula nos espaços alveolares) pode resultar de perturbações hemodinâmicas (edema pulmonar hemodinâmico ou cardiogênico) ou de aumentos diretos da permeabilidade dos capilares, como resultado de lesão microvascular (Tabela 15-1). Uma consideração geral de edema é apresentada no Capítulo 3, e a congestão e edema pulmonares são descritos brevemente no contexto de insuficiência cardíaca congestiva (Cap. 11). Independentemente do contexto clínico, congestão e edema pulmonares resultam em pulmões pesados e úmidos. A terapia e a evolução dependem da etiologia.

Tabela 15-1

Classificação e Causas do Edema Pulmonar

Edema Hemodinâmico
Aumento na pressão hidrostática (aumento da pressão venosa pulmonar)
Insuficiência cardíaca do lado esquerdo (comum)
Sobrecarga de volume
Obstrução da veia pulmonar
Diminuição da pressão oncótica (menos comum)
Hipoalbuminemia
Síndrome nefrótica
Doenças do fígado
Enteropatia perdedora de proteína
Obstrução linfática (rara)
Edema Decorrente da Lesão à Parede Alveolar (Lesão Microvascular ou Epitelial)
Lesão direta
Infecções: pneumonia bacteriana
Inalação de gases: alta concentração de oxigênio, fumaça
Aspiração de líquidos: conteúdo gástrico, afogamento não fatal
Radiação
Lesão indireta
Septicemia
Relação com transfusão de sangue
Queimaduras
Drogas e substâncias químicas: agentes quimioterapêuticos (bleomicina), outras medicações (metadona, anfotericina B), heroína, cocaína, querosene, paraquat
Choque, trauma
Edema de Origem Indeterminada
Alta altitude
Neurogênico (trauma no sistema nervoso central)

Edema Pulmonar Hemodinâmico

O edema pulmonar hemodinâmico ocorre em razão do *aumento da pressão hidrostática*, como ocorre mais comumente na insuficiência cardíaca congestiva esquerda. O líquido se acumula inicialmente nas regiões basais dos lobos inferiores porque a pressão hidrostática é maior nesses locais (edema dependente). Histologicamente, os capilares alveolares estão túrgidos e um transudato intra-alveolar aparece como materiais rosa-pálidos finamente granulares. Micro-hemorragias alveolares e *macrófagos contendo hemossiderina (células da*

"insuficiência cardíaca") podem estar presentes. Em casos de congestão pulmonar de longa duração (p. ex., na estenose mitral), os macrófagos contendo hemossiderina são abundantes, e a fibrose e o espessamento das paredes alveolares fazem com que os pulmões encharcados fiquem firmes e castanhos *(induração parda)*. Essas alterações não apenas prejudicam a função respiratória normal como também predispõem à infecção.

Edema Causado por Lesão Microvascular (Alveolar)

O edema pulmonar não cardiogênico ocorre devido à lesão do septo alveolar. A lesão primária do endotélio vascular ou dano às células epiteliais alveolares (com lesão microvascular secundária) produz um exsudato inflamatório que vaza para dentro do espaço intersticial e, em casos mais graves, para dentro do alvéolo. Na maioria das formas de pneumonia, o edema permanece localizado e é obscurecido pelas manifestações da infecção. Entretanto, quando difuso, o edema alveolar é um contribuinte importante para uma condição séria e muitas vezes fatal, a *síndrome da angústia respiratória aguda* (ver adiante).

Lesão Pulmonar Aguda e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (Dano Alveolar Difuso)

A lesão pulmonar aguda (LPA) (também chamada de edema pulmonar não cardiogênico) é caracterizada pelo início abrupto de hipoxemia significativa e infiltrados pulmonares bilaterais na ausência de insuficiência cardíaca. A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é uma manifestação de LPA grave. Tanto a LPA quanto a SARA estão ligadas ao aumento na permeabilidade vascular pulmonar associada à inflamação, além de edema e morte de células epiteliais. A manifestação histológica dessas doenças consiste em *dano alveolar difuso* (DAD).

A LPA é uma complicação bem conhecida de diversas condições, incluindo agressões diretas aos pulmões e distúrbios sistêmicos (Tabela 15-2). Em muitos casos, uma combinação de condições predisponentes é a responsável (p. ex., choque, oxigenoterapia e sepse). Uma disfunção de outros órgãos além dos pulmões também pode estar presente em casos severos.

Tabela 15-2

Condições Associadas ao Desenvolvimento da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

Infecção
Sepse*
Infecções pulmonares difusas*
Pneumonia viral, por *Mycoplasma* e por *Pneumocystis*; tuberculose miliar
Aspiração gástrica*
Lesão/Físico
Trauma mecânico, incluindo lesões na cabeça*
Contusões pulmonares
Afogamento não fatal
Fraturas com embolia gordurosa
Queimaduras
Radiação ionizante
Inalação de Irritantes
Toxicidade do oxigênio
Tabagismo
Gases e substâncias químicas irritantes
Lesões Químicas
Overdose de heroína ou metadona
Ácido acetilsalicílico
Overdose de barbituratos
Paraquat

Condições Hematológicas
Lesão do pulmão associada a transfusão (TRALI)
Coagulação intravascular disseminada
Pancreatite
Uremia
Revascularização Cardiopulmonar
Reações de Hipersensibilidade
Solventes orgânicos
Fármacos

*Mais de 50% dos casos de síndrome da angústia respiratória aguda estão associados com essas quatro condições.

Patogenia

A LPA/SARA é iniciada com a lesão de pneumócitos e do endotélio pulmonar, resultando em um círculo vicioso de aumento de inflamação e danos pulmonares (Fig. 15-3).

FIGURA 15-3 O alvéolo normal (*lado esquerdo*) comparado com o alvéolo lesado na fase inicial da lesão aguda do pulmão e síndrome da angústia respiratória aguda. (Modificada com a permissão de Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest 122:2731, 2012.) *IL-1*, Interleucina-1; *MIF*, fator de inibição da migração; *PAF*, fator de ativação plaquetária; *TNF*, fator de necrose tumoral.

• A *ativação endotelial* é um importante evento inicial. Em algumas casos, a ativação endotelial é secundária à

lesão de pneumócitos, a qual é percebida pelos macrófagos alveolares residentes. Em resposta, essas sentinelas imunes secretam mediadores, como o TNF, que age nos endotélios circunvizinhos. De maneira alternativa, os mediadores inflamatórios circulantes podem ativar o endotélio pulmonar diretamente no contexto de injúria tissular grave ou sepse. Alguns desses mediadores lesionam as células endoteliais, enquanto outros (notavelmente as citocinas) ativam as células endoteliais para que expressem níveis aumentados de moléculas de adesão celular, proteínas coagulantes e quimiocinas.

- *Adesão e extravasamento de neutrófilos*. Os neutrófilos aderem ao endotélio ativado e migram para o interstício e para o alvéolo, onde eles degranulam e liberam mediadores inflamatórios, incluindo proteases, formas reativas de oxigênio e citocinas. O fator inibidor da migração de macrófagos (MIF, do inglês, *macrophage migration inhibitory factor*) liberado dentro do ambiente local também ajuda a manter a resposta pró-inflamatória em andamento. O resultado é um aumento no recrutamento e adesão de leucócitos, causando mais lesão endotelial e trombose local. Esse ciclo de inflamação e dano endotelial está no centro da LPA/SARA.
- *Acúmulo de fluido intra-alveolar e formação de membranas hialinas*. A ativação e a injúria endotelial fazem os capilares pulmonares vazarem, permitindo a formação do fluido do edema intra-alveolar e intersticial. Os danos e necrose dos pneumócitos alveolares tipo II acarretam anormalidades no surfactante, além de comprometerem a troca gasosa alveolar. Em última análise, o fluido de edema espessado e rico em proteínas e os debris das células alveolares mortas organizam-se nas membranas hialinas, uma característica típica da LPA/SARA.
- A *resolução da lesão* é impedida na LPA/SARA devido a necrose epitelial e danos inflamatórios que comprometem a habilidade de as células remanescentes ajudarem na reabsorção do edema. Contudo, finalmente, se o estímulo inflamatório diminui, os debris intra-alveolares são removidos pelos macrófagos, que liberam citocinas fibrogênicas, como o fator transformante do crescimento-β (TGF-β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Esses fatores estimulam o crescimento de fibroblastos e a deposição de colágeno, levando à fibrose das paredes alveolares. As células-tronco bronquiolares proliferam para substituir os pneumócitos. A restauração endotelial ocorre através da proliferação do endotélio capilar não lesado.

Estudos epidemiológicos mostraram que a LPA/SARA é mais comum e está associada com um pior prognóstico em alcoólatras e fumantes crônicos. Estudos genéticos identificaram vários genes que aumentam o risco de SARA, incluindo variantes associadas à inflamação e coagulação.

Morfologia

No estado agudo, os pulmões são pesados, firmes, vermelhos e encharcados. Exibem congestão, edema intersticial e intra-alveolar, inflamação, depósito de fibrina e **dano alveolar difuso**. As paredes do alvéolo tornam-se revestidas por **membranas hialinas** de aspecto céreo (Fig. 15-4), que são morfologicamente semelhantes às observadas na doença da membrana hialina em recém-nascidos (Cap. 10). As membranas hialinas alveolares consistem em um líquido de edema rico em fibrina, misturado com resíduos citoplasmáticos e lipídicos de células epiteliais necróticas. No estágio de organização, os pneumócitos tipo II proliferam e forma-se tecido de granulação nas paredes e espaços alveolares. Na maioria dos casos, o tecido de granulação desaparece, deixando um prejuízo funcional mínimo. Contudo, às vezes, ocorre o espessamento fibrótico (formação de cicatriz) dos septos alveolares. Os casos fatais frequentemente apresentam uma broncopneumonia superimposta.

FIGURA 15-4 Dano alveolar difuso (síndrome da angústia respiratória aguda). Alguns alvéolos estão em colapso, enquanto outros estão distendidos. Muitos estão revestidos por membranas hialinas (*setas*).

Curso Clínico

Os indivíduos que desenvolvem LPA geralmente estão hospitalizados por uma das condições predisponentes listadas anteriormente. *Dispneia e taquipneia* profundas anunciam a LPA, seguidas por *cianose e hipoxemia crescentes, insuficiência respiratória* e o aparecimento de *infiltrados bilaterais difusos* ao exame radiográfico. A hipoxemia pode ser refratária à terapia com oxigênio, em razão de desequilíbrio da relação ventilação-perfusão (ver adiante), e uma acidose respiratória pode se desenvolver. No início, os pulmões ficam rígidos pela perda do surfactante funcional.

As anormalidades funcionais na LPA não são distribuídas pelos pulmões de um modo uniforme. Os pulmões têm áreas que são infiltradas, consolidadas ou colapsadas (e, consequentemente, pouco aeradas e pouco complacentes) e regiões que apresentam níveis quase normais de complacência e ventilação. As regiões pouco aeradas continuam a ser perfundidas, produzindo um *desequilíbrio da relação ventilação-perfusão* e hipoxemia.

Não há tratamentos específicos comprovados, contudo, em virtude dos avanços na terapia para sepse, ventilação mecânica e cuidados de suporte, a taxa de mortalidade entre os 200.000 casos de LPA/SARA observados anualmente nos Estados Unidos diminuiu de 60% para aproximadamente 40%, com a maioria das mortes atribuível à sepse ou à falência de múltiplos órgãos e, em alguns casos, à lesão pulmonar direta. Muitos sobreviventes recuperam a função pulmonar, mas muitos têm prejuízos persistentes nas funções físicas e cognitivas. Em uma minoria de pacientes, a destruição tecidual difusa e o exsudato resultam na formação de cicatrizes, fibrose intersticial e doença pulmonar crônica.

Conceitos-chave

Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

- A SARA é uma síndrome clínica de insuficiência respiratória progressiva, causada pelo dano alveolar difuso no curso da sepse, trauma grave ou infecção pulmonar difusa.

- Os danos às células epiteliais alveolares e endoteliais, com inflamação, são os eventos desencadeantes principais e a base do dano pulmonar.
- O quadro histológico característico é o de membranas hialinas revestindo as paredes alveolares. Edema, neutrófilos dispersos e macrófagos, além de necrose epitelial, também estão presentes.

Pneumonia Intersticial Aguda

A pneumonia intersticial aguda é um termo usado para descrever a LPA difusa de etiologia desconhecida, associada com um quadro clínico rapidamente progressivo. Às vezes, é mencionada como LPA-DAD idiopático. É uma doença pouco comum que ocorre na idade média de 59 anos, sem predileção por sexo. Os pacientes se apresentam com insuficiência respiratória aguda, geralmente após uma doença de menos de 3 semanas de duração que lembra uma infecção do trato respiratório superior. As características radiográficas e patológicas são idênticas às do estágio de organização da LPA. A taxa de mortalidade varia de 33% a 74%, com mais mortes ocorrendo dentro de 1 a 2 meses. As recorrências e doenças intersticiais crônicas podem ocorrer em sobreviventes.

Doenças Pulmonares Obstrutivas e Restritivas

As doenças pulmonares obstrutivas (ou doenças das vias aéreas) são caracterizadas por um aumento na resistência do fluxo de ar devido à obstrução parcial ou completa em qualquer nível desde a traqueia e brônquios maiores aos bronquíolos terminais e respiratórios. Elas diferem das doenças restritivas, que são caracterizadas pela redução da expansão do parênquima do pulmão e diminuição da capacidade total do pulmão. A distinção entre essas doenças pulmonares não infecciosas, difusas e crônicas baseia-se primeiramente nos testes de função pulmonar. Em indivíduos com distúrbios obstrutivos difusos, os testes de função pulmonar exibem menores taxas de fluxo aéreo máximo durante a expiração forçada, geralmente expressa como volume expiratório forçado no 1º. segundo (FEV_1) contra a capacidade vital forçada (FVC, do inglês, *forced ventilatory capacity*). Uma relação FEV_1/FVC menor que 0,7 geralmente indica obstrução das vias aéreas. A obstrução do fluxo aéreo expiratório pode ser causada por uma variedade de condições (Tabela 15-3) que são distinguidas idealmente por suas alterações patológicas peculiares e diferentes mecanismos de obstrução do fluxo aéreo. Como discutido posteriormente, contudo, distinções tão nítidas nem sempre são possíveis. Em contraste, as doenças restritivas estão associadas a quedas proporcionais na capacidade pulmonar total e no FEV_1, levando a uma taxa FEV_1/FVC normal. Os defeitos restritivos ocorrem em dois amplos tipos de condições: (1) *disfunções da parede torácica* (p. ex., obesidade severa, doenças pleurais, cifoescoliose e doenças neuromusculares, como poliomielite) e (2) *doenças infiltrativas e intersticiais crônicas*, como pneumoconiose e fibrose intersticial.

Tabela 15-3

Disfunções Associadas a Obstrução das Vias Aéreas: Espectro da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Termo Clínico	Local Anatômico	Principais Alterações Patológicas	Etiologia	Sinais/Sintomas
Bronquite	Brônquios	Hiperplasia e hipersecreção de glândulas mucosas	Tabagismo, poluentes do ar	Tosse, produção de escarro
Bronquiectasia	Brônquios	Dilatação e cicatrizes das vias aéreas	Persistência das infecções graves	Tosse, escarro purulento, febre
Asma	Brônquios	Hiperplasia do músculo liso, excesso de muco, inflamação	Causas imunológicas ou indefinidas	Episódios de sibilos, tosse, dispneia
Enfisema	Ácino	Aumento do espaço aéreo, destruição das paredes	Fumaça do tabaco	Dispneia
Doença das pequenas vias aéreas, bronquiolite *	Bronquíolos	Cicatriz inflamatória/obliteração	Fumaça do tabaco, poluentes do ar, diversos	Tosse, dispneia

*Pode ser observada em qualquer forma de doença pulmonar obstrutiva ou como um achado isolado.

Doenças Pulmonares Obstrutivas

Doenças pulmonares obstrutivas comuns incluem o enfisema, a bronquite crônica, a asma e a bronquiectasia, cada qual com suas características patológicas e clínicas distintas (Tabela 15-3). O enfisema e a bronquite crônica geralmente são considerados em conjunto clinicamente e referidos como *doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC), já que a maioria dos pacientes tem características de ambas, quase com certeza porque eles compartilham um desencadeador principal: o tabagismo. Além disso, uma doença das pequenas vias aéreas, variante da bronquiolite crônica, é atualmente conhecida como agravante da obstrução tanto na bronquite crônica quanto no enfisema. Enquanto a asma se diferencia da bronquite crônica e do enfisema pela presença de broncospasmo reversível, alguns pacientes com asma típica também desenvolvem um componente irreversível (Fig. 15-5). Inversamente, alguns pacientes com DPOC típica apresentam um componente reversível. É comum rotular esses pacientes na prática clínica como portadores de DPOC/asma.

FIGURA 15-5 Representação esquemática da sobreposição entre as doenças pulmonares obstrutivas crônicas.

A DPOC constitui um problema de saúde pública importante. É a quarta causa principal da morbidade e mortalidade nos Estados Unidos e estima-se que atingirá o quinto lugar em 2020 no ônus mundial de doenças. Há uma clara associação entre o tabagismo pesado e o enfisema, e as mulheres e afro-americanos são mais suscetíveis que outros grupos. Aproximadamente 35%-50% de fumantes pesados desenvolvem DPOC; de maneira inversa, 80% da DPOC se desenvolve por causa do tabagismo. Outros fatores de risco incluem poluentes ocupacionais e ambientais, hiper-responsividade das vias aéreas e polimorfismos genéticos.

Reconhecer que existe sobreposição entre as várias formas de DPOC ainda é útil para discutir cada uma delas individualmente, no sentido de ressaltar as bases fisiopatológicas das diferentes causas de obstrução das vias aéreas.

Enfisema

O enfisema é caracterizado pela dilatação irreversível dos espaços aéreos distalmente ao bronquíolo terminal, acompanhada por destruição de suas paredes sem fibrose evidente. A fibrose nas pequenas vias

aéreas (diferentemente da bronquite crônica) se mostrou presente recentemente em pacientes com enfisema; é um contribuinte significativo na obstrução das vias aéreas. O enfisema é classificado de acordo com sua distribuição anatômica no lóbulo. Você deve lembrar que o lóbulo é um agrupamento de ácinos, as unidades respiratórias terminais. Com base nos segmentos das unidades respiratórias envolvidas, o enfisema é classificado em quatro tipos principais: (1) *centroacinar*, (2) *pan-acinar*, (3) *parasseptal* e (4) *irregular*. Destes, apenas os dois primeiros causam uma obstrução clinicamente significativa do fluxo aéreo (Fig. 15-6). O enfisema centroacinar é a forma mais comum, constituindo mais de 95% dos casos clinicamente significativos.

FIGURA 15-6 Padrões clinicamente significativos do enfisema. **A**, Estrutura do ácino normal. **B**, Enfisema centroacinar com dilatação que afeta inicialmente os bronquíolos respiratórios. **C**, Enfisema pan-acinar com distensão inicial do alvéolo e ducto alveolar.

- ***Enfisema centroacinar (centrolobular)***. Neste tipo de enfisema, as partes centrais ou proximais dos ácinos, formadas por bronquíolos respiratórios, são afetadas, enquanto os alvéolos distais são poupados (Figs. 15-6*B* e 15-7*A*). Consequentemente, existem espaços aéreos enfisematosos e normais no mesmo ácino e lóbulo. As lesões são mais comuns e geralmente mais severas nos lobos superiores, particularmente nos segmentos apicais. A inflamação ao redor dos brônquios e bronquíolos é comum. No enfisema centroacinar severo, o ácino distal também pode estar envolvido, dificultando a diferenciação do enfisema pan-acinar. O enfisema centroacinar ocorre predominantemente em fumantes inveterados, muitas vezes em associação com bronquite crônica (DPOC).

FIGURA 15-7 **A**, Enfisema centroacinar. As áreas centrais mostram danos enfisematosos marcados (E), cercados por espaços alveolares relativamente poupados. **B**, Enfisema pan-acinar envolvendo todo o lóbulo pulmonar.

- ***Enfisema pan-acinar (panlobular)***. Neste tipo, os ácinos estão uniformemente aumentados desde o nível do bronquíolo respiratório até os alvéolos em fundo cego terminais (Figs. 15-6*C* e 15-7*B*). O prefixo "pan" refere-se ao ácino por completo, não a todo o pulmão. Em contraste com o enfisema centroacinar, o enfisema pan-acinar tende a ocorrer mais frequentemente nas zonas mais baixas e nas margens anteriores dos pulmões e geralmente é mais severo nas bases. Esse tipo de enfisema está associado à *deficiência* de α_1*-antitripsina* (Cap. 17).
- ***Enfisema acinar distal (parasseptal)***. Neste tipo, a porção proximal do ácino está normal e a parte distal é predominantemente envolvida. O enfisema é mais notável em áreas adjacentes à pleura, ao longo dos septos de tecido conjuntivo lobular e nas margens dos lóbulos. Ocorre em locais adjacentes às áreas de fibrose, cicatrização ou atelectasia e geralmente é mais severo na metade superior dos pulmões. Os achados característicos consistem em múltiplos espaços aéreos aumentados e contínuos, de menos de 0,5 cm a mais de 2,0 cm de diâmetro, às vezes formando estruturas císticas. Esse tipo de enfisema provavelmente é a base de muitos casos de pneumotórax espontâneo em adultos jovens.
- ***Aumento do espaço aéreo com fibrose (enfisema irregular)***. O enfisema irregular, que recebe esse nome porque o ácino é envolvido irregularmente, está quase invariavelmente associado a uma cicatrização. Na maioria das instâncias ele ocorre em focos pequenos e é clinicamente insignificante.

Patogenia

A inalação da fumaça do cigarro e de outras partículas nocivas causa dano e inflamação nos pulmões, resultando em destruição parenquimatosa (enfisema) e doença das vias aéreas (bronquiolite e bronquite crônica). Os fatores que influenciam o desenvolvimento do enfisema incluem (Fig. 15-8):

Tabagismo ou ar poluente
+
Predisposição genética

Deficiência
de α1-antitripsina
congênita

Estresse oxidativo, aumento da apoptose e senescência

Células inflamatórias, libertação de mediadores inflamatórios

Desequilíbrio de protease/antiprotease

Destruição da parede alveolar

FIGURA 15-8 Patogenia do enfisema. Consulte o texto para mais detalhes.

- *Mediadores inflamatórios e leucócitos*. Foi demonstrado que uma ampla variedade de mediadores tem seus níveis aumentados nas partes afetadas (incluindo os leucotrienos B_4, IL-8, TNF e outros). Esses mediadores são liberados pelas células epiteliais residentes e macrófagos, e atraem as células inflamatórias da circulação (fatores quimiotáticos), amplificam o processo inflamatório (citocinas pró-inflamatórias) e induzem mudanças estruturais (fatores de crescimento).
- *Desequilíbrio de protease-antiprotease*. Várias proteases são secretadas pelas células inflamatórias e epiteliais, destruindo os componentes do tecido conjuntivo. Em pacientes que desenvolvem o enfisema, há uma deficiência relativa de antiproteases protetoras, o que em algumas instâncias tem uma base genética (ver adiante).
- *Estresse oxidativo*. Substâncias na fumaça do tabaco, danos alveolares e células inflamatórias produzem oxidantes, que podem gerar mais danos e inflamações aos tecidos. O papel dos oxidantes é reforçado por modelos em ratos nos quais o gene *NRF2* é inativado. O *NRF2* decodifica um fator de transcrição que serve como um sensor para oxidantes em células epiteliais alveolares e muitos outros tipos de células. Os oxidantes intracelulares ativam o *NRF2*, que estimula a expressão de vários genes que protegem as células de danos oxidativos. Ratos sem o *NRF2* são significativamente mais sensíveis à fumaça do tabaco que os ratos normais, e as variantes genéticas no *NRF2*, nos reguladores do *NRF2* e nos genes-alvo do *NRF2*, estão associadas com doenças pulmonares relacionadas com tabagismo em humanos.
- *Infecção*. Embora a infecção pareça desempenhar um papel no início da destruição tecidual, as infecções virais e/ou bacterianas podem exacerbar a inflamação associada e a bronquite crônica.

A ideia que as proteases são importantes baseia-se, em parte, na observação de que pacientes com deficiência genética da antiprotease α_1-antitripsina apresentam uma tendência notavelmente maior a desenvolver enfisema pulmonar, que é agravada pelo tabagismo. Aproximadamente 1% dos pacientes com enfisema tem esse defeito. A α_1-antitripsina, normalmente presente no plasma, fluidos teciduais e macrófagos, é um dos principais inibidores das proteases (especialmente a elastase) secretadas pelos neutrófilos durante a inflamação. A α_1-antitripsina é decodificada pelo *locus* dos inibidores da proteinase *(Pi)* no cromossomo 14. O *locus* do *Pi* é polimórfico e aproximadamente 0,012% da população dos EUA é homozigota para o alelo *Z*, um genótipo que é associado a uma diminuição acentuada dos níveis séricos de α_1-antitripsina. Mais de 80% desses indivíduos desenvolvem enfisema pan-acinar sintomático, que ocorre em uma idade mais precoce e tem maior gravidade se o indivíduo for fumante. Supõe-se que qualquer lesão (p. ex., as induzidas pelo tabagismo) que aumente a ativação e influxo de neutrófilos nos pulmões e leve à liberação local das proteases, na ausência de atividade de α_1-antitripsina, resulte na digestão excessiva de tecido elástico e enfisema.

Muitas outras variantes genéticas foram relacionadas ao risco de enfisema. Entre essas estão variantes

associadas com o receptor nicotínico da acetilcolina, que, hipoteticamente, influencia na dependência ao tabaco e no comportamento dos fumantes. Não é surpresa que essas mesmas variantes também estejam associadas ao risco de câncer no pulmão, enfatizando a importância do tabagismo em ambas as doenças.

Vários fatores contribuem para a obstrução das vias aéreas no enfisema. As pequenas vias aéreas são normalmente mantidas abertas pela força elástica do parênquima pulmonar, e a perda do tecido elástico nas paredes dos alvéolos que circundam os bronquíolos respiratórios reduz a sua tração radial e, consequentemente, causa o colapso desses bronquíolos durante a expiração. Isso provoca uma obstrução funcional do fluxo aéreo, mesmo na ausência de uma obstrução mecânica. Além disso, mesmo fumantes jovens têm inflamação das pequenas vias aéreas geralmente associada com as seguintes mudanças:

- Hiperplasia de células caliciformes, com rolhas de muco obstruindo a luz.
- Infiltrados inflamatórios nas paredes brônquicas constituídos por neutrófilos, macrófagos, linfócitos B (às vezes formando folículos) e linfócitos T.
- Espessamento da parede bronquiolar devido à hipertrofia de músculo liso e fibrose peribrônquica.

Em conjunto, essas alterações levam ao estreitamento da luz bronquiolar e contribuem para a obstrução das vias aéreas.

Morfologia

O enfisema avançado produz pulmões volumosos, muitas vezes sobrepostos ao coração e ocultando-o, quando a parede torácica anterior é removida. Em geral, os dois terços superiores dos pulmões são afetados com maior severidade. Grandes vesículas ou bolhas apicais são mais características do enfisema irregular secundário à cicatrização e do enfisema acinar distal. Grandes alvéolos podem ser vistos facilmente na superfície de corte do pulmão fixado (Fig. 15-7).

Microscopicamente, os alvéolos anormalmente grandes são separados por septos delgados, com fibrose centroacinar apenas focal. Ocorre uma perda da fixação dos alvéolos à parede externa das pequenas vias aéreas. Os poros de Kohn são tão grandes que os septos parecem estar flutuando ou sofrem protrusão cegamente para os espaços alveolares com uma extremidade em forma de baqueta. A vasoconstrição prolongada leva a alterações da hipertensão arterial pulmonar. Conforme as paredes alveolares são destruídas, ocorre uma redução da área do leito capilar. Na doença avançada, existem espaços aéreos anormais ainda maiores e possivelmente vesículas ou bolhas, que muitas vezes deformam e comprimem os bronquíolos respiratórios e a vasculatura do pulmão. As alterações inflamatórias nas pequenas vias aéreas foram descritas anteriormente.

Curso Clínico

Os sintomas não aparecem até que pelo menos um terço do parênquima pulmonar funcional esteja lesado. A *dispneia* geralmente aparece primeiro, começando insidiosamente e progredindo gradualmente. Em alguns pacientes, tosse ou sibilo constitui a queixa principal, facilmente confundida com asma. A tosse e a expectoração são extremamente variáveis e dependem da extensão da bronquite associada. *Perda de peso* é comum e pode ser severa a ponto de sugerir um câncer oculto. Classicamente, o paciente com enfisema grave apresenta tórax em barril e dispneia, com um prolongamento óbvio da expiração, senta-se inclinado para frente em uma posição encurvada e respira por lábios franzidos. *o fluxo aéreo expiratório debilitado*, mais bem avaliado por espirometria, é a chave para o diagnóstico.

Em indivíduos com enfisema severo, a tosse geralmente é discreta, a hiperdistensão é severa, a capacidade de difusão é baixa e os valores de gases sanguíneos estão relativamente normais em repouso. Esses pacientes podem hiperventilar e permanecer bem oxigenados e, por isso, são chamados de um modo um tanto infame de *sopradores rosados* (Tabela 15-4). O desenvolvimento de *cor pulmonale* e, finalmente, de insuficiência cardíaca congestiva relacionada à hipertensão pulmonar secundária está associado a um prognóstico desfavorável. A morte na maioria dos pacientes com enfisema é decorrente de (1) doença arterial coronariana, (2) insuficiência respiratória, (3) insuficiência cardíaca direita e (4) colapso maciço dos pulmões secundário a pneumotórax. As opções de tratamento incluem o abandono do tabagismo, oxigenoterapia, broncodilatadores de longa duração com corticosteroides inalatórios, fisioterapia, bulectomia e, em pacientes selecionados, cirurgia de redução do volume dos pulmões e transplante pulmonar. A terapia de substituição de α_1-antitripsina está sendo avaliada.

Tabela 15-4

Enfisema e Bronquite Crônica

	Bronquite Predominante	Enfisema Predominante
Idade (anos)	40-45	50-75
Dispneia	Leve; tardia	Severa; inicial
Tosse	Inicial; escarro abundante	Tardia; escarro escasso
Infecções	Comuns	Ocasionais
Insuficiência respiratória	Repetida	Terminal
Cor pulmonale	Comum	Raro; terminal
Resistência das vias aéreas	Aumentada	Normal ou levemente aumentada
Recuo elástico	Normal	Baixo
Radiografia torácica	Vasos proeminentes; coração grande	Hiperinsuflação; coração pequeno
Aparência	Cianótico pletórico	Soprador rosado

Conceitos-chave

Enfisema

■ O enfisema é uma doença obstrutiva crônica das vias aéreas, caracterizada pelo aumento permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais. É um componente da DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) junto com a bronquite crônica.

■ Os subtipos incluem o centroacinar (mais comum, relacionado ao tabagismo), pan-acinar (visto na deficiência de α_1-antitripsina), acinar distal e irregular.

■ O tabagismo e a inalação de poluentes causam um acúmulo constante de células inflamatórias, que liberam elastases e oxidantes, as quais destroem as paredes alveolares.

■ A maioria dos pacientes com enfisema também tem algum grau de bronquite crônica — o que é esperado, já que o tabagismo é um fator de risco para ambos.

Outras Formas de Enfisema

O termo enfisema é aplicado às condições a seguir pela sua associação com hiperinsuflação pulmonar ou alteração enfisematosa focal.

- ***Hiperinsuflação compensatória***. Esse termo é usado às vezes para designar a dilatação dos alvéolos em resposta à perda de parênquima pulmonar em outra região. Esse quadro é mais bem exemplificado pela hiperexpansão do parênquima pulmonar residual que acontece após a remoção cirúrgica de um pulmão ou lobo doente.
- ***Hiperinsuflação obstrutiva***. Nessa condição, o pulmão se expande porque o ar está aprisionado em seu interior. Uma causa comum é a obstrução subtotal das vias aéreas por um tumor ou um corpo estranho. Outro exemplo é a *hiperinsuflação lobar congênita* em lactentes, provavelmente resultante de hipoplasia da cartilagem brônquica e algumas vezes associada a outras anormalidades congênitas cardíacas e pulmonares. A hiperinsuflação em lesões obstrutivas ocorre tanto (1) pelo fato de agentes obstrutivos agirem como válvulas unidirecionais, permitindo a entrada do ar na inspiração e evitando a sua saída na expiração, quanto (2) pelos *colaterais* que trazem o ar anterior ao ponto da obstrução. Esses colaterais consistem nos *poros de Kohn* e outras conexões bronquioloalveolares acessórias diretas (os *canais de Lambert*). A hiperinsuflação obstrutiva pode representar uma emergência médica, porque a porção afetada se distende o suficiente para comprimir o pulmão remanescente.
- ***Enfisema bolhoso***. Esse é um termo descritivo para grandes vesículas ou bolhas subpleurais (espaços com mais de 1 cm de diâmetro no estado distendido) que podem ocorrer em qualquer forma de enfisema (Fig. 15-9). Essas acentuações localizadas do enfisema ocorrem próximas ao ápice, algumas vezes próximas a uma cicatriz antiga de tuberculose. Ocasionalmente, a ruptura das bolhas pode originar um pneumotórax.

FIGURA 15-9 Enfisema bolhoso. Note as grandes bolhas subpleurais (*lado esquerdo superior*).

- ***Enfisema intersticial***. A entrada de ar no estroma de tecido conjuntivo do pulmão, mediastino ou tecido subcutâneo produz o *enfisema intersticial*. Na maioria dos casos, as lacerações alveolares do enfisema pulmonar fornecem uma via para a entrada do ar no estroma do pulmão, mas, raramente, uma ferida no tórax que permita a entrada do ar ou fraturas de costela que perfurem a substância pulmonar podem estar por trás desse distúrbio. As lacerações alveolares geralmente são causadas pelo aumento súbito da pressão dentro dos sacos alveolares, como ocorre quando há uma combinação de tosse e obstrução bronquiolar. Crianças prematuras em ventilação com pressão positiva e adultos que estão sendo ventilados artificialmente apresentam maior risco.

Bronquite Crônica

A bronquite crônica é definida clinicamente como tosse persistente produtiva por, no mínimo, 3 meses em pelo menos 2 anos consecutivos, na ausência de qualquer outra causa identificável. Comum em fumantes e habitantes de grandes cidades muito poluídas, a bronquite crônica está em um dos extremos no espectro da DPOC, com o enfisema no outro extremo. A maioria dos pacientes se encaixa entre as duas condições, apresentando características de ambas. Quando a bronquite persiste por anos, ela pode acelerar o declínio da função pulmonar, provocar *cor pulmonale* e insuficiência cardíaca ou causar metaplasia atípica e displasia do epitélio respiratório, proporcionando um terreno fértil para transformação cancerosa.

Patogenia

O fator primário ou inicial na gênese da bronquite crônica é a exposição a substâncias nocivas ou irritativas inaladas, como fumaça de tabaco (90% dos pacientes são fumantes) e poeira de grãos, algodão e sílica.

- *Hipersecreção de muco*. A mais precoce das características da bronquite crônica é a hipersecreção de muco nas grandes vias aéreas, associada à hipertrofia das glândulas submucosas na traqueia e nos brônquios. A base da hipersecreção de muco não é completamente compreendida, mas parece envolver mediadores inflamatórios, tais como histamina e IL-13. Com o tempo, ocorre também aumento importante das células caliciformes nas pequenas vias aéreas — brônquios pequenos e bronquíolos — levando à produção excessiva de muco que

contribui para a obstrução das vias aéreas. Acredita-se que tanto a hipertrofia das glândulas submucosas quanto o aumento de células caliciformes constituam reações protetoras contra a fumaça do tabaco ou outros poluentes (p. ex., dióxido de enxofre e dióxido de nitrogênio).

- *Inflamação*. As substâncias inaladas que levam à bronquite crônica causam danos celulares, provocando respostas inflamatórias agudas e crônicas envolvendo neutrófilos, linfócitos e macrófagos. A inflamação de longa duração é acompanhada de fibrose envolvendo as vias aéreas pequenas (pequenos brônquios e bronquíolos, menores que 2 a 3 mm de diâmetro) e também pode acarretar a obstrução crônica das vias aéreas. Essa característica é similar à descrita anteriormente no enfisema e é um denominador comum na DPOC.
- *Infecção*. A infecção não é responsável pelo início da bronquite crônica, mas provavelmente é importante para sua manutenção e pode ser crítica na produção de exacerbações agudas.

Deve-se reconhecer que o tabagismo predispõe à bronquite de várias formas. Ele não só danifica as células de revestimento das vias aéreas superiores, levando à inflamação crônica, como também interfere na ação ciliar do epitélio respiratório, evitando a eliminação do muco e aumentando o risco de infecção.

Morfologia

Macroscopicamente, há hiperemia, tumefação e edema das membranas mucosas, frequentemente acompanhadas pelo excesso de secreções mucinosas ou mucopurulentas. Às vezes, cilindros grosseiros de secreções e pus preenchem os brônquios e os bronquíolos. Os aspectos característicos consistem em inflamação crônica leve das vias aéreas (predominantemente linfócitos) e aumento das glândulas secretoras de muco da traqueia e dos brônquios. Embora o número de células caliciformes aumente discretamente, **a principal alteração está no tamanho das glândulas mucosas (hiperplasia)**. Esse aumento pode ser avaliado pela relação entre a espessura da camada de glândulas mucosas e a espessura da parede entre o epitélio e a cartilagem (**índice de Reid**). O índice de Reid (normalmente 0,4) está aumentado na bronquite crônica, geralmente de modo proporcional à severidade e à duração da doença. O epitélio brônquico pode exibir metaplasia escamosa e displasia. Há um estreitamento acentuado dos bronquíolos causado por tampões de muco, inflamação e fibrose. Nos casos mais severos, pode ocorrer obliteração da luz em virtude da fibrose (**bronquiolite obliterante**).

Aspectos Clínicos

O sintoma cardinal da bronquite crônica é a tosse persistente com produção de escarro esparso. Durante muitos anos, nenhum outro prejuízo funcional respiratório está presente, mas, finalmente, surge dispneia aos esforços. Com a passagem do tempo, e geralmente com a continuação do tabagismo, outros elementos da DPOC podem aparecer, incluindo hipercapnia, hipoxemia e cianose leve *("pletórico azul")*. A diferenciação da bronquite crônica pura da forma associada ao enfisema pode ser feita em casos clássicos (Tabela 15-4), mas, como mencionado, muitos pacientes com DPOC apresentam as duas condições. A bronquite crônica severa de longa duração geralmente leva ao *cor pulmonale* e à insuficiência cardíaca. A morte também pode resultar do prejuízo adicional da função respiratória em decorrência de infecções agudas associadas.

Conceitos-chave

Bronquite Crônica

- A bronquite crônica é definida como tosse produtiva persistente por, ao menos, 3 meses consecutivos em 2 anos consecutivos.
- O tabagismo é o fator de risco mais importante; os poluentes do ar também contribuem.
- As características patológicas principais são a hipersecreção de muco e a inflamação persistente.
- Exames histológicos demonstram a hipertrofia das glândulas secretoras de muco, hiperplasia das células calciformes, inflamação crônica e fibrose das paredes alveolares.

Asma

A asma é uma doença crônica das vias aéreas de condução, geralmente causada por uma reação imunológica, marcada por broncoconstrição episódica devido ao aumento da sensibilidade das vias aéreas a uma variedade de estímulos; inflamação das paredes brônquicas e aumento da secreção mucosa. A doença se manifesta por episódios recorrentes de sibilância, falta de ar, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses sintomas geralmente estão associados a uma broncoconstrição difusa, porém variável, e a uma limitação do fluxo aéreo, que é ao menos parcialmente reversível, seja espontaneamente ou com o tratamento. Alguns dos estímulos que desencadeiam as crises em pacientes teriam pouco ou nenhum efeito em indivíduos com vias aéreas normais. Raramente, um estado de crises não remitentes, chamado de asma severa aguda (conhecido como *estado de mal asmático*), pode ser fatal; em geral, esses pacientes tiveram uma longa história de asma. Entre as crises, os pacientes podem ser virtualmente assintomáticos. Chama a atenção o fato de que houve aumento significativo na incidência da asma no mundo ocidental nos últimos 40 a 50 anos, que pode estar estabilizando agora. Mais recentemente, embora o tratamento para asma tenha melhorado de forma substancial, a prevalência da asma continua aumentando em países de baixa e média renda e em alguns grupos étnicos em que a prevalência era anteriormente baixa.

A asma pode ser classificada em *atópica* (evidência de sensibilização a alérgenos e ativação imune, geralmente em pacientes com rinite alérgica ou eczema) ou *não atópica* (sem evidência de sensibilização a alérgenos). Em qualquer uma delas, os episódios de broncospasmo podem ter diversos desencadeadores, como infecções respiratórias (especialmente infecções virais), exposição a irritantes (p. ex., fumaça, vapores), ar frio, estresse e exercício. Há algumas evidências de que subclassificar a asma conforme seu quadro clínico e a causa biológica de base seja clinicamente útil. Um exemplo é o início precoce da asma alérgica associada com a inflamação do linfócito T auxiliar T_H2, uma caracterísrica observada em aproximadamente metade dos pacientes. Essa forma de asma responde bem a corticosteroides. Contudo, não há consenso atual quanto aos critérios diagnósticos e definições. A asma também pode ser classificada de acordo com os agentes ou eventos que desencadeiam a broncoconstrição. Essas incluem asma sazonal, a induzida por exercício, a induzida por fármacos (p. ex., aspirina) e a ocupacional, e a bronquite asmática em fumantes.

Asma Atópica

Esse é o tipo de asma mais comum, e é um **exemplo clássico de reação hipersensibilidade mediada por lgE (tipo I)**, discutida detalhadamente no Capítulo 6. A doença geralmente começa da infância e é desencadeada por alérgenos ambientais, como poeira, pólen, escamas de baratas ou de outros animais, e alimentos, que mais frequentemente agem em sinergia com outros cofatores ambientais pró-inflamatórios, notavelmente as infecções respiratórias virais. Uma história familiar positiva para asma é comum, e um teste cutâneo com o antígeno agressor nesses pacientes resulta em uma reação papuloeritematosa imediata. A asma atópica também pode ser diagnosticada com base nos níveis totais elevados de lgE sérica ou na evidência de sensibilização ao alérgeno por testes de radioalergossorventes séricos (denominados RAST), que detectam a presença de anticorpos IgE específicos para um alérgeno individual.

Asma Não Atópica

Indivíduos com asma não atópica não apresentam evidências de sensibilização a alérgenos, e os resultados dos testes cutâneos geralmente são negativos. A história familiar positiva para asma é menos comum nesses pacientes. As infecções por vírus (p. ex., rinovírus, vírus parainfluenza e vírus sincicial respiratório) são desencadeadores comuns na asma não atópica. Poluentes inalados do ar, como fumaça, dióxido de enxofre, ozônio e dióxido de nitrogênio, também podem contribuir para a inflamação crônica e a hiper-reatividade das vias em alguns casos. Como mencionado, em algumas instâncias, os ataques podem ser desencadeados por eventos aparentemente inócuos, como exposição ao frio e até mesmo exercícios.

Asma Induzida por Fármacos

Vários agentes farmacológicos provocam asma. A *asma sensível à aspirina* é um tipo incomum, ocorrendo em indivíduos com rinite recorrente e pólipos nasais. Esses indivíduos são intensamente sensíveis a pequenas doses de aspirina, assim como a outros anti-inflamatórios não esteroides, e apresentam não apenas crises asmáticas, mas

também urticária. A aspirina (e outros agentes anti-inflamatórios não esteroides) desencadeia a asma nesses pacientes, inibindo a via da ciclo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidônico, levando a uma rápida queda na prostaglandina E_2. Normalmente, a prostaglandina E_2 inibe as enzimas que geram os mediadores pró-inflamatórios como leucotrienos B_4, C_4, D_4 e E_4, que acredita-se terem um papel central na asma induzida por aspirina.

Asma Ocupacional

Essa forma de asma pode ser desencadeada por vapores (resinas epóxi, plásticos), poeiras orgânicas e químicas (madeira, algodão, platina), gases (tolueno) e outros compostos químicos (formaldeído, produtos de penicilina). São necessárias apenas quantidades mínimas desses compostos químicos para induzir a crise, que geralmente ocorre após exposição repetida. Os mecanismos subjacentes variam conforme o estímulo e incluem reações de tipo I, liberação direta de substâncias broncoconstritoras e respostas de hipersensibilidade de origem desconhecida.

Patogenia

A asma atópica é causada pela resposta de células T_H2 e IgE aos alérgenos ambientais em indivíduos geneticamente pré-dispostos. A inflamação das vias aéreas é central na fisiopatologia da doença e causa disfunção das vias aéreas, parte pela da liberação de mediadores inflamatórios potentes, parte pela remodelagem das paredes das vias aéreas. À medida que a doença se agrava, há secreção local aumentada de fatores de crescimento, induzindo hipertrofia de glândulas mucosas, proliferação de músculo liso, angiogênese, fibrose e proliferação de feixes nervosos. Combinações variáveis desses processos ajudam a explicar os diferentes subtipos de asma, sua resposta ao tratamento e a sua história natural na vida da pessoa.

As contribuições da resposta imune, genética e ambiente são discutidas separadamente a seguir, embora elas estejam intimamente entrelaçadas.

Respostas do T_H2, IgE e Inflamação

Uma anormalidade fundamental na asma é a resposta exagerada do T_H2 aos antígenos ambientais normalmente inofensivos (Fig. 15-10). As células T_H2 secretam citocinas que promovem uma inflamação e estimulam a produção de IgE e outros anticorpos pelas células B. Essas citocinas incluem a IL-4, que estimula a produção de IgE; IL-5, que ativa eosinófilos recrutados localmente; e IL-13, que estimula a secreção de muco pelas glândulas submucosas brônquicas e também promove a produção de IgE por células B. Essas células T e células epiteliais secretam quimiocinas que recrutam mais células T e eosinófilos, exacerbando a reação. Como em outras reações alérgicas (Cap. 6), a IgE se liga aos receptores Fc nos mastócitos submucosos, e a exposição repetida ao alérgeno faz com que os mastócitos liberem o conteúdo dos grânulos e produzam citocinas e outros mediadores, que coletivamente induzem a *reação de fase inicial (hipersensibilidade imediata)* e a *reação de fase tardia*.

FIGURA 15-10 **A** e **B**, Comparação de uma via aérea normal e uma via aérea envolvida por asma. A via aérea asmática é marcada pelo acúmulo de muco na luz brônquica seguida por um aumento no número de células calciformes secretoras de muco na mucosa e na hipertrofia das glândulas submucosas, inflamação crônica intensa devido ao recrutamento de eosinófilos, macrófagos e outras células inflamatórias, espessamento da membrana basal e hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas. **C**, Alérgenos inalados (antígenos) provocam a resposta dominada por T_H2, favorecendo a produção de IgE e o recrutamento de eosinófilos. **D**, Na reexposição ao antígeno (Ag), a reação imediata é desencadeada pelo cruzamento induzido pelo Ag da IgE ligado aos receptores Fc nos mastócitos. Essas células liberam mediadores pré-formados que induzem os broncospasmos diretamente ou através de neurônios, aumentam a permeabilidade vascular, a produção de muco e o recrutamento de leucócitos. **E**, Os leucócitos recrutados neste local de reação (neutrófilos, eosinófilos e basófilos; linfócitos e monócitos) liberam mediadores adicionais que iniciam a fase tardia da asma. Vários fatores liberados dos eosinófilos (p. ex., principal proteína básica, proteína catiônica eosinofílica) também causam danos ao epitélio.

A reação inicial é dominada por broncoconstrição, aumento da produção de muco, graus variáveis de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. A broncoconstrição é desencadeada pelo estímulo direto de

receptores vagais subepiteliais (parassimpáticos) através de reflexos centrais e locais desencadeados por mediadores produzidos por mastócitos e outras células na reação. A reação de fase tardia é dominada pelo recrutamento de leucócitos, notavelmente eosinófilos, neutrófilos e mais células T. Embora as células T_H2 sejam o tipo de célula T dominante envolvido na doença, outras células T que contribuem com a inflamação incluem as células T_H17 (produtoras do IL-17), que recrutam neutrófilos.

Muitos mediadores produzidos por leucócitos e células epiteliais foram implicados na resposta asmática. A longa lista de "suspeitos" na asma aguda pode ser ordenada com base na eficácia clínica da intervenção farmacológica com antagonistas de mediadores específicos.

- Os mediadores cujos papéis no broncospasmo são claramente suportados pela eficácia da intervenção farmacológica são: (1) os *leucotrienos* C_4, D_4 e E_4, que causam broncoconstrição prolongada assim como aumento da permeabilidade vascular e aumento da secreção de muco, e (2) a *acetilcolina*, liberada dos nervos parassimpáticos intrapulmonares, que pode causar a constrição da musculatura lisa das vias aéreas pelo estímulo direto aos receptores muscarínicos.
- Um segundo grupo inclui agentes presentes na "cena do crime", mas cujo papel real na asma alérgica aguda parece ser relativamente menor com base na ausência de eficácia de antagonistas potentes ou inibidores da síntese: (1) a *histamina*, um potente broncoconstritor; (2) a *prostaglandina* D_2, que estimula broncoconstrição e vasodilatação; e (3) o *fator ativador de plaquetas*, que causa a agregação plaquetária e a liberação de serotonina de seus grânulos. Esses mediadores ainda podem mostrar-se importantes em certos tipos de asma crônica ou não alérgica.
- Finalmente, um grande terceiro grupo compreende os "suspeitos" para os quais antagonistas ou inibidores específicos não estão disponíveis ou ainda não foram suficientemente estudados. Muitas terapias-alvo promissoras na asma que têm como foco as vias de transdução do sinal IL-13/IL-4 estão em desenvolvimento, incluindo anticorpos monoclonais anti-IL-13 e antagonistas de receptores IL-4. Outros alvos incluem IL-1, TNF, IL-6, quimiocinas (p. ex., eotaxina, também conhecida como CCL11), neuropeptídios, óxido nítrico, bradicinina e endotelinas.

Portanto, está claro que múltiplos mediadores contribuem para a resposta asmática aguda. Além disso, a composição dessa "sopa de mediadores" pode variar entre indivíduos ou entre diferentes tipos de asma. O reconhecimento da importância das células inflamatórias e seus mediadores na asma levou a uma maior ênfase sobre os medicamentos anti-inflamatórios, tais como os corticosteroides, no seu tratamento.

Suscetibilidade Genética

A suscetibilidade da asma atópica é multigênica e geralmente está associada com o aumento da incidência de outras disfunções alérgicas, como rinite alérgica (febre do feno) e eczema. Os polimorfismos genéticos associados à asma e outras disfunções alérgicas foram descritos no Capítulo 6. Basta dizer aqui que muitos destes influenciam as respostas imunes e a reação inflamatória subsequente. Algumas da associações mais prováveis ou mais interessantes incluem:

- Um *locus* de suscetibilidade à asma está localizado no cromossomo 5q, próximo ao grupo de genes que codificam as citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 e o receptor de IL-4. Entre os genes desse grupo, os polimorfismos no gene *IL13* exibem as associações mais fortes e mais consistentes com a asma ou doenças alérgicas.
- Os alelos particulares do HLA classe II estão associados com a produção de anticorpos IgE contra alguns antígenos, como o pólen de tanaceto (erva-de-santiago).
- O polimorfismo nos genes decodificadores de ADAM33, uma metaloproteinase, pode estar associado ao aumento da proliferação das células musculares lisas dos brônquios e fibroblastos, desse modo contribuindo com a hiper-reatividade brônquica e a fibrose subepitelial.
- Variantes dos genes dos receptores β_2-adrenérgicos estão associados a diferenças da hiper-responsividade das vias aéreas *in vivo* e à resposta *in vitro* a estímulos β-agonistas.
- Variantes do gene dos receptores de IL-4 estão associadas à atopia, IgE sérica total elevada e asma.
- Variantes em muitos membros da família das quitinases dos mamíferos, que são enzimas que quebram as quitinas, um polissacarídeo presente nos principais parasitas humanos e nas paredes celulares dos fungos, foram associadas com a asma. O aumento dos níveis séricos e a expressão pulmonar de YKL-40 (uma

glicoproteína semelhante à quitinase expressa e secretada por uma variedade de células) está correlacionado com a gravidade da doença, remodelagem da via aérea e queda da função pulmonar.

Fatores Ambientais

A asma é uma doença de sociedades industrializadas onde a maioria das pessoas vive nas cidades. Isso provavelmente tem duas explicações principais. Primeiramente, ambientes industrializados contêm muitos poluentes aerotransportados que podem servir como alérgenos para iniciar a resposta T_H2. Depois, a vida na cidade tende a limitar a exposição de crianças muito novas a certos antígenos, em particular antígenos microbianos. A exposição a tais antígenos parece proteger as crianças da asma e da atopia. Esse efeito protetor é ainda mais aparente se a exposição microbiana ocorreu durante a gravidez. A ideia de que a exposição microbiana durante o desenvolvimento inicial reduz a incidência posterior das doenças alérgicas (e algumas doenças autoimunes) foi popularizada como a *hipótese da higiene*. Embora os mecanismos de base desse efeito protetor sejam incertos, eles estimularam ensaios com probióticos e alérgenos putativos administrados em crianças para diminuir seu risco de desenvolver alergias posteriormente.

As infecções em si não são uma causa ou gatilho da asma, mas crianças jovens com sensibilização a alérgenos aéreos, que desenvolvem infecções virais do trato respiratório inferior (rinovírus tipo C, vírus sincicial respiratório), têm de 10 a 30 vezes mais risco de desenvolver asma persistente e/ou severa. Tanto infecções virais como bacterianas (identificadas pelas ferramentas de cultura ou não) estão associadas a exacerbações agudas da doença.

Com o tempo, surtos repetidos de exposição ao alérgeno e reações imunes resultam em alterações estruturais na parede brônquica, referidas como "*remodelagem das vias aéreas*". Essas alterações, descritas mais detalhadamente adiante, incluem hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa brônquica, dano epitelial, aumento da vascularização das vias aéreas, hipertrofia das glândulas mucosas subepiteliais e deposição de colágeno subepitelial.

Morfologia

Em pacientes que morrem por asma severa aguda (estado de mal asmático), os pulmões estão distendidos por hiperinsuflação, com pequenas áreas de atelectasia. O achado macroscópico mais notável é a oclusão de brônquios e bronquíolos por tampões mucosos espessos e pegajosos, que geralmente contêm epitélio descamado. Um achado característico no escarro ou no lavado broncoalveolar são as **espirais de Curschmann**, que podem resultar da extrusão de tampões mucosos dos ductos de glândulas mucosas subepiteliais ou bronquíolos. Também estão presentes muitos eosinófilos e **cristais de Charcot-Leyden**, compostos por uma proteína eosinofílica chamada galectina-10. Outros achados histológicos característicos da asma, chamados coletivamente de "**remodelagem das vias aéreas**" (Figs. 15-10*B* e 15-11), incluem:

FIGURA 15-11 Brônquio de um paciente asmático exibindo hiperplasia das células calciformes *(cabeça da seta verde)*, fibrose da membrana sub-basal *(cabeça da seta preta)*, inflamação eosinofílica *(cabeça da seta amarela)* e hipertrofia muscular *(cabeça da seta azul)*.

- Espessamento das paredes das vias aéreas
- Fibrose abaixo da membrana basal (devido à deposição de colágeno tipos I e III)
- Aumento da vascularização
- Aumento do tamanho das glândulas submucosas e no número de células calciformes das vias aéreas
- Hipertrofia e/ou hiperplasia do músculo da parede brônquica.

Embora a obstrução aguda do fluxo aéreo seja atribuída principalmente a broncoconstrição muscular, edema agudo e obstrução por muco, a remodelagem das vias aéreas, por sua vez, também pode contribuir para a obstrução crônica e irreversível das vias aéreas.

Curso Clínico

Uma crise aguda de asma clássica pode durar até várias horas. Contudo, em alguns pacientes, os sintomas cardinais de opressão torácica, dispneia, sibilos e tosse (com ou sem produção de escarro) estão presentes constantemente em menor intensidade. Na sua forma mais severa, o *estado de mal asmático*, o paroxismo persiste por dias ou mesmo semanas, causando por vezes uma obstrução do fluxo aéreo que é tão extrema que pode levar à cianose intensa ou até mesmo à morte,

O diagnóstico é baseado na demonstração de aumento na obstrução do fluxo aéreo (a partir dos níveis basais), dificuldade na exalação (expiração prolongada, sibilos), eosinofilia no sangue periférico e o achado de eosinófilos, espirais de Curschmann e cristais de Charcot-Leyden no escarro (particularmente em pacientes com asma atópica). Num caso usual, com intervalos de ausência de dificuldade respiratória, a doença é mais desanimadora e incapacitante que letal, e a maioria dos indivíduos com asma pode levar uma vida produtiva. A terapia se baseia na gravidade da doença. Até 50% dos casos de asma em crianças remitem na adolescência, retornando apenas na vida adulta em um número significativo de pacientes. Em outros casos, ocorre um declínio variável na função pulmonar basal.

Conceitos-chave

Asma

- A asma é caracterizada pela broncoconstrição reversível causada pela hiper-responsividade das vias aéreas a vários estímulos.
- A asma atópica é causada pela reação imunológica mediada por T_H2 e IgE a alérgenos ambientais e é caracterizada por uma fase aguda (imediata) e reações de fase tardia. As citocinas do T_H2, como IL-4, IL-5 e IL-13, são mediadores importantes. A IL17 e IL9 também parecem ser importantes em alguns asmáticos.
- Os gatilhos da asma não atópica são menos claros, mas incluem infecções virais e inalação de poluentes aéreos, que podem desencadear a asma atópica.
- Os eosinófilos são as células inflamatórias principais, encontradas em quase todos os subtipos de asma; outras células inflamatórias incluem mastócitos, neutrófilos e linfócitos T.
- Remodelagem das vias aéreas (fibrose abaixo das membranas basais, hipertrofia das glândulas brônquicas e hiperplasia muscular lisa) adiciona um componente irreversível à doença obstrutiva.

Bronquiectasia

A bronquiectasia é uma doença na qual a destruição do músculo liso e do tecido elástico por infecções necrotizantes crônicas leva à dilatação permanente dos brônquios e bronquíolos. Em virtude do melhor controle das infecções pulmonares, a bronquiectasia atualmente é incomum. Ela ainda pode se desenvolver em associação com várias condições, incluindo:

- *Condições congênitas ou hereditárias*, incluindo fibrose cística, sequestro intralobar do pulmão, estados de imunodeficiência e síndromes de discinesia ciliar primária e de Kartagener.
- *Infecções*, incluindo pneumonia necrotizante causada por bactérias, vírus ou fungos; pode ser um episódio único severo ou infecções recorrentes.
- *Obstrução brônquica*, decorrente de tumor, corpos estranhos ou impactação de muco; em todos esses exemplos a bronquiectasia permanece localizada ao segmento pulmonar acometido.
- Outras condições, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença intestinal inflamatória, DPOC e pós-transplante (rejeição pulmonar crônica e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro crônica após transplante de medula óssea).
- De um quarto até a metade dos casos é *idiopático*, sem as associações mencionadas.

Patogenia

Obstrução e infecção são as principais condições associadas à bronquiectasia e é provável que ambas sejam necessárias para o desenvolvimento de lesões completas. Após uma obstrução brônquica, os mecanismos de eliminação normais estão prejudicados, o que resulta no acúmulo de secreções distalmente à obstrução, seguido de inflamação e infecção. Inversamente, infecções severas dos brônquios levam à inflamação, frequentemente com necrose, fibrose e, finalmente, dilatação das vias aéreas.

Ambos os mecanismos são prontamente aparentes na forma grave de bronquiectasia que está associada à fibrose cística (Cap. 10). Na fibrose cística, o defeito primário no transporte iônico produz uma ação mucociliar defeituosa e obstrução das vias aéreas por secreções viscosas. Isso cria um cenário propício às infecções bacterianas crônicas, que causam dano difuso às paredes das vias aéreas. Com a destruição do músculo liso de sustentação e do tecido elástico, os brônquios se dilatam acentuadamente, enquanto os pequenos bronquíolos são progressivamente obliterados pela fibrose (bronquiolite obliterante).

Na *discinesia ciliar primária*, uma síndrome autossômica recessiva com frequência de um em cada 15.000 a 40.000 nascidos vivos, disfunção ciliar devido aos defeitos nas proteínas motoras ciliares (p. ex., mutações envolvendo a dineína) contribui para a retenção de secreções e infecções recorrentes, que, por sua vez, levam à bronquiectasia. A função ciliar é necessária durante o desenvolvimento embrionário para garantir a rotação correta dos órgãos no tórax e abdome; na sua ausência, a localização dos órgãos é randômica. Como resultado, aproximadamente metade dos pacientes com discinesia ciliar primária também desenvolve a *síndrome de*

Kartagener, marcada por *situs inversus* ou anormalidade parcial na lateralidade associada com bronquiectasia e sinusite. A falta de atividade ciliar interfere na eliminação bacteriana, predispõe os seios da face e os brônquios a infecções, e afeta a mobilidade celular durante a embriogênese, resultando no *situs inversus*. Homens com essa condição tendem a ser inférteis, como resultado da alteração da motilidade dos espermatozoides.

A *aspergilose broncopulmonar alérgica* ocorre em pacientes com asma e fibrose cística que desenvolveram períodos de exacerbação e remissão que podem levar à bronquiectasia proximal e doença dos pulmões fibróticos. É uma condição que resulta de uma reação de hipersensibilidade ao fungo *Aspergillus fumigatus*. A sensibilidade ao *Aspergillus* no hospedeiro alérgico acarreta a ativação do linfócito T auxiliar T_H2, que tem um papel fundamental no recrutamento de eosinófilos e outros leucócitos. De maneira característica, há níveis elevados de IgE no soro, anticorpos séricos contra *Aspergillus*, inflamação intensa das vias aéreas com eosinófilos, e a formação de tampões de muco, que atuam primariamente em sua patogenia.

Morfologia

A bronquiectasia geralmente afeta os lobos inferiores bilateralmente, em particular as passagens aéreas verticais, e é mais severa nos brônquios e bronquíolos mais distais. Quando tumores ou a aspiração de corpos estranhos provocam a bronquiectasia, o envolvimento pode ser localizado em um único segmento do pulmão. **As vias aéreas estão dilatadas, ocasionalmente até quatro vezes em relação ao seu tamanho normal**. Caracteristicamente, os brônquios e bronquíolos estão suficientemente dilatados para que possam ser seguidos quase até as superfícies pleurais. Em contraste, no pulmão normal, os bronquíolos não podem ser seguidos com os olhos além de um ponto localizado 2 a 3 cm das superfícies pleurais. Na superfície de corte do pulmão, os brônquios dilatados aparecem como cistos preenchidos com secreções mucopurulentas (Fig. 15-12).

FIGURA 15-12 Bronquiectasia em um paciente com fibrose cística, que sofreu transplante pulmonar. A superfície cortada dos pulmões mostra os brônquios periféricos marcadamente distendidos e preenchido com secreções mucopurulentas.

Os achados histológicos variam com a atividade e a cronicidade da doença. Em casos ativos e plenamente desenvolvidos, ocorre um intenso exsudato inflamatório agudo e crônico no interior das paredes dos brônquios e bronquíolos, associado a uma descamação do epitélio de revestimento e áreas extensas de ulceração. Pode haver pseudoestratificação das células colunares ou metaplasia escamosa do epitélio remanescente. Em alguns casos, a necrose destrói as paredes brônquicas ou bronquiolares e forma um abscesso pulmonar. A fibrose das paredes

brônquicas e bronquiolares e a fibrose peribronquiolar surgem em casos mais crônicos, levando a graus variáveis de obliteração subtotal ou total da luz bronquiolar.

Uma grande variedade de bactérias pode ser encontrada nos casos comuns de bronquiectasia. Elas incluem os estafilococos, estreptococos, pneumococos, organismos entéricos, bactérias anaeróbicas e microaerófilas e (especialmente em crianças) o *Haemophilus influenzae* e a *Pseudomonas aeruginosa*. Na aspergilose broncopulmonar alérgica, algumas hifas fúngicas podem ser vistas com colorações especiais dentro do conteúdo mucoinflamatório dos brônquios segmentais dilatados. Nos estágios tardios, o fungo pode infiltrar a parede brônquica.

Curso Clínico

A bronquiectasia causa tosse severa e persistente; expectoração de escarro de odor fétido e às vezes sanguinolento; dispneia e ortopneia em casos graves; e, ocasionalmente, hemoptise, que pode ser maciça. Os sintomas frequentemente são episódicos e precipitados por infecções do trato respiratório superior ou pela introdução de novos agentes patogênicos. Os paroxismos de tosse são particularmente frequentes quando o paciente se levanta pela manhã, quando as mudanças de posição provocam a drenagem das coleções de pus e secreções para os brônquios. A insuficiência respiratória obstrutiva pode causar dispneia e cianose pronunciadas. Contudo, em virtude do tratamento atual com melhores antibióticos e fisioterapia, o prognóstico melhorou consideravelmente e a expectativa de vida quase dobrou. Portanto, agora, *cor pulmonale*, abscessos cerebrais e amiloidose são complicações menos frequentes da bronquiectasia do que eram no passado.

Doenças Intersticiais Difusas Crônicas (Restritivas)

As disfunções pulmonares restritivas ocorrem em duas condições gerais: (1) *doenças infiltrativas e intersticiais crônicas*, como pneumoconiose e fibrose intersticial de etiologia desconhecida, e (2) *disfunções da parede torácica* (p. ex., doenças neuromusculares como poliomielite, obesidade severa, doenças pleurais e cifoescoliose), que não são discutidas aqui.

As doenças pulmonares intersticiais crônicas são um grupo heterogêneo de desordens caracterizadas predominantemente por inflamação e fibrose do interstício pulmonar. Muitas dessas entidades têm causa e patogenia desconhecidas, e algumas têm tanto um componente intra-alveolar como intersticial. Há uma sobreposição frequente nas características histológicas entre diferentes condições. Esses distúrbios representam aproximadamente 15% das doenças não infecciosas observadas pelos pneumologistas.

Em geral, as alterações funcionais pulmonares e clínicas são as de *doenças pulmonares restritivas*. Os pacientes apresentam dispneia, taquipneia, crepitações no final da inspiração e eventual cianose, sem sibilos ou outras evidências de obstrução das vias aéreas. As anormalidades funcionais clássicas são a redução da capacidade de difusão, volume pulmonar e complacência pulmonar. As radiografias de tórax exibem lesões bilaterais que tomam a forma de pequenos nódulos, linhas irregulares ou *sombras com aspecto de vidro fosco*, todas elas correspondendo a áreas da fibrose intersticial. Finalmente, hipertensão pulmonar secundária e insuficiência cardíaca direita associada ao *cor pulmonale* podem ocorrer. Embora as entidades frequentemente possam ser distinguidas nos estágios iniciais, é difícil diferenciar as formas avançadas porque todas elas resultam em cicatrização e destruição macroscópica do pulmão, com frequência referidas como *pulmão em estágio terminal* ou *pulmão em favo de mel*. As doenças restritivas difusas são classificadas com base na histologia e nos aspectos clínicos (Tabela 15-5).

Tabela 15-5

Principais Categorias da Doença Pulmonar Intersticial Crônica

Fibrose
Pneumonia intersticial usual (fibrose pulmonar idiopática)
Pneumonia intersticial inespecífica
Pneumonia criptogênica em organização
Doenças associadas ao tecido conjuntivo
Pneumoconiose

Reações a fármacos
Pneumonite por radiação
Granulomatose
Sarcoidose
Pneumonite por hipersensibilidade
Eosinofílica
Relacionada com Tabagismo
Pneumonia intersticial descamativa
Doença pulmonar intersticial associada à bronquiolite respiratória
Outras
Histiocitose de células de Langerhans
Proteinose alveolar pulmonar
Pneumonia intersticial linfoide

Doenças Fibrosantes

Fibrose Pulmonar Idiopática

Fibrose pulmonar idiopática (FPI) se refere a uma síndrome clinicopatológica marcada por fibrose intersticial pulmonar progressiva e insuficiência respiratória. Na Europa, o termo *alveolite fibrosante criptogênica* é mais popular. A FPI tem quadros clínico, patológico e radiológico característicos. O padrão histológico da fibrose é chamado de pneumonia intersticial usual (PIU), que geralmente pode ser identificada com base na sua aparência característica em tomografias computadorizadas (TC). O padrão de PIU também pode ser visto em outras doenças, notavelmente nas doenças do tecido conjuntivo, pneumonia de hipersensibilidade crônica e asbestose; estas devem ser diferenciadas da FPI com base em outras características histológicas, laboratoriais e clínicas.

Patogenia

Embora a causa da FPI permaneça desconhecida, parece que a fibrose se desenvolve em indivíduos com predisposição genética, propensos a reparos anormais das lesões de células epiteliais alveolares recorrentes, causadas pela exposição ambiental (Fig. 15-13). Os fatores implicados são:

Fatores ambientais:
Tabagismo
Exposição ocupacional
Outros irritantes, toxinas
Infecção viral

Epitélio em risco:
Idade
Genética:
Mutações da telomerase
Mutações do surfactante
Variante MUC5B

Lesão/ativação epitelial persistente

Resposta imunológica inata e adaptativa

Fatores pró-fibrogênicos

Sinalização intracelular anormal

Proliferação, produção de colágeno

Fibrose

FIGURA 15-13 Mecanismos patogênicos propostos na fibrose pulmonar idiopática. Fatores ambientais que são potencialmente nocivos na interação do epitélio alveolar com fatores genéticos ou relacionados com o envelhecimento que colocam o epitélio em risco, criando uma lesão epitelial persistente. Fatores secretados pelo epitélio lesado/ativado, possivelmente estimulados por fatores liberados de células inatas e adaptativas responsivas aos sinais de “perigo” produzidos pelo epitélio danificado, ativam os fibroblastos intersticiais. Há algumas evidências de que esses fibroblastos ativados exibem anormalidades na sinalização, levando ao aumento de sinalizações através da via PI3K/AKT. O fibroblasto ativado sintetiza e deposita o colágeno, acarretando fibrose intersticial e eventual insuficiência respiratória.

- *Fatores ambientais*. O mais importante entre eles é o tabagismo, que aumenta os riscos de FPI em várias vezes. A incidência da FPI também é aumentada nos indivíduos que estão expostos a fumaças de metais e poeira de madeira, ou que trabalham em certas profissões, incluindo agricultura, cabeleireiros e polimento de pedras. Supõe-se que a exposição a irritantes ambientais ou toxinas em cada um desses contextos cause danos recorrentes às células epiteliais alveolares. O refluxo gástrico também tem sido implicado recentemente.
- *Fatores genéticos*. A grande maioria de indivíduos que fumam ou têm outra exposição ambiental ligada à FPI não desenvolve a doença, indicando que fatores adicionais são necessários para seu desenvolvimento. O principal suspeito são as variantes genéticas herdadas. Um grupo de lesões genéticas de interesse particular é o das mutações germinativas de perda de função nos genes *TERT* e *TERC*, que decodificam os componentes de telomerases. Você se lembra que a telomerase é uma enzima que mantém as extremidades do cromossomo (os telômeros) e, portanto, previne a senescência celular. Até 15% da FPI familiar está associada a defeitos dos

genes de telomerases, e até 25% dos casos esporádicos de FPI estão associados com o encurtamento anormal da telomerase nos linfócitos do sangue periférico; a causa desse encurtamento não é conhecida atualmente, e não se sabe ainda se esses indivíduos também têm diminuição telomérica nas suas células epiteliais alveolares. Outras formas familiares raras da FPI estão associadas com as mutações em genes que decodificam componentes do surfactante; essas mutações criam defeitos de dobramento (pregas) nas proteínas afetadas, levando à ativação da resposta de pneumócitos tipo II a essas proteínas. Isso, por sua vez, parece tornar os pneumócitos mais sensíveis aos insultos ambientais, aumentando a disfunção e lesão celulares consequentes. Finalmente, aproximadamente um terço dos casos da FPI está associado a uma variante genética comum, que aumenta grandemente a secreção de MUC5B, uma mucina que pode deixar as células epiteliais alveolares suscetíveis às lesões ou a eventos contrarreguladores exagerados que levam à fibrose.

- *Idade*. A FPI é uma doença de indivíduos mais velhos, que raramente se desenvolve antes dos 50 anos. Se essa associação se origina do encurtamento telomérico relacionado à idade ou de outras mudanças adquiridas com o envelhecimento, ainda é desconhecido.

É fácil imaginar como alguns fatores citados aqui podem ser combinados, exacerbando os danos e envelhecimento das células epiteliais alveolares, o que parece ser o evento inicial da FPI, mas deve-se admitir que a patogenia da FPI é complexa e pouco compreendida. Por exemplo, não se sabe com precisão como os danos às células epiteliais alveolares se traduzem em fibrose intersticial. Um modelo defende que as células epiteliais lesionadas são a fonte de fatores pró-fibrogênicos como TGF-β, enquanto um outro modelo, não reciprocamente exclusivo, propõe que células imunes inatas e adaptativas produzam tais fatores como parte da resposta do hospedeiro ao dano das células epiteliais. Outro trabalho descreveu anormalidades nos próprios fibroblastos que envolvem mudanças na sinalização intracelular e características remanescentes da transição epitelial-mesenquimal (Cap. 7), mas uma associação causal à fibrose ainda não foi estabelecida.

Morfologia

Macroscopicamente, as superfícies pleurais dos pulmões apresentam aspecto de pedras de calçamento como resultado da retração das cicatrizes ao longo dos septos interlobulares. A superfície de corte mostra áreas brancas, borrachosas ou firmes de fibrose, que ocorrem preferencialmente nos lobos inferiores, nas **regiões subpleurais** e ao longo do **septo interlobular**. Microscopicamente, a marca registrada é a **fibrose intersticial focal**, que varia em intensidade (Fig. 15-14) e tempo de evolução. As lesões mais precoces contêm proliferação fibroblástica exuberante **(focos fibroblásticos)**. Com o tempo essas áreas tornam-se mais colagenizadas e menos celulares. A coexistência de lesões precoces e tardias é bastante típica (Fig. 15-15). A fibrose densa causa destruição da arquitetura alveolar e a formação de espaços císticos revestidos por pneumócitos tipo II hiperplásicos ou epitélio bronquiolar (**fibrose em favo de mel**). Com amostragem adequada, essas alterações histológicas diagnósticas (i.e., áreas de fibrose colagenosa densa ao lado de pulmão relativamente normal e focos fibroblásticos) podem ser identificadas mesmo na FPI avançada. Existe inflamação de leve a moderada dentro de áreas fibróticas, consistindo principalmente em linfócitos e alguns plasmócitos, neutrófilos, eosinófilos e mastócitos. Focos de metaplasia e hiperplasia muscular lisa podem estar presentes, junto com as alterações da hipertensão arterial pulmonar (fibrose da íntima e espessamento da média). Em exacerbações agudas, dano alveolar difuso pode ser superposto a essas alterações crônicas.

FIGURA 15-14 Pneumonia intersticial usual. A fibrose está mais pronunciada na região subpleural. (Cortesia do Dr. Nicole Cipriani, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Ill.)

FIGURA 15-15 Pneumonia intersticial usual. Os focos fibroblásticos com as fibras correndo paralelas à superfície e à matriz extracelular mixoide azulada. O aspecto de favo de mel está presente à esquerda.

Curso Clínico

A FPI começa insidiosamente, com *dispneia de esforço* gradualmente crescente e tosse seca. A maioria dos pacientes tem de 55 a 75 anos de idade no momento da apresentação. Hipoxemia, *cianose* e baqueteamento digital ocorrem tardiamente na evolução. A progressão em cada paciente é imprevisível. Geralmente há deterioração gradual na função pulmonar, apesar do tratamento médico com fármacos imunossupressores como esteroides, ciclofosfamida ou azatioprina. Outros pacientes com FPI têm exacerbações agudas da doença de base e deterioram-se clinicamente de forma rápida. A sobrevida média é de aproximadamente 3 anos após o diagnóstico. O transplante de pulmão é a única terapia definitiva.

Pneumonia Intersticial Inespecífica

O conceito de pneumonia intersticial inespecífica surgiu quando se percebeu que existe um grupo de pacientes com doença pulmonar intersticial difusa cujas biópsias pulmonares não mostram aspectos diagnósticos de nenhuma das outras doenças intersticiais bem caracterizadas. Apesar do seu nome "inespecífico", o reconhecimento dessa entidade é importante, uma vez que esses pacientes apresentam um prognóstico muito melhor que aqueles com pneumonia intersticial usual. A pneumonia intersticial inespecífica pode ser idiopática ou associada com doenças do tecido conjuntivo.

Morfologia

Com base na histologia, a pneumonia intersticial inespecífica é dividida em padrões celular e fibrosante. O padrão celular consiste primariamente em inflamação intersticial crônica leve a moderada, contendo linfócitos e alguns plasmócitos em uma distribuição uniforme ou irregular. O padrão fibrosante consiste em lesões fibróticas

intersticiais irregulares ou difusas com aproximadamente o mesmo estágio de desenvolvimento, uma distinção importante da pneumonia intersticial usual. Os focos fibroblásticos, aspecto de favo de mel, membranas hialinas e granulomas são ausentes.

Curso Clínico

Os pacientes apresentam dispneia e tosse de vários meses de duração. Eles são, geralmente, mulheres não fumantes na 6ª década de vida. Os aspectos principais nas tomografias computadorizadas de alta resolução são opacificações reticulares, bilaterais e predominantemente no lobos inferiores. Aqueles que apresentam o padrão celular são um pouco mais jovens que os indivíduos com padrão fibrosante e têm um prognóstico melhor.

Pneumonia Criptogênica em Organização

A pneumonia criptogênica em organização é sinônimo do termo popular bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP); contudo, o primeiro é preferido atualmente, uma vez que transmite os aspectos essenciais de uma síndrome clinicopatológica de etiologia desconhecida e evita confusão com doenças das vias aéreas, como a bronquiolite obliterante. Os pacientes se apresentam com tosse e dispneia e exibem radiograficamente áreas irregulares subpleurais ou peribrônquicas de consolidação do espaço aéreo. Histologicamente, a pneumonia criptogênica em organização é caracterizada pela presença de tampões polipoides de tecido conjuntivo organizado frouxo (corpos de Masson) no interior de ductos alveolares, alvéolos e frequentemente bronquíolos (Fig. 15-16). Todo o tecido conjuntivo tem a mesma idade, e a arquitetura pulmonar subjacente é normal. Não ocorre fibrose intersticial ou pulmão em favo de mel. Alguns pacientes se recuperam espontaneamente, mas a maioria necessita de tratamento com esteroides orais por 6 meses ou mais para uma recuperação completa.

FIGURA 15-16 Pneumonia organizada criptogênica. Alguns espaços alveolares são preenchidos com esferas de fibroblastos (corpos de Masson), enquanto as paredes alveolares são relativamente normais. **A**, Macroscópico. **B**, Microscópico.

É importante reconhecer que a pneumonia em organização com fibrose intra-alveolar é mais frequentemente vista como uma resposta às infecções ou injúrias inflamatórias aos pulmões. Isso inclui pneumonias bacteriana e viral, inalação de toxinas, fármacos, doença do tecido conjuntivo e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro em recebedores de transplante de medula óssea. O prognóstico para esses pacientes depende da doença de base.

Envolvimento Pulmonar em Doenças Autoimunes

Muitas doenças autoimunes (também conhecidas como doenças do tecido conjuntivo por causa de sua associação frequente com artrite), mais notavelmente o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide, a esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia) e a dermatomiosite-polimiosite, podem envolver os pulmões em algum ponto de seu curso. O envolvimento pulmonar pode ter padrões histológicos diferentes; os mais comuns são

pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia intersticial usual, esclerose vascular, pneumonia em organização e bronquiolite.

- *Artrite reumatoide*: o envolvimento pulmonar pode ocorrer em 30% a 40% dos pacientes como (1) pleurite crônica, com ou sem derrame pleural; (2) fibrose e pneumonite intersticial difusa; (3) nódulos reumatoides intrapulmonares; (4) bronquiolite folicular ou (5) hipertensão pulmonar.
- *Esclerose sistêmica* (esclerodermia): fibrose intersticial difusa (sendo o padrão intersticial inespecífico mais comum que o padrão intersticial usual) e envolvimento da pleura.
- *Lúpus eritematoso*: infiltrados parenquimatosos transitórios e irregulares, ou, ocasionalmente, pneumonite lúpica severa, como também derrame pleural e pleurite.

O envolvimento pulmonar nessas doenças tem prognóstico variável, que é determinado pela extensão e pelo padrão histológico do envolvimento.

Conceitos-chave

Doenças Instersticiais Pulmonares Crônicas

- A fibrose intersticial difusa dos pulmões origina a doença pulmonar restritiva, caracterizada pela redução da complacência dos pulmões e da capacidade vital forçada (FVC). A relação FEV_1/FVC é normal.
- A fibrose pulmonar idiopática é o protótipo das doenças pulmonares restritivas. Ela é caracterizada por fibrose intersticial irregular, focos fibroblásticos e pela formação de espaços císticos (pulmão em favo de mel). Esse padrão histológico é conhecido como pneumonia intersticial usual.
- A causa da fibrose pulmonar idiopática não é conhecida, mas as análises genéticas apontam para o papel do envelhecimento dos epitélios alveolares (devido ao encurtamento dos telômeros), estresse celular relacionado com defeitos de dobramentos de proteínas, sinalização anormal nos fibroblastos alveolares, e produção alterada de mucina. As lesões resultantes às células epiteliais alveolares desencadeiam o evento que leva ao aumento da produção local de citocinas fibrogênicas como o TGF-β.
- As outras doenças que causam fibrose intersticial difusa são heterogêneas e pouco compreendidas, mas têm melhor prognóstico que a fibrose pulmonar idiopática.

Pneumoconioses

O termo *pneumoconiose*, originalmente cunhado para descrever as reações pulmonares não neoplásicas à inalação de poeiras minerais encontradas no local de trabalho, agora inclui também doenças induzidas por partículas orgânicas e inorgânicas, vapores e fumaças químicas. Uma classificação simplificada está apresentada da Tabela 15-6. Onde implementadas, as regulamentações limitando a exposição do trabalhador resultaram em uma queda notável nas doenças associadas a poeira.

Tabela 15-6

Doença Pulmonar Causada por Poluentes do Ar

Agente	Doença	Exposição
Poeiras Minerais		
Poeira do carvão	Antracoses	Mineração de carvão (particularmente carvão duro)
	Máculas	
	Fibrose pulmonar maciça	
	Síndrome de Caplan	
Sílica	Silicose	Trabalhadores de fundição, jatos de areia, mineração de pedras duras, corte de pedras, outros
	Síndrome de Caplan	
Asbestos	Asbestose	Mineração, fresagem, fabricação, e instalação e remoção de isolantes
	Placas pleurais	
	Síndrome de Caplan	
	Mesotelioma	
	Carcinoma do pulmão, laringe, estômago, cólon	
Berílio	Beriliose aguda	Mineração, fabricação
	Berílio granulomatoso	
	Carcinoma pulmonar (?)	
Óxido de ferro	Siderose	Soldagem
Sulfato de bário	Baritose	Mineração
Óxido de estanho	Estanose	Mineração
Poeira Orgânica que Induz a Pneumonite de Hipersensibilidade		
Feno mofado	Pulmão de fazendeiro	Agricultura
Bagaço	Bagaçose	Fabricação de painéis de parede, papel
Excremento de pássaros	Pulmão do criador de aves	Cuidadores de aves
Poeira Orgânica que Induz a Asma		
Algodão, linho, cânhamo	Bissinose	Fabricação de tecidos
Poeira do cedro vermelho	Asma	Comércio de madeira, carpintaria
Vapores e Fumaças Químicos		
Óxido nitroso, dióxido sulfúrico, amônia, benzeno, inseticidas	Bronquite, asma	Exposição acidental e ocupacional
	Edema pulmonar	
	SARA	
	Lesão da mucosa	
	Envenenamento fulminante	

SARA, Síndrome da angústia respiratória aguda.

Embora as pneumoconioses resultem de uma exposição ocupacional bem definida a agentes aerotransportados específicos, ambientes com ar poluído também têm efeitos deletérios na população geral, especialmente em áreas urbanas (Cap. 9), e podem ter efeitos graves, às vezes fatais, em pessoas com DPOC ou doenças cardíacas. A poluição aumenta o risco de asma, especialmente em crianças. Os esforços para reduzir a poluição do ar têm sido eficazes no ocidente, mas a industrialização em outras partes do mundo, em particular na China, produziu níveis perigosos de poluição do ar. Mesmo nos Estados Unidos as melhorias são possíveis, uma vez que alguns dados sugerem que mesmo baixos níveis de poluição podem ter efeitos deletérios na saúde.

Patogenia

O desenvolvimento de uma pneumoconiose depende (1) da quantidade de poeira retida nos pulmões e nas vias aéreas; (2) do tamanho, forma e poder de flutuação das partículas; (3) da solubilidade da partícula e de sua reatividade físico-química; e (4) de possíveis efeitos adicionais de outros irritantes (p. ex., tabagismo

concomitante). Na maioria dos casos, essas partículas estimulam células imunes inatas residentes no pulmão, levando às doenças discutidas a seguir. Os princípios gerais a seguir se aplicam a todas as pneumoconioses:

- A quantidade de poeira acumulada pelos pulmões é determinada pela concentração de poeira no ar ambiente, pela duração da exposição e pela eficácia dos mecanismos de eliminação. Qualquer influência, como tabagismo, que comprometa de forma significativa a eliminação mucocilar, aumenta o acúmulo de poeira nos pulmões.
- As partículas mais perigosas variam de 1 a 5 μm em diâmetro, porque as partículas deste tamanho podem atingir pequenas vias aéreas terminais e os sacos aéreos e se depositar em seus revestimentos.
- A solubilidade e a citotoxicidade das partículas, as quais são influenciadas em um grau considerável por seu tamanho, modificam a resposta pulmonar. No geral, pequenas partículas compostas de substâncias nocivas de alta solubilidade podem produzir danos pulmonares mais rapidamente. Essas partículas causam, mais provavelmente, lesões pulmonares agudas. Partículas maiores provavelmente resistem à dissolução, e podem persistir dentro dos parênquimas pulmonares por anos. Essas tendem a provocar pneumoconioses colagenosas fibrosantes, como é característico da *silicose*.
- Outras partículas podem ser captadas pelas células epiteliais ou podem atravessar o revestimento das células epiteliais e interagir diretamente com fibroblastos e macrófagos intersticiais. Algumas podem atingir os vasos linfáticos por drenagem direta ou no interior de macrófagos migratórios e iniciar, assim, uma resposta imunológica aos componentes das partículas ou às proteínas endógenas modificadas pelas partículas ou a ambos.
- Finalmente, alguns tipos de partículas ativam o inflamassomo (Cap. 3) quando fagocitados por macrófagos. Essas respostas imunes inatas e adaptativas amplificam a intensidade e a duração da reação local.
- O tabagismo piora os efeitos de todas as poeiras minerais inaladas, mas em particular as causadas por asbesto. Os efeitos das partículas inaladas não são confinados apenas ao pulmão, uma vez que solutos de partículas podem entrar no sangue, e a inflamação pulmonar invoca respostas sistêmicas.

Em geral, apenas uma pequena porcentagem das pessoas expostas desenvolve doenças respiratórias ocupacionais, sugerindo uma predisposição genética para seu desenvolvimento. Muitas das doenças listadas na Tabela 15-6 são bastante incomuns. Por isso apenas algumas selecionadas que causam fibrose do pulmão são apresentadas a seguir.

Pneumoconiose dos Mineradores de Carvão

A pneumoconiose dos mineradores de carvão é uma doença pulmonar causada pela inalação de partículas de carvão e outras formas mistas de poeira. Medidas para redução de poeira em minas de carvão no mundo todo reduziram drasticamente sua incidência. O espectro de achados nos pulmões dos mineradores de carvão é abrangente, variando de antracose assintomática a simples pneumoconiose dos mineradores de carvão com pouca ou nenhuma disfunção pulmonar, até pneumoconioses dos mineradores de carvão complicadas, ou *fibrose progressiva maciça*, na qual a função pulmonar está comprometida. A sílica contaminante na poeira de carvão pode favorecer a doença progressiva. Na maioria dos casos, a própria poeira de carbono por si é a principal culpada, e os estudos mostraram que lesões complicadas contêm muito mais poeira do que lesões simples. Os mineradores de carvão também podem desenvolver enfisemas e bronquite crônica, independentemente do tabagismo.

Morfologia

Antracose é a lesão pulmonar induzida por carvão mais inócua em mineradores de carvão e também é observada em algum grau em tabagistas e habitantes de zonas urbanas. O pigmento de carbono inalado é fagocitado por macrófagos alveolares ou intersticiais, que então se acumulam no tecido conjuntivo ao longo dos linfáticos, incluindo os linfáticos pleurais, ou em um tecido linfoide organizado ao longo dos brônquios ou no hilo pulmonar.

A pneumoconiose dos mineradores de carvão simples é caracterizada por **máculas de carvão** (1 a 2 mm de diâmetro) e nódulos de carvão um pouco maiores. A **mácula de carvão** consiste em macrófagos carregados de carbono; os nódulos também contêm uma rede delicada de fibras de colágeno. Embora essas lesões estejam

dispersas por todo o pulmão, os lobos superiores e as zonas superiores dos lobos inferiores são mais fortemente envolvidos. Elas estão localizadas primariamente em regiões adjacentes aos bronquíolos respiratórios, o local de acúmulo inicial da poeira. Com a evolução, ocorre dilação dos alvéolos adjacentes, originando algumas vezes o **enfisema centrolobular**.

A **pneumoconiose dos mineradores de carvão complicada** (fibrose maciça progressiva) ocorre em um cenário de doença simples e, em geral, requer muitos anos para se desenvolver. É caracterizada por cicatrizes intensamente escurecidas com mais de 1 cm, algumas vezes com até 10 cm em seu maior diâmetro. Geralmente, são múltiplas (Fig. 15-17). Microscopicamente, as lesões consistem em colágeno denso e pigmento. O centro da lesão muitas vezes é necrótico, mais provavelmente devido à isquemia local.

FIGURA 15-17 Fibrose maciça progressiva superposta na pneumoconiose dos mineradores de carvão. As cicatrizes grandes e enegrecidas estão localizadas principalmente no lobo superior. Perceba a extensão das cicatrizes no parênquima adjacente e a retração da pleura adjacente. (Cortesia do Drs. Werner Laquer e Jerome Kleinerman, the National Institute of Occupational Safety and Health, Morgantown, W.Va.)

Curso Clínico

A pneumoconiose dos mineradores de carvão geralmente é benigna, causando pouca redução da função pulmonar. Mesmo as formas brandas de pneumoconiose dos mineradores de carvão complicada não afetam as funções pulmonares de maneira significativa. Em uma minoria dos casos (menos de 10%), uma fibrose maciça progressiva se desenvolve, levando a disfunção pulmonar crescente, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Uma vez instalada a fibrose pulmonar maciça, ela pode continuar piorando, mesmo que a exposição adicional à poeira seja evitada. Ao contrário da silicose (ver adiante), não há uma evidência convincente de que a poeira do carvão aumente a suscetibilidade à tuberculose. Também não há evidência convincente de que a pneumoconiose dos mineradores de carvão na ausência do tabagismo possa predispor ao câncer. O uso doméstico de carvão (betuminoso) para cozinhar e aquecer a casa está, contudo, associado a um aumento no risco de morte por câncer de pulmão tanto para homens quanto para mulheres.

Silicose

A silicose é uma doença pulmonar comum, causada pela inalação de dióxido de silício cristalino pró-inflamatório (sílica), que geralmente se apresenta depois de décadas de exposição, como pneumoconiose fibrosante, nodular, lentamente progressiva. Atualmente, a silicose é a doença ocupacional crônica mais prevalente no mundo. Tanto a dose quanto a raça são importantes no desenvolvimento de silicose (afro-americanos correm maior risco que caucasianos). Conforme exibido na Tabela 15-6, os trabalhadores de várias profissões estão em risco, incluindo indivíduos envolvidos no reparo, reabilitação e demolição de estruturas de concreto, como prédios e estradas. De maneira menos comum, a doença ocorre em trabalhadores que produzem peças de *jeans* tratadas com jatos de areia, que sejam escultores em pedra e joalheiros que usem moldes de giz. Ocasionalmente, a exposição intensa durante meses a alguns anos pode resultar em silicose aguda, uma desordem caracterizada pelo acúmulo de abundante material lipoproteináceo no interior dos alvéolos (morfologicamente idêntica à proteinose alveolar, discutida adiante).

Patogenia

A sílica ocorre tanto na forma cristalina quanto na forma amorfa, porém as formas cristalinas (incluindo quartzo, cristobalita e tridimita) são muito mais fibrogênicas. Destas, o quartzo é implicado com maior frequência. Após a inalação, as partículas são fagocitadas por macrófagos. Os cristais de sílica fagocitados ativam o inflamassomo, acarretando a liberação de mediadores inflamatórios, particularmente a IL-1 e a IL-18. A resposta relativamente benigna à sílica em mineradores de carvão e hematita talvez deva-se ao revestimento da sílica por outros minerais, especialmente componentes da argila, que deixam a sílica menos tóxica. Embora os silicatos amorfos sejam biologicamente menos ativos que a sílica cristalina, cargas pulmonares intensas desses minerais também

podem produzir lesões.

Morfologia

A silicose é caracterizada macroscopicamente nos estágios iniciais por nódulos pequeninos quase impalpáveis, pálidos a enegrecidos (se a poeira de carvão também estiver presente), nos linfonodos hilares e nas zonas superiores dos pulmões. À medida que a doença progride, esses nódulos coalescem em **cicatrizes colagenosas duras** (Fig. 15-18). Alguns nódulos podem passar por ecimento central e cavitação devido à tuberculose superposta ou isquemia. Lesões fibróticas também podem ocorrer nos linfonodos hilares e na pleura. Algumas vezes, lâminas de calcificação finas ocorrem nos linfonodos e são observadas radiologicamente como **calcificações em casca de ovo** (i.e., cálcio circundando uma zona que não apresenta calcificação). Se a doença continua a progredir, expansão e coalescência das lesões podem produzir fibrose maciça progressiva. Exames histológicos revelam que a marca registrada da lesão é caracterizada por uma área central de fibras espirais de colágeno com uma zona mais periférica de macrófagos preenchidos pela poeira (Fig. 15-19). O exame dos nódulos por microscopia à luz polarizada revela partículas de silicato birrefringentes (a sílica é fracamente birrefringente).

FIGURA 15-18 Silicose avançada. A cicatriz contraiu o lobo superior em uma pequena massa preta (*seta*). Perceba o denso espessamento pleural. (Cortesia do Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

FIGURA 15-19 Vários nódulos silicóticos, colagenosos e coalescentes. (Cortesia do Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Curso Clínico

As radiografias do tórax geralmente mostram uma fina nodularidade nas zonas superiores do pulmão. As funções pulmonares são normais ou afetadas apenas moderadamente no início, e a maioria dos pacientes não desenvolve falta de ar até que a fibrose maciça progressiva se estabeleça. A doença continua piorando mesmo quando o paciente já não está exposto. A silicose mata lentamente, porém o prejuízo da função pulmonar pode limitar a atividade severamente. Está associada a maior suscetibilidade à *tuberculose*. Isso pode acontecer porque a sílica cristalina inibe a habilidade dos macrófagos pulmonares de matarem a micobactéria fagocitada. O aparecimento da silicose pode ser lento e insidioso (10 a 30 anos depois da exposição, geralmente), acelerado (dentro de 10 anos depois da exposição), ou rápido (após semanas ou meses de intensa exposição à poeira fina com altos teores de sílica; forma rara). Pacientes com silicose têm duas vezes mais chances de desenvolverem câncer de pulmão.

Doenças Relacionadas ao Asbesto

Os asbestos são uma família de silicatos hidratados cristalinos pró-inflamatórios que estão associados à fibrose pulmonar, carcinoma, mesotelioma e outros cânceres. O uso de asbestos é altamente restrito em muitos países desenvolvidos; contudo, há pouco controle (ou nenhum) em partes menos desenvolvidas do mundo. As doenças relacionadas aos asbestos incluem:

- Placas fibróticas localizadas ou, raramente, fibrose pleural difusa.
- Derrame pleural, recorrente.
- Fibrose intersticial parenquimatosa (*asbestose*).
- Carcinoma pulmonar.
- Mesoteliomas.
- Neoplasias laríngeas, ovarianas e talvez outros tipos extrapulmonares, incluindo carcinomas no cólon; aumento do risco de doenças autoimunes sistêmicas e doenças cardiovasculares também foi proposto.

A maior incidência de câncer relacionado a asbesto em familiares de trabalhadores com asbesto alertou o público geral sobre os possíveis riscos de exposição ao asbesto mesmo em baixos níveis. Contudo, a necessidade

de programas caros de redução de asbestos em ambientes como escolas, com pouca contagem (mas mensurável) de fibras de asbestos carregadas pelo ar, permanece como motivo de discussão.

Patogenia

A capacidade de causar doença das diferentes formas de asbesto depende da sua concentração, tamanho, forma e solubilidade. Os asbestos ocorrem em duas formas geométricas distintas: *serpentinas* e *anfíbolas*. A forma crisotila das serpentinas representa 90% dos asbestos usados na indústria. As anfíbolas, mesmo menos prevalentes, são mais patogênicas que as crisotilas, em particular com respeito à indução de mesotelioma, um tumor maligno derivado das células de revestimento da superfície pleural.

A maior patogenicidade das anfíbolas aparentemente está relacionada às suas propriedades aerodinâmicas e solubilidade. As crisotilas, com sua estrutura mais flexível e curvada, têm maior probabilidade de ficar impactadas nas vias respiratórias superiores e de ser removidas pelo elevador mucociliar. Além disso, após aprisionamento nos pulmões, as crisotilas são eliminadas gradualmente dos tecidos porque são mais solúveis que anfíbolas. Em contraste, as anfíbolas, retas e rígidas, podem alinhar-se na corrente aérea e, consequentemente, ser levadas mais profundamente aos pulmões, onde podem penetrar nas células epiteliais e atingir o interstício. Tanto a anfíbola quanto a serpentina são fibrogênicas, e o aumento das doses está associado com uma maior incidência de doenças relacionadas aos asbestos.

Em contraste com outras poeiras inorgânicas, os asbestos também podem agir como iniciadores e promotores de tumor. Alguns de seus efeitos oncogênicos são mediados por radicais livres reativos gerados por fibras de asbestos, localizadas preferencialmente no pulmão distal, próximo às camadas mesoteliais. Produtos químicos tóxicos adsorvidos nas fibras de asbestos provavelmente também contribuem para a oncogenicidade das fibras. Por exemplo, a adsorção de carcinógenos da fumaça de tabaco nas fibras de asbestos pode ser a base para a notável sinergia entre o tabagismo e o desenvolvimento de carcinoma de pulmão em trabalhadores de asbestos. O tabagismo também aumenta os efeitos dos asbestos por interferir na eliminação mucociliar das fibras. Um estudo sobre trabalhadores de asbestos encontrou um aumento de cinco vezes no carcinoma de pulmão apenas com a exposição a asbestos, enquanto a exposição a asbestos e o tabagismo associado elevaram o risco em 55 vezes.

Assim como com os cristais de sílica, uma vez fagocitadas por macrófagos, **as fibras dos asbestos ativam o inflamassomo e estimulam a liberação de fatores pró-inflamatórios e mediadores fibrogênicos**. A lesão inicial ocorre nas bifurcações das pequenas vias aéreas e ductos, onde as fibras de asbestos se instalam, penetram, e são diretamente tóxicas às células do parênquima pulmonar. Os macrófagos, alveolares e intersticiais, tentam ingerir e eliminar as fibras. A deposição em longo prazo das fibras e liberação persistente de mediadores (p. ex., espécies reativas de oxigênio, protease, citocinas e fatores de crescimento) finalmente levam a inflamação pulmonar intersticial generalizada e fibrose intersticial.

Morfologia

Asbestose é marcada por **fibrose pulmonar intersticial difusa**, que é indistinguível da fibrose intersticial difusa resultante de outras causas, exceto pela presença de múltiplos **corpos de asbestos**. Os corpos de asbestos são **bastões castanho-dourados com centro translúcido, fusiformes ou cobertos por gotículas, e consistem em fibras de asbestos revestidas por um material proteináceo contendo ferro** (Fig. 15-20). Eles surgem quando os macrófagos fagocitam as fibras de asbestos; o ferro supostamente é derivado da ferritina dos fagócitos. Outras partículas inorgânicas podem ser revestidas por complexos de ferroproteína semelhantes e são chamadas de **corpos ferruginosos**. Raros corpos de asbestos isolados podem ser encontrados nos pulmões de pessoas normais.

FIGURA 15-20 Detalhe macroscópico de um corpo de asbesto, revelando as típicas extremidades cheias de saliências e bolhas (*seta*).

A asbestose começa como fibrose ao redor dos bronquíolos respiratórios e ductos alveolares e se estende para envolver os sacos alveolares e alvéolos adjacentes. O tecido fibroso altera a arquitetura, criando espaços aéreos dilatados envolvidos por paredes fibrosas espessas; finalmente, as regiões afetadas passam a apresentar aspecto em favo de mel. O padrão de fibrose é semelhante ao observado na fibrose intersticial usual, com focos fibroblásticos e graus variáveis de fibrose, sendo que a única diferença é a presença de numerosos corpos de asbestos. Em contraste com a pneumoconiose dos mineradores de carvão e a silicose, a asbestose começa nos lobos inferiores e nas regiões subpleurais. Os lobos médio e superior dos pulmões são afetados à medida que a fibrose progride. A cicatrização pode aprisionar e estreitar as artérias e arteríolas pulmonares, causando hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

As **placas pleurais**, manifestação mais comum da exposição a asbestos, consistem em placas bem circunscritas de colágeno denso (Fig. 15-21), que geralmente são calcificadas. Elas se desenvolvem mais frequentemente nos aspectos anterior e posterolateral da **pleura parietal** e sobre as cúpulas do diafragma. O tamanho e número das placas pleurais não se correlacionam com o nível de exposição aos asbestos ou tempo desde a exposição. Elas não contêm corpos de asbestos; contudo, apenas raramente eles ocorrem em indivíduos que não apresentam histórico ou evidências de exposição aos asbestos. Incomumente, a exposição a asbestos induz derrames pleurais, que geralmente são serosos, mas também podem ser sanguinolentos. Raramente, fibrose difusa da pleura visceral pode ocorrer e, em casos avançados, aderir o pulmão à parede torácica.

FIGURA 15-21 Placas pleurais relacionadas com asbestos. Grandes placas fibrocalcificadas são observadas na superfície pleural do diafragma. (Cortesia do Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Tanto os carcinomas pulmonares quanto mesoteliomas (pleural e peritoneal) se desenvolvem em trabalhadores expostos a asbestos (consulte as seções de câncer pulmonar e tumores pleurais).

Curso Clínico

Os achados clínicos na asbestose são muito semelhantes aos causados por outras doenças pulmonares intersticiais difusas (ver anteriormente). Eles raramente aparecem em menos de 10 anos após a primeira exposição e são mais comuns após 20 ou 30 anos. Dispneia geralmente é a primeira manifestação; no início, é provocada por esforço, mas posteriormente apresenta-se mesmo em repouso. A tosse associada à produção de escarro, quando presente, deve-se provavelmente ao tabagismo, e não à asbestose. Estudos de radiografias de tórax revelam densidades lineares irregulares, particularmente nos dois lobos inferiores. Com a progressão da pneumoconiose, um padrão em favo de mel se desenvolve. A doença pode permanecer estática ou progredir para insuficiência respiratória, *cor pulmonale* e morte. As placas pleurais geralmente são assintomáticas e são detectadas em radiografias como densidades circunscritas. A asbestose complicada por câncer pulmonar ou pleural está associada a um prognóstico particularmente sombrio.

Conceitos-chave

Pneumoconiose

- A pneumoconiose abrange um grupo de doenças fibrosantes crônicas do pulmão, resultando da exposição a partículas inorgânicas e orgânicas, mais comumente à poeira mineral.
- Os macrófagos alveolares pulmonares desempenham um papel central na patogenia da lesão pulmonar ao promoverem a inflamação e produzirem espécies reativas de oxigênio e citocinas fibrogênicas.
- As doenças induzidas pela poeira do carvão variam de antracoses assintomáticas a pneumoconiose dos mineradores de carvão simples (máculas ou nódulos de carvão, enfisema centrolobular) e a fibrose maciça progressiva (FMP), manifestada pelo aumento da disfunção pulmonar, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

- A silicose é a pneumoconiose mais comum no mundo, e a sílica cristalina (p. ex., quartzo) é a principal culpada. A doença pulmonar é progressiva mesmo quando não há mais exposição.
- As manifestações de silicose vão desde nódulos silicóticos assintomáticos até grandes áreas de fibrose densa; pessoas com silicose também são mais suscetíveis a desenvolverem tuberculose. O risco de desenvolvimento de câncer pulmonar aumenta duas vezes.
- As fibras dos asbestos são apresentadas em duas formas; as anfíbolas retas têm maior potencial carcinogênico e fibrogênico que a crisotila da serpentina.
- A exposição ao asbesto está associada a seis processos patológicos: (1) fibrose intersticial parenquimatosa (asbestose); (2) placas pleurais localizadas (assintomáticas) ou raramente fibrose pleural difusa; (3) derrames pleurais recorrentes; (4) câncer pulmonar; (5) mesoteliomas malignos peritoneal e pleural; e (6) câncer laríngeo.
- O tabagismo aumenta o risco de câncer no pulmão no contexto da exposição aos asbestos; até mesmo familiares de trabalhadores expostos a asbestos têm mais risco de desenvolverem câncer e mesotelioma.

Complicações de Terapias

Doenças Pulmonares Induzidas por Medicamentos

Descobriu-se que um grande número de medicamentos prescritos causa uma variedade de alterações, agudas e crônicas, na estrutura e função pulmonares, fibrose intersticial, bronquiolite obliterante e pneumonia eosinofílica. Por exemplo, os fármacos citotóxicos usados na terapia do câncer (p. ex., bleomicina) causam danos pulmonares e fibrose, resultantes da toxicidade direta e do estímulo ao influxo de células inflamatórias para os alvéolos. A amiodarona, um medicamento usado para tratar arritmias cardíacas, é preferencialmente concentrada no pulmão e causa pneumonite significativa em 5% a 15% dos pacientes que a recebem. A tosse induzida por inibidores da ECA é muito comum.

O abuso de drogas ilícitas intravenosas mais frequentemente causa infecções pulmonares. Além disso, partículas são introduzidas na microvasculatura pulmonar, dando origem a fibrose e granulomas.

Doenças Pulmonares Induzidas por Radiação

A pneumonite induzida por radiação é uma complicação bem conhecida da radioterapia de tumores torácicos (pulmões, esôfago, mama, mediastino). Ela afeta mais frequentemente o pulmão no campo de radiação e ocorre tanto na forma aguda quanto na crônica. A *pneumonite aguda induzida por radiação* (alveolite linfocítica ou pneumonite de hipersensibilidade) ocorre de 1 a 6 meses depois da irradiação em 3% a 44% dos pacientes, dependendo da dose e da idade. Manifesta-se por febre, dispneia desproporcional ao volume de pulmão irradiado, derrame pleural e infiltrados que geralmente correspondem a uma área de irradiação prévia. A terapia com esteroides pode resolver completamente esses sintomas em alguns pacientes, enquanto em outros ocorre progressão para *pneumonite por radiação crônica* (fibrose pulmonar). Esta última é uma consequência do reparo de células endoteliais e epiteliais lesadas. Também pode ocorrer sem sintomas pulmonares antecedentes. As alterações morfológicas correspondem àquelas do dano alveolar difuso, incluindo atipia severa das células tipo II hiperplásicas e fibroblastos. A atipia de células epiteliais e histiócitos xantomatosos no interior das paredes dos vasos também é característica da lesão por radiação.

Doenças Granulomatosas

Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica de causa desconhecida, que pode envolver muitos tecidos e órgãos diferentes. A sarcoidose se apresenta em muitos padrões clínicos, porém linfadenopatia hilar bilateral ou envolvimento pulmonar são os mais comuns, ocorrendo em 90% dos casos. Lesões oculares e cutâneas são as seguintes em frequência. Uma vez que outras doenças, incluindo infecções micobacterianas e fúngicas e beriliose, também podem produzir granulomas não caseosos, o diagnóstico é feito por exclusão.

A sarcoidose geralmente ocorre em adultos com menos de 40 anos, mas pode afetar qualquer faixa etária. A prevalência é mais elevada em mulheres, porém varia muito em diferentes países e populações. Nos Estados Unidos, as taxas são maiores no sudeste e 10 vezes maiores entre negros do que entre brancos. Em contraste, a

doença é rara entre chineses e pessoas originárias do sudeste asiático. Os padrões de envolvimento de órgãos também variam de acordo com a raça.

Patogenia

Embora a etiologia da sarcoidose ainda seja desconhecida, várias linhas de evidência sugerem que ela é uma doença da regulação imune desordenada em indivíduos geneticamente predispostos. Não está claro se a exposição a qualquer fator ambiental ou agente infeccioso tenha um papel na sua patogenia.

Fatores Imunológicos

Há várias anormalidades imunológicas no ambiente dos granulomas sarcoides que sugerem o envolvimento de uma resposta imune mediada por células a um antígeno não identificado. Essas anormalidades incluem:

- Acúmulo intersticial e intra-alveolar de linfócitos T CD4 +, resultando em relações de células T CD4/CD8, que vão de 5:1 a 15:1, sugerindo envolvimento patogênico das células T CD4+ auxiliares. Há uma expansão oligoclonal de subtipos de células T, como determinado pela análise da reorganização dos receptores da célula T, consistente com uma proliferação induzida por antígenos.
- Níveis elevados de citocinas T_H1 derivadas de células T, tais como IL-2 e IFN-γ, que podem ser responsáveis pela expansão de células T e ativação de macrófagos, respectivamente.
- Níveis elevados de várias citocinas no ambiente local (IL-8, TNF, proteína inflamatória de macrófagos 1α), que favorecem o recrutamento de células T adicionais e monócitos e contribuem para a formação de granulomas. O TNF em particular é liberado em altos níveis pelos macrófagos alveolares ativados, e a concentração de TNF no líquido broncoalveolar é um marcador de atividade da doença.
- Debilidade da função das células dendríticas.

Adicionalmente, ocorrem anormalidades imunológicas sistêmicas em indivíduos com sarcoidose:

- Anergia a antígenos em testes cutâneos comuns, como *Candida* ou o derivado proteico purificado de tuberculose (PPD).
- Hipergamaglobulinemia policlonal, outra manifestação da desregulação de células T auxiliares.

Fatores Genéticos

As evidências de influências genéticas incluem o agrupamento familiar e racial de casos e a associação com determinados genótipos de HLA (p. ex., HLA-A1 e HLA-B8).

Morfologia

Virtualmente, todos órgãos no corpo podem ser afetados pela sarcoidose, pelo menos em raras ocasiões. Independentemente do tecido, os tecidos envolvidos contêm **granulomas não necrotizantes** bem formados (Fig. 15-22), compostos por agregados de macrófagos epitelioides firmemente agrupados, geralmente com células gigantes. Necrose central é incomum. Com a cronicidade, os granulomas podem ser envolvidos em bandas fibrosas ou podem, finalmente, ser substituídos por cicatrizes fibrosas hialinas. Concreções laminadas compostas por cálcio e proteínas, conhecidas como **corpos de Schaumann**, e inclusões estreladas conhecidas como **corpos asteroides** são encontradas dentro de células gigantes em aproximadamente 60% dos granulomas. Embora característicos, esses aspectos microscópicos não são patognomônicos de sarcoidose, porque corpos asteroides e de Schaumann podem ser encontrados em outras doenças granulomatosas (p. ex., tuberculose).

FIGURA 15-22 Brônquios com característicos granulomas sarcoides não caseosos *(asteriscos)*, com muitas células gigantes multinucleadas (*cabeças das setas*). Perceba a localização subepitelial dos granulomas.

Os **pulmões** são locais comuns de envolvimento. Macroscopicamente, em geral, não há alteração demonstrável, embora, em casos avançados, a coalescência de granulomas produza pequenos nódulos palpáveis ou visíveis na forma de consolidações de 1 a 2 cm, não caseosas e não cavitadas. As lesões são distribuídas primariamente ao longo dos linfáticos ao redor dos brônquios e vasos sanguíneos, embora lesões alveolares e envolvimento pleural também sejam observados. A frequência relativamente alta de granulomas na submucosa brônquica explica o alto rendimento diagnóstico das biópsias broncoscópicas. Parece haver uma forte tendência para cicatrização de lesões pulmonares, portanto estágios variáveis de fibrose e hialinização frequentemente são encontrados. Os **linfonodos** estão envolvidos em quase todos os casos, particularmente os hilares e mediastinais, porém qualquer outro linfonodo no organismo pode estar envolvido. Os linfonodos são caracteristicamente aumentados, distintos e algumas vezes calcificados. As tonsilas são afetadas em aproximadamente um quarto a um terço dos casos.

O **baço** é afetado em aproximadamente três quartos dos casos, mas está aumentado em apenas um quinto. Às vezes, os granulomas podem coalescer e formar pequenos nódulos visíveis macroscopicamente. O **fígado** é afetado com uma frequência discretamente menor que o baço. Pode estar moderadamente aumentado e geralmente contém granulomas dispersos, mais nas tríades portais do que no parênquima lobular. A biópsia por agulha pode ser diagnóstica.

A **medula óssea** está envolvida em cerca de um quinto dos casos. Radiologicamente, lesões ósseas visíveis apresentam uma tendência particular de envolver falanges das mãos e dos pés, criando pequenas áreas circunscritas de reabsorção óssea na cavidade medular e um padrão reticulado difuso ao longo da cavidade, com expansão das hastes ósseas e neoformação de osso nas superfícies externas.

As **lesões cutâneas**, encontradas em um quarto dos casos, assumem várias aparências, incluindo nódulos subcutâneos evidentes, placas eritematosas levemente elevadas e focais ou lesões planas que são levemente avermelhadas e descamativas, lembrando as do lúpus eritematoso sistêmico. As lesões também podem aparecer

nas membranas mucosas da cavidade oral, laringe e trato respiratório superior. O **envolvimento ocular**, observado em um quarto dos casos, toma a forma de irite ou iridociclite, tanto bi quanto unilateral. Como consequência, podem ocorrer opacidade corneana, glaucoma e perda total da visão. Essas lesões oculares frequentemente são acompanhadas por inflamação das glândulas lacrimais, com supressão do lacrimejamento. A sarcoidose bilateral das glândulas parótidas, submaxilares e sublinguais constitui o envolvimento uveoparotídeo combinado, designado como síndrome de Mikulicz (Cap. 16). O envolvimento **muscular** é subdiagnosticado, uma vez que pode ser assintomático. Fraqueza muscular, dores, sensibilidade local e fadiga devem induzir à consideração de miosite sarcoide oculta, que pode ser diagnosticada pela biópsia muscular. Ocasionalmente, granulomas sarcoides ocorrem no coração, rins, sistema nervoso central (neurossarcoidose, observada em 5% a 15%) e glândulas endócrinas, particularmente na hipófise, assim como em outros tecidos corporais.

Curso Clínico

Por conta de sua severidade variável e distribuição tecidual inconstante, a sarcoidose pode se apresentar com diversas características. Ela pode ser descoberta inesperadamente em radiografias de rotina, como adenopatia hilar bilateral, ou pode se apresentar com linfadenopatia periférica, lesões cutâneas, envolvimento ocular, esplenomegalia ou hepatomegalia. Contudo, na grande maioria dos casos, os indivíduos procuram cuidados médicos em decorrência de um início insidioso de anormalidades respiratórias (falta de ar, tosse, dor torácica, hemoptise) ou de sinais e sintomas constitucionais (febre, fadiga, perda de peso, anorexia, sudorese noturna).

A sarcoidose segue um curso imprevisível. Ela pode ser inexoravelmente progressiva ou marcada por períodos de atividade intercalados com remissões, algumas vezes permanentes, que podem ser espontâneas ou induzidas por terapia com corticosteroides. Em geral, 65% a 70% dos pacientes afetados se recuperam com manifestações residuais mínimas ou ausentes. Vinte por cento apresentam alguma perda permanente da função pulmonar ou algum prejuízo visual permanente. Entre os 10% a 15% restantes, alguns morrem por lesão cardíaca ou do sistema nervoso central, porém a maioria sucumbe à fibrose pulmonar progressiva e *cor pulmonale*.

Conceitos-chave

Sarcoidose

- A sarcoidose é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida; a característica histopatológica diagnóstica é a presença de granulomas não caseosos em vários tecidos.
- As anormalidades imunológicas incluem altos níveis de células T CD4+ nos pulmões que secretam citocinas dependentes de T_H1, como FN-γ e IL-2, localmente.
- As manifestações clínicas incluem aumento dos linfonodos, envolvimento ocular (síndrome *sicca* [olhos secos], irite ou iridociclite), lesões cutâneas (eritema nodoso, nódulos subcutâneos indolores) e envolvimento visceral (fígado, pele e medula). O envolvimento pulmonar ocorre em 90% dos casos, com formação de granulomas e fibrose intersticial.

Pneumonite por Hipersensibilidade

O termo *pneumonite por hipersensibilidade* descreve um espectro de disfunções pulmonares predominantemente intersticiais, mediadas imunologicamente, causadas pela exposição intensa e geralmente prolongada a antígenos orgânicos inalados. Os indivíduos afetados têm uma sensibilidade anormal ou aumento da reatividade aos antígenos causadores, que, em contraste com a asma, levam a alterações patológicas que envolvem, primeiramente, as paredes alveolares (por isso o sinônimo "*alveolite alérgica extrínseca*"). É importante reconhecer essas doenças no seu curso inicial, pois a progressão para doença pulmonar fibrosante crônica grave pode ser evitada com a remoção do agente ambiental.

Mais comumente, a hipersensibilidade resulta da inalação de poeira orgânica contendo antígenos compostos por esporos de bactérias termofílicas, fungos, proteínas animais ou produtos bacterianos. Várias síndromes são descritas, dependendo da ocupação ou exposição do indivíduo. O *pulmão do fazendeiro* resulta da exposição a

poeiras geradas do feno colhido quente e úmido, que permite a rápida proliferação de esporos de actinomicetos termofílicos. O *pulmão do criador de pombos* (doença do apreciador de pássaros) é provocado por proteínas do soro, excrementos ou penas das aves. O *pulmão do umidificador* ou *do ar-condicionado* é causado por bactérias termofílicas em reservatórios de água aquecida. Aves de estimação e porões mofados são geralmente esquecidos, a menos que se pergunte especificamente sobre eles.

Várias linhas de evidência sugerem que a pneumonite por hipersensibilidade é uma doença imunologicamente mediada:

- Amostras de lavado broncoalveolar da fase aguda exibem níveis aumentados de quimiocinas pró-inflamatórias, como a proteína inflamatória de macrófagos 1α e IL-8.
- Amostras de lavado broncoalveolar também demonstram consistentemente números aumentados de linfócitos T CD4+ e CD8 + .
- A maioria dos pacientes possui anticorpos específicos contra o antígeno causador em seu soro.
- O complemento e imunoglobinas foram demonstrados nas paredes dos vasos por imunofluorescência.
- A presença de granulomas não caseosos em dois terços dos pacientes sugere que reações de hipersensibilidade mediada por células T (tipo IV) contra os antígenos implicados também são comuns e têm papéis patogênicos.

Morfologia

As alterações histológicas estão caracteristicamente centradas nos bronquíolos. Estas incluem (1) pneumonite intersticial, consistindo primariamente em linfócitos, plasmócitos e macrófagos (eosinófilos são raros); (2) granulomas não caseosos em dois terços dos pacientes (Fig. 15-23); e (3) fibrose intersticial com focos fibroblásticos, aspecto em favo de mel e bronquiolite obliterante (nos estágios finais). Em mais de metade dos pacientes, também existe a evidência de infiltrado intra-alveolar.

FIGURA 15-23 Pneumonite por hipersensibilidade. Granulomas intersticiais malformados e inflamação crônica são característicos.

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas são diversas. Os ataques agudos, seguidos pela inalação de poeira antigênica em pacientes sensibilizados, consistem em episódios recorrentes de febre, dispneia, tosse e leucocitose. Infiltrados intersticiais micronodulares podem aparecer na radiografia de tórax, e os testes de função pulmonar exibem um distúrbio restritivo agudo. Os sintomas geralmente aparecem em 4 a 6 horas depois da exposição e podem durar de 12 horas a vários dias. Há recorrência com a reexposição. Se a exposição for contínua e prolongada, uma forma crônica da doença sobrevém, levando a insuficiência respiratória progressiva, dispneia, cianose e diminuição da capacidade pulmonar total e da complacência — um quadro semelhante a outras formas de doença intersticial crônica.

Eosinofilia Pulmonar

Embora relativamente raras, há várias entidades pulmonares clínicas e patológicas que são caracterizadas pelo infiltrado de eosinófilos, recrutados em parte por níveis alveolares elevados de atratores eosinofílicos como a IL-5.

A eosinofilia pulmonar é dividida nas seguintes categorias:

- *Pneumonia eosinofílica aguda com insuficiência respiratória*. É uma doença aguda de causa desconhecida. Apresenta um início rápido com febre, dispneia e insuficiência respiratória hipoxêmica. A radiografia de tórax mostra infiltrados difusos, e o líquido de lavado broncoalveolar contém mais de 25% de eosinófilos. A histologia mostra dano alveolar difuso e muitos eosinófilos. Ocorre resposta imediata a corticosteroides.
- *Eosinofilia secundária* ocorre em várias infecções parasitárias, fúngicas e bacterianas; na pneumonite por hipersensibilidade; nas alergias medicamentosas; e em associação com asma, aspergilose broncopulmonar alérgica ou vasculite (síndrome de Churg-Strauss).
- A *pneumonia eosinofílica crônica idiopática* é caracterizada por áreas focais de consolidação celular do pulmão distribuídas principalmente na periferia dos campos pulmonares. Proeminentes nessas lesões são os densos agregados de linfócitos e eosinófilos nas paredes dos septos e no interior dos espaços alveolares. A fibrose intersticial e pneumonia organizante geralmente estão presentes. Esses pacientes apresentam tosse, febre, suores noturnos, dispneia e perda de peso, todos eles respondendo à terapia com corticosteroide. A pneumonia eosinofílica crônica é diagnosticada quando outras causas de eosinofilia pulmonar crônica são excluídas.

Doenças Intersticiais Relacionadas ao Tabagismo

As doenças relacionadas ao tabagismo podem ser agrupadas em doenças obstrutivas (enfisema e bronquite crônica, já discutidos) e doenças restritivas ou intersticiais. Uma maioria de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática é composta por fumantes; contudo, o papel do tabagismo em sua patogenia ainda não foi esclarecido. A pneumonia intersticial descamativa e a doença intersticial pulmonar associada à bronquiolite respiratória também são doenças intersticiais associadas ao tabagismo.

Pneumonia Intersticial Descamativa

A pneumonia intersticial descamativa é caracterizada por grandes coleções de macrófagos nos espaços aéreos de tabagistas atuais ou ex-tabagistas. Os macrófagos originalmente eram considerados como pneumócitos descamados, daí surgindo a terminologia errônea de “pneumonia intersticial descamativa”.

Morfologia

O achado mais notável é o acúmulo de um grande número de macrófagos com citoplasma abundante contendo pigmento castanho semelhante a poeira **(macrófagos dos fumantes)** nos espaços aéreos (Fig. 15-24). Ferro finamente granular pode ser visto no citoplasma dos macrófagos. Alguns dos macrófagos contêm corpos lamelares (compostos por surfactante) no interior dos vacúolos fagocitários, supostamente derivados de pneumócitos tipo II necróticos. Os septos alveolares estão espessados por um infiltrado inflamatório esparso de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos ocasionais. Os septos são revestidos por pneumócitos roliços, cuboidais. A fibrose intersticial, quando presente, é leve. Enfisema frequentemente está presente.

FIGURA 15-24 Pneumonia intersticial descamativa. Detalhe médio dos pulmões, mostrando o acúmulo de grande número de macrófagos dentro dos espaços alveolares e espessamento fibroso leve das paredes alveolares.

A pneumonia intersticial descamativa se apresenta geralmente na 4ª ou 5ª década de vida e hoje é igualmente comum em homens e mulheres. Virtualmente todos os pacientes são fumantes. Os sintomas de apresentação incluem um início insidioso de dispneia e tosse seca durante semanas ou meses, frequentemente associados a baqueteamento digital. Os testes de função pulmonar geralmente exibem uma anormalidade restritiva leve, com redução moderada da capacidade de difusão do dióxido de carbono. Pacientes com pneumonia intersticial descamativa geralmente têm uma resposta excelente à terapia com esteroides e à interrupção do hábito de fumar, mas ocasionalmente alguns pacientes podem progredir para a fibrose intersticial.

Doença Intersticial Pulmonar Associada à Bronquiolite Respiratória

A doença intersticial pulmonar associada à bronquiolite respiratória é marcada por inflamação crônica e fibrose peribronquiolar. É uma lesão histológica comum em fumantes. Caracteriza-se pela presença de macrófagos intraluminais pigmentados dentro dos bronquíolos respiratórios de primeira e segunda ordem. Na forma mais branda, frequentemente é um achado incidental nos pulmões de fumantes e ex-fumantes. O termo *doença intersticial pulmonar associada à bronquiolite respiratória* é usado em pacientes que desenvolvem sintomas pulmonares significativos, função pulmonar anormal e anormalidades radiológicas.

Morfologia

As alterações são focais em pequeno aumento e apresentam distribuição bronquiolocêntrica. Os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e os espaços peribronquiolares contêm agregados de macrófagos com pigmento castanho semelhante à poeira **(macrófagos de fumantes)** similares aos observados na pneumonia intersticial descamativa. Há um infiltrado submucoso e peribronquiolar irregular de linfócitos e histiócitos. Fibrose peribronquiolar leve também é observada, a qual se expande para os septos alveolares contíguos. Enfisema centrolobular é comum, mas não severo. A pneumonia intersticial descamativa é frequentemente encontrada em diferentes partes do mesmo pulmão.

Os sintomas geralmente são leves, consistindo em início gradual de dispneia e tosse em pacientes que tipicamente são fumantes atuais na 4ª ou 5ª década de vida, com exposições médias de mais de 30 maços-ano. A interrupção do hábito de fumar geralmente resulta em melhora.

Histiocitose de Células de Langerhans Pulmonar

A histiocitose de células de Langerhans pulmonar é uma doença rara, caracterizada por coleções focais de células de Langerhans (geralmente acompanhadas por eosinófilos). Com a evolução dessas lesões, ocorre formação de cicatrizes, levando a destruição das vias aéreas e dano alveolar que resultam no aparecimento de espaços císticos irregulares. Imagens do tórax mostram anormalidades císticas e nodulares características. As células de Langerhans são células dendríticas imaturas com núcleo endentado e com fendas e citoplasma abundante. Elas são positivas para S100, CD1a e CD207 (langerina) e negativas para CD68.

Mais de 95% dos pacientes afetados são adultos relativamente jovens, fumantes, que melhoraram depois do abandono do tabagismo, sugerindo que, em alguns casos, as lesões são processos inflamatórios reativos. Contudo, em outros casos, as células de Langerhans adquirem mutações ativadoras na proteína cinase serina/treonina BRAF, uma característica consistente com processos neoplásicos que também é comumente observada na proliferação de células de Langerhans envolvendo outros tecidos (Cap. 13). Uma base neoplásica pode explicar a razão da progressão da doença em alguns pacientes, que ocasionalmente necessitam de transplante pulmonar.

Proteinose Alveolar Pulmonar

A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença rara, causada por defeitos relacionados com o fator de estimulação de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF, do inglês, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) ou disfunção de macrófagos pulmonares que resultam no acúmulo de surfactante nos espaços bronquiolares e intra-alveolares. A PAP é caracterizada radiologicamente por opacificações pulmonares bilaterais, assimétricas e irregulares. Há três classes distintas da doença — autoimune (anteriormente chamada de adquirida), secundária e congênita — cada uma com um espectro similar de alterações histológicas.

- A *PAP autoimune* é causada por anticorpos neutralizantes circulantes específicos para GM-CSF. Ela ocorre principalmente em adultos e representa 90% de todos os casos de PAP e não possui qualquer predisposição familiar. A neutralização dos genes GM-CSF em ratos induz a PAP, e esses ratos são "curados" pelo tratamento com GM-CSF. A perda da sinalização do GM-CSF bloqueia a diferenciação terminal dos macrófagos alveolares, comprometendo sua habilidade de catabolizar o surfactante.
- A *PAP secundária* é incomum e está associada a várias doenças, incluindo disfunções hematopoiéticas, malignidades, imunodeficiências, intolerância à proteína lisinúrica (um erro inato do metabolismo do aminoácido), silicose aguda e outras síndromes respiratórias relacionadas a agentes inalatórios. Especula-se que essas doenças de alguma forma podem comprometer a maturação ou funções dos macrófagos, levando novamente à renovação inadequada do surfactante dos espaços alveolares.
- A *PAP hereditária* é extremamente rara, ocorre em recém-nascidos e é causada por mutações que corrompem os genes envolvidos na sinalização GM-CSF (mutações nos genes receptores GM-CSF e GM-CSF).

Morfologia

A doença é caracterizada por um precipitado granular peculiar, homogêneo, contendo proteínas surfactantes no interior dos alvéolos, causando consolidação focal ou confluente de grandes áreas dos pulmões, com reação inflamatória mínima (Fig. 15-25). Como consequência, ocorre aumento marcante no tamanho e no peso do pulmão. O precipitado alveolar é positivo pela coloração do ácido periódico de Schiff (PAS) e contém fendas de cristais de colesterol e proteínas surfactantes (que podem ser demonstradas por colorações imuno-histoquímicas). Ultraestruturamente, as lamelas de surfactante em pneumócitos tipo II são normais.

FIGURA 15-25 Proteinose alveolar pulmonar. O alvéolo é preenchido com precipitados granulares proteico-lipídicos amorfos e densos, ao passo que as paredes alveolares são normais.

Pacientes adultos, em sua maioria, se apresentam com tosse e escarro abundante que, frequentemente, contém pedaços de material gelatinoso. Alguns apresentam sintomas que duram muitos anos, às vezes com quadros febris. Esses pacientes correm o risco de desenvolver infecções secundárias por uma variedade de organismos. Dispneia progressiva, cianose e insuficiência respiratória podem ocorrer, porém outros pacientes apresentam um curso benigno, com eventual resolução das lesões. A lavagem de todo o pulmão é o tratamento padrão e oferece benefícios, apesar do defeito de base. A terapia com GM-CSF é segura e eficaz em mais da metade dos pacientes com PAP autoimune, enquanto a terapia direcionada à doença de base pode ser útil na PAP secundária.

Doenças de Disfunção do Surfactante

As doenças de disfunção do surfactante são doenças causadas por mutações em genes decodificadores de proteínas envolvidas no transporte ou secreção do surfactante. Os genes mutantes incluem:

- *O gene da proteína cassete ligante de ATP A3 (ABCA3)* é o que sofre mutações mais frequentemente nas doenças de disfunção do surfactante. É uma disfunção autossômica recessiva e geralmente se apresenta nos primeiros meses de vida com rápida insuficiência respiratória progressiva seguida de morte. Menos frequentemente, pode ocorrer em crianças mais velhas e adultos com doença pulmonar intersticial crônica.
- A *proteína surfactante C* é o segundo gene que mais frequentemente sofre mutação em disfunções do surfactante. É um gene autossômico dominante com penetrância variável e gravidade em 45% e esporádico em 55%. Tem um curso altamente variável.
- A *proteína surfactante B* é o gene que menos comumente sofre mutação e está associado com uma forma autossômica recessiva das doenças de disfunção de surfactante. Tipicamente, a criança nasce a termo e desenvolve rapidamente angústia respiratória progressiva logo após o nascimento. A morte ocorre entre 3 e 6 meses de idade.

Morfologia

Há uma quantia variável de material granular rosa, intra-alveolar, hiperplasia de pneumócitos tipo II, fibrose intersticial e simplificação alveolar. Colorações imuno-histoquímicas mostram a ausência de proteínas surfactantes C e B nas suas respectivas deficiências. Ultraestruturamente, as anormalidades nos corpos lamelares em pneumócitos tipo II podem ser observadas em todas as três alterações genéticas; pequenos corpos lamelares com núcleos elétron-densos são diagnósticos da mutação *ABCA3* (Fig. 15-26).

FIGURA 15-26 Proteinose alveolar pulmonar associada com mutações do gene *ABC3*. Microscopia eletrônica mostra pneumócitos tipo 2 contendo pequenas lamelas surfactantes com núcleos elétron-densos, uma aparência que é característica de casos associados com mutações *ABCA3*.

Doenças de Origem Vascular

Embolia Pulmonar e Infarto

A embolia pulmonar é uma causa importante da morbidade e mortalidade, particularmente em pacientes acamados, mas também em uma grande variedade de condições que estão associadas com a hipercoagulabilidade. Coágulos sanguíneos que ocluem grandes artérias pulmonares quase sempre têm origem embólica. A fonte comum — trombos nas veias profundas das pernas [>95% dos casos] — e a magnitude do problema clínico foram discutidas no Capítulo 4. A embolia pulmonar causa mais de 50.000 mortes nos Estados Unidos a cada ano. Sua incidência na autópsia varia entre 1% na população geral de pacientes hospitalares a 30% em pacientes que morreram de queimaduras graves, traumas ou fraturas. Essa é a única ou a principal causa de morte em aproximadamente 10% dos adultos que morrem agudamente em hospitais. Em contraste, tromboses de grandes vasos pulmonares são raras e se desenvolvem apenas na presença de hipertensão pulmonar, aterosclerose pulmonar e insuficiência cardíaca.

Patogenia

A embolia pulmonar geralmente ocorre em pacientes com uma condição predisponente, que aumenta a tendência à formação de coágulos[*] **(trombofilia)**. Os pacientes geralmente sofrem de doenças cardíacas ou câncer, ou foram imobilizados por vários dias ou semanas antes do aparecimento da embolia sintomática. Pacientes com fraturas de quadril têm particularmente um alto risco. Estados de hipercoagulabilidade, tanto primários (p. ex., fator V de Leiden, mutações de protrombina e síndrome antifosfolipídio) quanto secundários (p. ex., obesidade, cirurgia recente, câncer, uso de contraceptivos orais, gravidez), são fatores de risco importantes. Cateteres venosos centrais instalados podem ser um ninho para formação de trombos atriais direitos, que podem embolizar para os pulmões. Raramente a embolia pulmonar consiste em gordura, ar ou tumores. Êmbolos pequenos de medula óssea são observados geralmente em pacientes que morrem depois de compressões torácicas realizadas em manobras de ressucitação.

A resposta fisiopatológica e o significado clínico da embolia pulmonar dependem da extensão da obstrução no fluxo de uma artéria pulmonar, do tamanho dos vasos obstruídos, do número de êmbolos e do condicionamento cardiovascular do paciente. Os êmbolos têm duas consequências fisiopatológicas deletérias: *comprometimento respiratório* devido a um segmento pulmonar não perfundido, embora ventilado, e *comprometimento hemodinâmico* decorrente do aumento da resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar causada pela obstrução embólica. Frequentemente, ocorre morte súbita, em grande parte como resultado do bloqueio do fluxo sanguíneo nos pulmões. O óbito também pode ser causado por insuficiência cardíaca aguda direita (*cor pulmonale agudo*).

Morfologia

Grandes êmbolos são alojados nas artérias pulmonares principais ou em seus ramos maiores ou suas bifurcações (como um “êmbolo a cavaleiro”) (Fig. 15-27). Êmbolos menores se deslocam para os vasos mais periféricos, onde podem causar hemorragia ou infarto. Em pacientes com boa função cardiovascular, o suprimento arterial brônquico nutre o parênquima pulmonar; neste caso, pode haver hemorragia, mas não há infarto. Nos indivíduos que já tenham a função cardiovascular comprometida, como pacientes com doenças pulmonares ou cardíacas, pode ocorrer um infarto. No geral, aproximadamente 10% dos êmbolos causam infartos. Aproximadamente três quartos dos infartos afetam os lobos inferiores, e em mais da metade dos casos ocorrem lesões múltiplas. Elas variam em tamanho, desde lesões pouco visíveis a extensas, envolvendo grande parte de um lobo. Tipicamente, elas se estendem para a periferia do pulmão em forma de cunha com o ápice apontando na direção do hilo. Em muitos casos, um vaso ocluído é identificado próximo ao ápice do infarto. Um êmbolo pulmonar pode ser distinguido de um coágulo *post-mortem* pela presença das linhas de Zahn no trombo (Cap. 4).

FIGURA 15-27 Grandes êmbolos em sela da veia femoral descansando nas artérias pulmonares principais direita e esquerda. (Da coleção de ensino do Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Tex.)

O infarto pulmonar classicamente é hemorrágico e aparece como uma área elevada e violácea nos estágios iniciais (Fig. 15-28). Muitas vezes, a superfície pleural é coberta por um exsudato fibrinoso. As hemácias começam a sofrer lise dentro de 48 horas, e o infarto torna-se mais pálido e eventualmente vermelho-acastanhado à medida que a hemossiderina é produzida. Com o tempo, a substituição fibrosa começa nas margens como uma zona periférica cinza-esbranquiçada e, finalmente, converte o infarto em uma retração cicatricial. Histologicamente, a área hemorrágica mostra necrose isquêmica das paredes alveolares, bronquíolos e vasos. Se o infarto for causado por um êmbolo infectado, a reação inflamatória neutrofílica pode ser intensa. Essas lesões são referidas como **infartos sépticos** e algumas se transformam em abscessos.

FIGURA 15-28 Infarto pulmonar hemorrágico agudo.

Curso Clínico

Um grande êmbolo pulmonar é uma das poucas causas de morte virtualmente instantânea. Durante a ressuscitação cardiopulmonar nesses casos, costuma-se dizer frequentemente que o paciente apresenta *dissociação eletromecânica*, na qual o eletrocardiograma apresenta algum ritmo, porém não há pulso palpável porque o sangue não está entrando na circulação arterial pulmonar. Entretanto, se o paciente sobreviver a um êmbolo pulmonar de tamanho considerável, a síndrome clínica pode mimetizar um infarto do miocárdio, com dor torácica severa, dispneia e choque. *Pequenos êmbolos* são silenciosos ou induzem apenas dor torácica transitória e tosse. Infartos pulmonares se manifestam com dispneia, taquipneia, febre, dor torácica, tosse e hemoptise. Uma pleurite fibrinosa sobrejacente pode produzir atrito pleural.

Os achados na *radiografia de tórax* são variáveis e podem ser normais ou revelar um infarto pulmonar, geralmente 12 a 36 horas após sua ocorrência, com um *infiltrado em forma de cunha*. O diagnóstico de embolia pulmonar geralmente é feito por angiotomografia computadorizada helicoidal. Raramente, outros métodos diagnósticos, como cintilografia de ventilação/perfusão ou angiografia pulmonar, são necessários. Uma trombose em veias profundas pode ser diagnosticada por ultrassonografia com doppler. Após a agressão aguda inicial, os êmbolos frequentemente se resolvem por contração e fibrinólise, particularmente em indivíduos relativamente jovens. Se não resolvidos, no decorrer do tempo múltiplos e pequenos êmbolos podem levar à hipertensão pulmonar e ao *cor pulmonale* crônico. Talvez o mais importante seja o fato de que um pequeno êmbolo pode ser o presságio de um outro maior. Na presença de uma condição predisponente de base, pacientes com um êmbolo pulmonar apresentam risco de 30% de desenvolver um segundo êmbolo.

A prevenção da embolia pulmonar é um grande desafio clínico para o qual não há uma solução fácil. A terapia profilática inclui a deambulação precoce em pacientes no pós-operatório e pós-parto, meias elásticas e meias de compressão graduada para pacientes confinados ao leito, e anticoagulação em indivíduos de alto risco. O tratamento da embolia pulmonar inclui medidas anticoagulantes e de suporte; a trombólise pode ter alguns

benefícios em pacientes com complicações severas (p. ex., choque), mas representa um alto risco de sangramento. Pacientes sob o risco de embolia pulmonar recorrente, aos quais a anticoagulação está contraindicada, podem ser candidatos ao filtro de veia cava inferior (um "guarda-chuva"), que coleta os coágulos antes que eles atinjam os pulmões.

Conceitos-chave

Embolia Pulmonar

- Quase todos os trombos arteriais pulmonares grandes têm origem embólica, geralmente provenientes das veias profundas dos membros inferiores.
- Os fatores de risco incluem repouso no leito prolongado, cirurgias nos membros inferiores, trauma severo, insuficiência cardíaca congestiva, uso de contraceptivos orais (em especial aqueles com alto teor de estrogênio), câncer disseminado e doenças genéticas de hipercoagulabilidade.
- A grande maioria dos êmbolos (60% a 80%) é clinicamente silenciosa, uma minoria (5%) causa *cor pulmonale* agudo, choque ou morte (geralmente de grandes "êmbolos a cavaleiro"), e o restante causa infartos pulmonares.
- O risco de recorrência é alto.

Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar é definida como uma pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25 mmHg em repouso. Com base no mecanismo subjacente, a Organização Mundial da Saúde classificou a hipertensão pulmonar em cinco grupos. Eles são: (1) hipertensão arterial pulmonar, uma grande coleção de disfunções que impactam primariamente artérias musculares pulmonares pequenas; (2) hipertensão pulmonar secundária à insuficiência cardíaca esquerda; (3) hipertensão pulmonar originada de doença do parênquima pulmonar ou hipoxemia; (4) hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; e (5) hipertensão pulmonar de base multifatorial.

Patogenia

Como podemos perceber pela classificação citada, a hipertensão pulmonar tem diversas causas. Está frequentemente associada a condições cardiopulmonares estruturais que aumentam o fluxo sanguíneo pulmonar, à resistência vascular pulmonar ou à resistência ao fluxo sanguíneo no lado esquerdo do coração. Algumas das causas mais comuns são as seguintes:

- *Doenças pulmonares obstrutivas crônicas ou intersticiais* (grupo 3). Essas doenças obliteram os capilares alveolares, aumentando a resistência pulmonar ao fluxo sanguíneo e, em seguida, a pressão sanguínea pulmonar.
- *Doença cardíaca congênita ou adquirida prévia* (grupo 2). Por exemplo, a estenose mitral causa um aumento na pressão do átrio esquerdo e na pressão venosa pulmonar que é, por fim, transmitida para o lado arterial da vasculatura pulmonar, levando à hipertensão.
- *Tromboembolismo recorrente* (grupo 4). A embolia pulmonar recorrente pode causar hipertensão pulmonar pela redução da área funcional do leito vascular pulmonar, que, por sua vez, leva a um aumento na resistência vascular pulmonar.
- *Doenças autoimunes* (grupo 1). Muitas dessas doenças (notavelmente a esclerose sistêmica) envolvem a vasculatura pulmonar e/ou o interstício, levando a um aumento na resistência vascular e hipertensão pulmonar.
- *Apneia obstrutiva do sono* (também do grupo 3) é uma desordem comum, associada à obesidade e à hipoxemia. Agora é reconhecida como um fator contribuinte significativo para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

De maneira incomum, a hipertensão pulmonar é encontrada em pacientes nos quais todas as causas conhecidas são excluídas; isso é chamado de *hipertensão arterial pulmonar idiopática*. Contudo, essa terminologia é um tanto incorreta, já que até 80% da hipertensão pulmonar "idiopática" (ocasionalmente chamada de

hipertensão pulmonar primária) tem base genética, algumas vezes sendo herdada em famílias com um traço autossômico dominante. Nessas famílias, existe penetrância incompleta e apenas 10% a 20% de seus membros realmente desenvolvem doença evidente.

Como costuma ser o caso, muito se aprendeu sobre a patogenia da hipertensão pulmonar investigando a base molecular da forma familiar rara da doença. A primeira mutação a ser descoberta na hipertensão arterial pulmonar familiar foi no receptor de proteína morfogenética do osso tipo 2 (BMPR2). Mutações germinativas inativadoras do gene BMPR2 são encontradas em 75% dos casos familiares de hipertensão pulmonar e em 25% dos casos esporádicos. Subsequentemente, outras mutações foram descobertas que também convergem com a via BMPR2 e afetam a sinalização intracelular. Também foi demonstrado que o BMPR2 é contrarregulado em pulmões de alguns pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática sem mutação neste gene.

A BMPR2 é uma proteína de superfície celular que pertence à superfamília de receptores de TGF-β, que se liga a uma variedade de citocinas, incluindo o TGF-β, a proteína morfogenética óssea (BMP, do inglês, *bone morphogenetic protein*), a ativina e a inibina. Embora originalmente descrita no contexto do crescimento ósseo, sabe-se atualmente que a sinalização BMP-BMPR2 é importante para a embriogênese, apoptose, e proliferação e diferenciação celulares. Os detalhes ainda precisam ser analisados, mas parece que a haploinsufuciência para BMPR2 leva à disfunção e proliferação das células endoteliais e células musculares lisas vasculares. Como apenas 10% a 20% dos indivíduos com mutações *BMPR2* desenvolvem a doença, é provável que genes modificadores e/ou desencadeadores ambientais também contribuam para a patogenia. Foi proposto um modelo de dupla agressão pelo qual um indivíduo geneticamente suscetível com uma mutação de *BMPR2* requer agressões genéticas ou ambientais adicionais para desenvolver a doença (Fig. 15-29).

FIGURA 15-29 Patogenia da hipertensão pulmonar primária (idiopática). Consulte o texto para mais detalhes.

Morfologia

Independentemente da etiologia, todas as formas de hipertensão pulmonar estão associadas a **hipertrofia da camada média das artérias pulmonares elásticas e musculares, aterosclerose arterial pulmonar e hipertrofia ventricular direita**. A presença de muitos trombos organizados ou recanalizados favorece a embolia pulmonar recorrente como causa, e a coexistência de fibrose pulmonar difusa, ou enfisema grave e bronquite crônica, aponta para a hipoxia crônica como evento inicial. As alterações vasculares podem envolver toda a árvore arterial, desde as artérias pulmonares principais até as arteríolas (Fig. 15-30). Nos casos mais severos, depósitos ateromatosos se formam na artéria pulmonar e seus ramos principais, lembrando (porém em menor grau) a aterosclerose sistêmica. As arteríolas e as artérias pequenas (40 a 300 μm de diâmetro) são afetadas de modo mais proeminente pela hipertrofia marcante da camada média e fibrose da íntima, algumas vezes estreitando as luzes até canais puntiformes. Um extremo no espectro das alterações patológicas é a lesão plexiforme, assim chamada por causa de um tufo de formações capilares que está presente, produzindo uma rede, ou teia, que ocupa a luz das pequenas artérias dilatadas de paredes finas e pode se estender para fora desses vasos. As lesões plexiformes são mais proeminentes na hipertensão pulmonar familiar e idiopática (grupo 1), na doença cardíaca congênita não corrigida com *shunts* da esquerda para a direita (grupo 2) e na hipertensão pulmonar associada com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e fármacos (também no grupo 1).

FIGURA 15-30 Alterações vasculares na hipertensão arterial pulmonar. **A**, Formação de ateroma, um achado geralmente limitado aos pequenos vasos. **B**, Hipertrofia marcada da camada média. **C**, Lesão plexiforme das pequenas artérias que é característica da hipertensão pulmonar avançada.

Curso Clínico

A hipertensão pulmonar idiopática é mais comum em mulheres entre 20 e 40 anos de idade e também é observada ocasionalmente em crianças. Os sinais e sintomas clínicos de todas as formas de hipertensão pulmonar tornam-se evidentes apenas na doença avançada. Em casos de doença idiopática, os sinais de apresentação geralmente são dispneia e fadiga, porém alguns pacientes apresentam dor torácica do tipo anginoso. Com o tempo, angústia respiratória severa, cianose e hipertrofia ventricular direita ocorrem, e morte por *cor pulmonale*

descompensado, frequentemente com tromboembolismo e pneumonia superpostos, geralmente ocorre dentro de 2 a 5 anos em 80% dos pacientes.

A escolha do tratamento depende da causa subjacente. Para aqueles com doença secundária, a terapia é direcionada ao fator desencadeante (p. ex., doença tromboembólica ou hipoxemia). Vários vasodilatadores têm sido usados com sucesso variável nos indivíduos do grupo 1 ou com doença refratária pertencentes aos outros grupos. O transplante de pulmão fornece o tratamento definitivo para pacientes selecionados.

Síndromes de Hemorragia Pulmonar Difusa

A hemorragia pulmonar é uma complicação dramática de algumas desordens pulmonares intersticiais. Entre as chamadas *síndromes hemorrágicas pulmonares* (Fig. 15-31) estão: (1) a síndrome de Goodpasture, (2) a hemossiderose pulmonar idiopática e (3) a hemorragia associada a vasculite, que é encontrada em condições como angiite por hipersensibilidade, granulomatose de Wegener e lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 11).

FIGURA 15-31 Síndrome da hemorragia pulmonar difusa. Há uma hemorragia intra-alveolar aguda e macrófagos carregados com hemossiderina, refletindo a hemorragia anterior (coloração pelo azul da prússia para ferro).

Síndrome de Goodpasture

A síndrome de Goodpasture é uma doença autoimune rara na qual lesões renais e pulmonares são causadas por autoanticorpos circulantes contra o domínio não colagenoso da cadeia $\alpha 3$ do colágeno IV. Quando apenas a doença renal é causada por esse anticorpo, ela é chamada doença da antimembrana basal glomerular. O termo *síndrome de Goodpasture* inclui os 40% a 60% dos pacientes que desenvolvem hemorragia pulmonar junto com a doença renal. Os anticorpos iniciam a destruição inflamatória da membrana basal nos glomérulos renais e alvéolos pulmonares, originando uma *glomerulonefrite rapidamente progressiva* e uma *pneumonite intersticial*

hemorrágica necrotizante. Embora ela possa afetar qualquer idade, a maioria dos casos ocorre na adolescência ou por volta dos 20 anos e, em contraste com muitas outras doenças autoimunes, existe uma preponderância no sexo masculino. A maioria dos pacientes é de fumantes ativos.

Patogenia

A imunopatogenia da síndrome e a natureza dos antígenos de Goodpasture estão descritas no Capítulo 20. O gatilho que inicia a produção dos anticorpos antimembrana basal ainda é desconhecido. Como os epítopos que evocam os anticorpos anticolágeno normalmente estão ocultos no interior da molécula, supõe-se que alguma agressão ambiental, como infecção viral, exposição a solventes de hidrocarboneto (usados na indústria de lavagem a seco) ou tabagismo, seja necessária para revelar os epítopos ocultos. Como ocorre em outros distúrbios autoimunes, uma predisposição genética é indicada pela associação com alguns subtipos de HLA (p. ex., HLA-DRB1*1501 e *1502).

Morfologia

No caso clássico, os pulmões são pesados, com áreas de consolidação vermelho-acastanhadas. Histologicamente, há necrose focal das paredes alveolares associada à hemorragia intra-alveolar. Muitas vezes, os alvéolos contêm macrófagos carregados de hemossiderina (Fig. 15-31). Nos estágios mais tardios, pode haver espessamento fibroso dos septos, hipertrofia de pneumócitos tipo II e organização do sangue nos espaços alveolares. Em muitos casos, estudos de imunofluorescência revelam depósitos lineares de imunoglobulinas ao longo das membranas basais das paredes dos septos. Os rins apresentam achados característicos de glomerulonefrite proliferativa focal nos casos iniciais ou glomerulonefrite com crescentes em pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva. Depósitos lineares de imunoglobulinas e complementos são diagnósticos e podem ser observados por estudos de imunofluorescência ao longo das membranas basais glomerulares, mesmo nos poucos pacientes sem doença renal.

Aspectos Clínicos

A maioria dos casos começa clinicamente com sintomas respiratórios, principalmente hemoptise e evidência radiográfica de consolidações pulmonares focais. Logo aparecem manifestações de glomerulonefrite, levando à insuficiência renal rapidamente progressiva. A causa de morte mais comum é a uremia. O prognóstico antigamente sombrio para essa doença melhorou acentuadamente com o uso da *plasmaférese* intensiva. Acredita-se que esse procedimento seja benéfico pela remoção de anticorpos antimembrana basal circulantes, assim como de mediadores químicos da lesão imunológica. A terapia imunossupressora simultânea inibe a produção adicional de anticorpos, melhorando tanto a hemorragia pulmonar quanto a glomerulonefrite.

Hemossiderose Pulmonar Idiopática

A hemossiderose pulmonar idiopática é um distúrbio raro caracterizado por hemorragia alveolar difusa e intermitente. Muitos casos ocorrem em crianças pequenas, embora a doença tenha sido observada também em adultos. Ela apresenta, geralmente, um início insidioso com tosse produtiva, hemoptise e anemia associada com infiltrados pulmonares difusas, similares aos da síndrome de Goodpasture.

A causa e a patogenia são desconhecidas, e anticorpos antimembrana basal não são detectáveis no soro ou nos tecidos. Contudo, a resposta favorável à imunossupressão prolongada com prednisona e/ou azatioprina indica que um mecanismo imunológico pode estar envolvido na lesão capilar pulmonar subjacente ao sangramento alveolar. Além disso, o acompanhamento em longo prazo dos pacientes mostra que alguns deles desenvolvem outros distúrbios imunológicos.

Poliangiite com Granulomatose

Essa doença autoimune, anteriormente chamada de granulomatose de Wegener, envolve, na maioria das vezes, o trato respiratório superior e/ou os pulmões, sendo a hemoptise o sintoma de apresentação mais comum. Suas características são discutidas no Capítulo 11. Aqui, é suficiente enfatizar que uma biópsia pulmonar

transbrônquica pode fornecer o único tecido disponível para diagnóstico. Uma vez que a quantidade de tecido é pequena, necrose e vasculite granulomatosa podem não estar presentes. Em vez disso, os aspectos importantes para o diagnóstico são a capilarite e os granulomas malformados, dispersos (diferentes daqueles da sarcoidose, que são arredondados e bem definidos).

Infecções Pulmonares

As infecções do trato respiratório são mais frequentes que as infecções de qualquer outro órgão e são responsáveis pelo maior número de dias de trabalho perdidos na população geral. A grande maioria consiste em infecções do trato respiratório superior causadas por vírus (resfriado comum, faringite), porém infecções bacterianas, virais, por micoplasmas e fúngicas do pulmão (pneumonia) ainda causam uma enorme morbidade e são a oitava principal causa de óbito (responsáveis por 2,3% de todas as mortes) nos Estados Unidos. A pneumonia pode ser definida de um modo muito amplo como qualquer infecção do parênquima pulmonar.

Os mecanismos de defesa pulmonar antimicrobiana estão descritos no Capítulo 8. Uma pneumonia pode ocorrer sempre que esses mecanismos de defesa locais estiverem prejudicados ou quando a resistência sistêmica do hospedeiro estiver diminuída. Fatores que afetam a resistência em geral incluem doenças crônicas, deficiência imunológica, tratamento com agentes imunossupressores e leucopenia. Os mecanismos de defesa locais do pulmão podem ser comprometidos por muitos fatores, incluindo:

- *Perda ou supressão do reflexo de tosse*, como resultado de coma, anestesia, distúrbios neuromusculares, medicamentos ou dor torácica (podem levar à *aspiração* do conteúdo gástrico).
- *Lesão do aparelho mucociliar*, tanto por prejuízo da função ciliar quanto por destruição do epitélio ciliado, em virtude de tabagismo, inalação de gases quentes ou corrosivos, doenças virais ou defeitos genéticos da função ciliar (p. ex., na síndrome dos cílios imóveis).
- *Acúmulo de secreções* em condições como fibrose cística e obstrução brônquica.
- *Interferência com a ação fagocítica* ou bactericida dos macrófagos alveolares por álcool, tabaco, anoxia ou intoxicação por oxigênio.
- *Congestão e edema pulmonares.*

Os defeitos da imunidade inata (incluindo defeitos de neutrófilos e do complemento) e da imunodeficiência humoral tipicamente causam maior incidência de infecções por bactérias piogênicas. Mutações germinativas no MyD88 (um adaptador para vários TLRs [receptores *Toll-like*] que é importante para ativação do fator de transcrição NFkB) também estão associadas com pneumonias bacterianas destrutivas (pneumocócicas). Por outro lado, defeitos imunológicos mediados por células (congênitos e adquiridos) levam ao aumento de infecções por micróbios intracelulares como micobactérias e herpesvírus, assim como microrganismos de virulência muito baixa, como o *Pneumocystis jiroveci*.

Vários outros pontos devem ser enfatizados. Primeiramente, parafraseando o médico francês Louis Cruveilhier em 1919 (durante a epidemia de gripe espanhola), “a gripe condena, e infecções adicionais executam”. Isso é particularmente verdadeiro em pacientes debilitados. Por exemplo, a causa de morte mais comum nas epidemias de gripe é a pneumonia bacteriana superposta. Em segundo lugar, embora a porta de entrada para a maioria das pneumonias bacterianas seja o trato respiratório, pode ocorrer semeação hematogênica dos pulmões a partir de outros órgãos, e pode ser difícil de distinguir da pneumonia primária. Finalmente, muitos pacientes com doenças crônicas adquirem pneumonias terminais durante a hospitalização (*infecção hospitalar*). Bactérias comuns ao ambiente hospitalar podem ter adquirido resistência a antibióticos e as oportunidades para disseminação aumentam; procedimentos invasivos, como entubações e injeções, são comuns; e as bactérias podem contaminar o equipamento usado nas unidades de cuidados respiratórios.

As pneumonias são classificadas pelo agente etiológico específico, que determina o tratamento, ou se nenhum agente patogênico puder ser isolado (o que ocorre em aproximadamente 50% dos casos), pelo contexto clínico no qual a infecção ocorre. A última condição limita consideravelmente a lista de patógenos suspeitos, fornecendo um guia para terapia antimicrobiana empírica. Como indicado na Tabela 15-7, a pneumonia pode surgir em sete contextos clínicos distintos (“síndromes de pneumonia”), e os patógenos implicados são razoavelmente específicos para cada categoria.

Tabela 15-7

Síndromes de Pneumonia
Pneumonias Agudas Adquiridas na Comunidade
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Staphylococcus aureus
Legionella pneumophila
Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*) e *Pseudomonas* spp.
Mycoplasma pneumoniae
Clamidia spp. (*C. pneumoniae, C. psittaci, C. trachomatis*)
Coxiella burnetii (Febre Q)
Vírus: vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza e metapneumovírus humano (crianças); influenza A e B (adultos); adenovírus (recrutas militares);
Pneumonias Associadas à Assistência à Saúde
Staphylococcus aureus sensível à meticilina
Staphylococcus aureus resistente à meticilina
Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae
Pneumonia Hospitalar
Bacilos Gram-negativos, *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*) e *Pseudomonas* spp.
Staphylococcus aureus (geralmente resistente à meticilina)
Pneumonia por Aspiração
Flora oral anaeróbica (*Bacteroides, Prevotella*, fusobactéria, *Peptostreptococcus*), misturados com bactérias aeróbicas (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*)
Pneumonia Crônica
Nocardia
Actinomicose
Granulomatose: Tuberculose micobacteriana e micobactérias atípicas, *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis*
Pneumonia Necrotizante e Abscesso Pulmonar
Bactérias anaeróbicas (extremamente comuns), com ou sem infecção aeróbica mista
Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes e pneumococos tipo 3 (incomum)
Pneumonia no Hospedeiro Imunocomprometido
Citomegalovírus
Pneumocystis jiroveci
Mycobacterium avium- intracellulare
Aspergilose invasiva
Candidíase invasiva
Organismos bacterianos “normais”, virais, e fúngicos (listados aqui)

Pneumonias Bacterianas Adquiridas na Comunidade

A pneumonia aguda adquirida na comunidade se refere a uma infecção pulmonar em indivíduos saudáveis sob os demais aspectos, adquirida em um ambiente normal (em contraste com a pneumonia adquirida no hospital). Elas podem ser bacterianas ou virais. As características clínicas e radiológicas geralmente são inespecíficas na diferenciação entre elas. Muitos biomarcadores mais novos foram desenvolvidos para identificar pacientes com infecção bacteriana e definir seus prognósticos. Deles, a proteína C-reativa e a procalcitonina, ambos reagentes de

fase aguda produzidos primariamente no fígado, estão significativamente mais elevadas em infecções bacterianas do que em virais.

Frequentemente, a infecção bacteriana segue uma infecção viral do trato respiratório superior. A invasão bacteriana do parênquima pulmonar causa o preenchimento dos alvéolos com um exsudato inflamatório, consequentemente levando à consolidação (“solidificação”) do tecido pulmonar. Muitas variáveis, como o agente etiológico específico, a reação do hospedeiro e a extensão do envolvimento, determinam a forma precisa da pneumonia. Condições predisponentes incluem extremos de idade, doenças crônicas (insuficiência cardíaca congestiva, DPOC e diabetes), deficiências imunológicas congênitas ou adquiridas e função esplênica diminuída ou ausente (anemia falciforme ou estado pós- esplenectomia, que coloca o paciente em risco de infecções por bactérias encapsuladas, como pneumococos).

Streptococcus pneumoniae

***Streptococcus pneumoniae*, ou *pneumococos*, é o agente causador mais comum de pneumonia aguda adquirida na comunidade**. O exame do escarro por coloração de Gram é uma etapa importante no diagnóstico da pneumonia aguda. A presença de numerosos neutrófilos contendo os diplococos lancetados Gram-positivos típicos é compatível com o diagnóstico de pneumonia pneumocócica, mas deve-se lembrar que o *S. pneumoniae* faz parte da flora endógena em 20% dos adultos, e, consequentemente, resultados falso-positivos podem ser obtidos. O isolamento de pneumococos em hemoculturas é mais específico, porém menos sensível (na fase inicial da doença, apenas 20% a 30% dos pacientes apresentam hemoculturas positivas). Vacinas antipneumocócicas contendo polissacarídeos capsulares de sorótipos comuns são usadas em indivíduos com alto risco para sepse pneumocócica.

Haemophilus influenzae

A *Haemophilus influenzae* é um organismo Gram-negativo pleomórfico que ocorre em formas não encapsuladas e encapsuladas. Há seis sorótipos das formas encapsuladas (tipos A a F), dos quais o tipo B é o mais virulento. Os anticorpos contra a cápsula protegem o hospedeiro da infecção por *H. influenzae*; assim, o polissacarídeo capsular b é incorporado na vacina contra *H. influenzae* amplamente usada. Com o uso rotineiro de vacinas conjugadas contra *H. influenzae*, a incidência da doença causada pelo sorótipo b diminuiu significativamente. Em contraste, as infecções pelas formas não encapsuladas, também chamadas de *formas não tipáveis*, estão aumentando. Elas são menos virulentas, disseminam-se ao longo da superfície do trato respiratório alto e causam otite média (infecção da orelha média), sinusite e broncopneumonia. Recém-nascidos e crianças com comorbidades como prematuridade, malignidades e imunodeficiência têm alto risco de desenvolvimento de infecções invasivas.

A pneumonia por *H. influenzae*, que pode seguir uma infecção respiratória viral, é uma emergência pediátrica e apresenta alta taxa de mortalidade. A laringotraqueobronquite descendente resulta em obstrução das vias aéreas, à medida que os brônquios menores são obstruídos por um exsudato denso, rico em fibrina, contendo neutrófilos, semelhante ao observado nas pneumonias pneumocócicas. A consolidação pulmonar geralmente é lobular e irregular, mas pode ser confluente e envolver todo o lobo pulmonar. Antes de a vacina se tornar amplamente disponível, o *H. influenzae* era uma causa comum de meningite supurativa em crianças com até 5 anos de idade. O *H. influenzae* também causa uma conjuntivite aguda purulenta (olho rosa) em crianças e, em pacientes idosos com predisposição, pode causar septicemia, endocardite, pielonefrite, colecistite e artrite supurativa. O *H. influenzae* é a causa mais comum de exacerbação bacteriana aguda de DPOC.

Moraxella catarrhalis

Moraxella catarrhalis está sendo cada vez mais reconhecida como causa de pneumonia bacteriana, especialmente em idosos. É a segunda causa bacteriana mais comum de exacerbação aguda de DPOC. Juntamente com *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, *M. catarrhalis* constitui uma das três causas mais comuns de otite média em crianças.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus é uma importante causa de pneumonia bacteriana secundária em crianças e adultos saudáveis após doenças respiratórias virais (p. ex., sarampo em crianças e gripe em crianças e adultos). A pneumonia estafilocócica está associada a uma alta incidência de complicações, como abscesso pulmonar e

empiema. *Usuários de drogas intravenosas* apresentam alto risco de desenvolvimento de pneumonia estafilocócica em associação com endocardite. Também é uma causa importante de pneumonia hospitalar adquirida.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae é a causa mais frequente de pneumonia bacteriana por Gram-negativos. Ela afeta comumente indivíduos debilitados e desnutridos, particularmente *alcoólatras crônicos*. Um escarro espesso, mucoide (geralmente com raios de sangue) é característico, porque o organismo produz um polissacarídeo capsular viscoso abundante, que o paciente pode ter dificuldade para expectorar.

Pseudomonas aeruginosa

Embora *Pseudomonas aeruginosa* na maioria das vezes cause infecções hospitalares, ela também é mencionada aqui em razão da sua ocorrência em pacientes com fibrose cística e imunocomprometidos. Ela é comum em pacientes neutropênicos e tem uma propensão a invadir os vasos sanguíneos, com consequente disseminação extrapulmonar. A septicemia por *Pseudomonas* é uma doença fulminante.

Legionella pneumophila

Legionella pneumophila é o agente da doença dos Legionários, um epônimo para formas epidêmicas e esporádicas de pneumonia causadas por esse organismo. Ela também causa a febre de Pontiac, uma infecção do trato respiratório superior autolimitada. Esse organismo prospera em ambientes aquáticos artificiais, como torres de resfriamento de água e no sistema de tubulação para suprimento de água doméstica (potável). O modo de transmissão consiste tanto na inalação de organismos aerossolizados como na aspiração de água potável contaminada. A pneumonia por *Legionella* é comum em indivíduos com condições predisponentes, como doenças cardíaca, renal, imunológica ou hematológica. Receptores de transplantes de órgãos são particularmente suscetíveis. Ela pode ser bastante severa, frequentemente exigindo hospitalização, e pacientes imunossuprimidos podem apresentam taxas de fatalidade de até 50%. O diagnóstico rápido é facilitado pela demonstração de antígenos de *Legionella* na urina ou por um teste de anticorpo fluorescente positivo em amostras de escarro; cultura continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico.

Mycoplasma pneumoniae

Infecções por *Mycoplasma* são particularmente comuns entre crianças e adultos jovens. Ocorrem esporadicamente ou como epidemias locais em comunidades fechadas (escolas, acampamentos militares e prisões).

Morfologia

A pneumonia bacteriana tem dois padrões de distribuição anatômica: broncopneumonia lobular e pneumonia lobar (Fig. 15-32). A consolidação irregular do pulmão é a característica dominante da **broncopneumonia** (Fig. 15-33), enquanto a consolidação de uma grande porção de um lobo ou de um lobo inteiro define a **pneumonia lobar** (Fig. 15-34); Muitas vezes, pode ser difícil aplicar essas classificações anatômicas em casos individuais, porque os padrões se sobrepõem. O envolvimento irregular pode se tornar confluente, produzindo uma consolidação lobar virtualmente total; contudo, a antibioticoterapia efetiva pode limitar o envolvimento a uma consolidação subtotal. Além disso, os mesmos organismos podem produzir qualquer um dos padrões, dependendo da suscetibilidade do paciente. **Mais importante do ponto de vista clínico são a identificação do agente causador e a determinação da extensão da doença**.

Broncopneumonia

Pneumonia lobar

FIGURA 15-32 Comparação entre a broncopneumonia e pneumonia lobar.

FIGURA 15-33 Broncopneumonia. Secção do pulmão exibindo trechos de consolidação (*setas*).

FIGURA 15-34 Pneumonia lobar — hepatização acinzentada. O lobo inferior é consolidado uniformemente.

Na **pneumonia lobar**, quatro estágios de respostas inflamatórias foram descritas classicamente: congestão, hepatização vermelha, hepatização cinzenta e resolução. No primeiro estágio de **congestão**, o pulmão é pesado, encharcado e vermelho. É caracterizado por um ingurgitamento vascular, acúmulo de líquido intra-alveolar com alguns neutrófilos e, muitas vezes, pela presença de numerosas bactérias. O estágio de **hepatização vermelha** que se segue é caracterizado por exsudação confluente maciça, com neutrófilos, hemácias e fibrina preenchendo os espaços alveolares (Fig. 15-35*A*). Ao exame macroscópico, o lobo é vermelho, firme e desprovido de ar, com consistência semelhante à do fígado, daí o termo hepatização. O estágio da **hepatização cinzenta** a seguir é marcado por desintegração progressiva das hemácias e pela persistência de um exsudato fibrinossupurativo (Fig. 15-35*B*), resultando em uma alteração na cor para castanho-acinzentado. No estágio final de **resolução**, o exsudato no interior dos espaços alveolares é quebrado por digestão enzimática para produzir debris granulares, semifluidos, que são reabsorvidos, ingeridos por macrófagos, expectorados ou organizados por fibroblastos que crescem em meio a eles (Fig. 15-35*C*). A reação fibrinosa pleural à inflamação subjacente, frequentemente presente nos estágios iniciais se a consolidação se estender para a superfície (**pleurite**), pode se resolver de modo semelhante. Na maioria das vezes, ela sofre organização, deixando espessamento fibroso ou aderências permanentes.

FIGURA 15-35 Estágios da pneumonia bacteriana. **A**, Pneumonia aguda. Os capilares septais congestos e os neutrófilos intra-alveolares numerosos são característicos da hepatização vermelha inicial. A rede fibrinosa ainda não está formada. **B**, Organização inicial do exsudato intra-alveolar, parece estar seguindo focalmente os poros de Kohn *(seta)*. **C**, Pneumonia organizada avançada. Os exsudatos foram convertidos em massas fibromixoides ricas em macrófagos e fibroblastos.

Focos de **broncopneumonia** são áreas consolidadas de inflamação supurativa aguda. A consolidação pode estar confinada a um lobo, mas, na maioria das vezes, é multilobar e frequentemente bilateral e basal em razão da tendência de as secreções se acumularem nos lobos inferiores pelo efeito da gravidade. Lesões bem desenvolvidas são discretamente elevadas, secas, granulares, cinza-avermelhadas a amarelas e mal delimitadas (Fig. 15-33). Histologicamente, a reação geralmente é de um exsudato rico em neutrófilos, que preenche brônquios, bronquíolos e os espaços alveolares adjacentes (Fig. 15-35*A*).

As **complicações** da pneumonia incluem (1) destruição e necrose dos tecidos, levando à **formação de abscesso** (particularmente comum em infecções por pneumococos tipo 3 ou *Klebsiella*); (2) disseminação da infecção para a cavidade pleural, causando a reação fibrinossupurativa intrapleural conhecida como **empiema**; e (3) **disseminação bacterêmica** para valvas cardíacas, pericárdio, cérebro, rins, baço ou articulações, causando abscessos metastáticos, endocardite, meningite ou artrite supurativa.

Curso Clínico

Os principais sintomas da pneumonia aguda bacteriana adquirida na comunidade consistem em febre alta de início abrupto, calafrios com tremores e tosse produtiva com escarro mucopurulento; pacientes ocasionais podem apresentar hemoptise. Quando a pleurite está presente, ela é acompanhada por dor pleurítica e atrito pleural. Todo o lobo é radiopaco na pneumonia lobar, enquanto existem opacidades focais na broncopneumonia.

O quadro clínico é modificado dramaticamente com a administração de antibióticos. Os pacientes tratados podem estar relativamente afebris e com poucos sinais clínicos em 48 a 72 horas após a introdução de antibióticos. A identificação do organismo e a determinação de sua sensibilidade ao antibiótico são as chaves-mestras da terapia apropriada. Menos de 10% dos pacientes com pneumonia severa o suficiente para exigir hospitalização sucumbem atualmente, e na maioria desses casos a morte resulta de uma complicação, como empiema, meningite, endocardite ou pericardite ou de alguma influência predisponente, como debilidade ou alcoolismo crônico.

Pneumonias Virais Adquiridas na Comunidade

Infecções virais comuns incluem as dos vírus influenza tipos A e B, dos vírus sinciciais respiratórios, o metapneumovírus humano, adenovírus, rinovírus, rubéola e vírus da varicela. Qualquer um desses agentes pode causar simplesmente uma infecção do trato respiratório superior, reconhecida como um resfriado comum ou uma infecção do trato respiratório inferior mais severa. Os fatores que favorecem essa extensão da infecção incluem extremos de idade, desnutrição, alcoolismo e doenças debilitantes de base.

Embora os detalhes moleculares variem, todos os vírus que causam pneumonia produzem a doença através de mecanismos gerais similares. Esses vírus têm tropismos que permitem que eles se fixem e entrem nas células de revestimento respiratório. A replicação viral e expressão de genes levam às alterações citopáticas, induzindo à morte celular e inflamação secundária. Os danos e prejuízos resultantes das defesas pulmonares locais, como a eliminação mucociliar, podem predispor a superinfecções bacterianas, que geralmente são mais sérias que as próprias infecções virais.

Infecções por Influenza

O vírus influenza tipo A infecta seres humanos, porcos, cavalos e aves e constitui a principal causa de pandemias e epidemias de infecções por influenza. O genoma da influenza decodifica várias proteínas, mas as mais importantes para a vantagem da virulência viral são as hemaglutininas e neuraminidases. A hemaglutinina tem três subtipos principais (H1-H3), enquanto a neuraminidase tem dois (N1, N2). Ambas as proteínas são componentes do envelope viral do influenza, que consiste em uma dupla camada de lipídios. A hemaglutinina é particularmente importante, já que serve para fixar o vírus no seu alvo celular através de resíduos de ácido siálico na superfície de polissacarídeos. Depois da captação do vírus em vesículas endossômicas, a acidificação do endossomo desencadeia uma alteração na conformação das hemaglutininas que permite a fusão do envelope viral com a membrana celular da célula hospedeira, liberando os RNAs genômicos virais dentro do citoplasma da célula. A neuraminidase, por sua vez, facilita a liberação de novos virions formados, que germinam das células infectadas por meio da clivagem de resíduos de ácido siálico. Anticorpos do hospedeiro neutralizantes da hemaglutinina e neuraminidase virais evitam e melhoram, respectivamente, infecções pelo vírus influenza ao interferirem nessas funções.

O genoma viral é composto de oito RNAs de fita simples, cada um decodificando uma ou mais proteínas. Os RNAs são empacotados em hélices por nucleoproteínas que determinam o tipo do vírus influenza (A, B ou C). Um único subtipo de vírus influenza A é predominante no mundo em um tempo determinado. Epidemias de influenza são causadas por mutações espontâneas que alteram os epítopos antigênicos da hemaglutinina e neuraminidase. Essas alterações antigênicas (*tendência antigênica*) resultam em novas cepas virais que são

diferentes o suficiente para confundir, ao menos em parte, os anticorpos anti-influenza produzidos em membros da população como resposta às exposições anteriores a outras cepas gripais. Contudo, geralmente essas novas cepas trazem semelhanças suficientes em relação às cepas anteriores, de modo que alguns membros da população são, ao menos parcialmente, resistentes à infecção. Em contraste, as pandemias, que são mais longas e disseminadas que as epidemias, ocorrem quando tanto os genes da hemaglutinina quanto da neuraminidase são substituídos pela recombinação com os vírus de influenza animal (*mudança antigênica*). Nesse caso, essencialmente todos os indivíduos estão suscetíveis aos novos vírus influenza. A montagem do vírus envolve o empacotamento de cada um dos oito RNAs virais em virions únicos, e é fácil perceber como a infecção de um animal por dois tipos diferentes de vírus da gripe pode levar à troca de material genético dentro das células coinfectadas, criando uma cepa completamente nova. Portanto, o genoma incomum do vírus influenza garante que desvios antigênicos que levam a pandemias são inevitáveis.

Se o hospedeiro não tiver anticorpos de proteção, os vírus infectam os pneumócitos e estimulam várias alterações citopáticas. Logo depois de entrar nos pneumócitos, a infecção viral inibe os canais de sódio, produzindo desvios de água e eletrólitos que levam ao acúmulo de fluidos na luz alveolar. Segue-se a morte das células infectadas através de vários mecanismos, incluindo a inibição da tradução de mRNA nas células hospedeiras e ativação das caspases, levando à apoptose. A morte das células epiteliais exacerba o acúmulo de fluidos e libera "sinais de perigo" que ativam os macrófagos residentes. Além disso, antes de sua morte, as células epiteliais infectadas liberam vários mediadores inflamatórios, incluindo várias quimiocinas e citocinas, adicionando combustível ao "fogo inflamatório". Somem-se ainda os mediadores liberados de células epiteliais e macrófagos que ativam o endotélio pulmonar próximo, permitindo que os neutrófilos se liguem e extravasem para o interstício dentro de 1 ou 2 dias de infecção. Em alguns casos, a infecção viral pode causar dano pulmonar suficiente para causar a síndrome da angústia respiratória aguda, mas geralmente mais grave e fatal é a doença pulmonar que se origina de uma pneumonia bacteriana superposta. Entre elas, as pneumonias secundárias causadas pelo *Staphylococcus aureus* são particularmente comuns e geralmente oferecem risco à vida.

O controle da infecção está em vários mecanismos do hospedeiro. A presença de produtos virais induz às respostas imunes inatas em células infectadas, tais como a produção de interferon-α e β. Esses mediadores estimulam a expressão do gene *MX1*, que decodifica uma GTPase que interfere na transcrição gênica do influenza e na replicação viral. Assim como em outras infecções virais, as células *natural killer* (NK) e as células T citotóxicas reconhecem e exterminam as células hospedeiras infectadas, limitando a replicação e disseminação viral para os pneumócitos adjacentes. A resposta imune celular é geralmente aumentada pelo desenvolvimento da resposta de anticorpos às proteínas hemaglutinina e neuraminidase.

As reflexões sobre as pandemias futuras vêm do estudo das passadas. A análise do DNA de genomas virais retirados dos pulmões de um soldado que morreu na grande pandemia de influenza de 1918, que matou entre 20 e 40 milhões de pessoas em todo o mundo, identificou sequências de influenza suína, consistentes com a origem do vírus a partir de uma "mudança antigênica". A primeira pandemia de gripe deste século, em 2009, também foi causada por uma mudança antigênica que envolveu o vírus de origem suína. Ele causou infecções particularmente graves em jovens adultos, aparentemente porque adultos mais velhos tinham os anticorpos contra as cepas de influenza do passado que conferiam uma proteção ao menos parcial. Comorbidades como diabetes, doenças cardíacas, doenças pulmonares e imunossupressão também estão associadas com um alto risco de infecções graves.

Então, qual pode ser a origem da próxima grande pandemia? Não há certeza, mas há uma preocupação concentrada na influenza aviária, que geralmente afeta as aves. Nessa cepa, o tipo H5N1 se espalhou pelo mundo por meio de aves selvagens e domésticas. Em junho de 2011 foi reportado à OMS um total de 562 infecções do vírus influenza H5N1 e 325 mortes em humanos (de 15 países). Aproximadamente todos os casos foram adquiridos pelo contato direto com aves domésticas; a maioria dos óbitos foi decorrente de pneumonias. Felizmente, a transmissão atual do vírus aviário H5N1 é ineficiente. Contudo, se o influenza H5N1 se recombinar com uma influenza altamente infeciosa para seres humanos, a cepa resultante pode ser capaz de manter a transmissão entre humanos (e, portanto, causar a próxima grande pandemia).

Metapneumovírus Humano

O metapneumovírus humano (MPV), um paramixovírus descoberto em 2001, é encontrado no mundo todo e está associado a infecções dos tratos respiratórios superior e inferior. Ele pode infectar grupos de qualquer idade,

porém é mais comum em crianças jovens, indivíduos idosos e pacientes imunocomprometidos. O MPV humano pode causar infecções severas, como bronquiolite e pneumonia, e é responsável por 5% a 10% das hospitalizações e 12% a 20% das visitas ambulatoriais de crianças que sofrem de infecções agudas do trato respiratório. Essas infecções são clinicamente indistinguíveis daquelas causadas pelo vírus sincicial respiratório humano e geralmente são confundidas com influenza. A primeira infecção por MPV humano ocorre durante o início da infância, porém reinfecções são comuns ao longo da vida, especialmente em indivíduos mais velhos. Os métodos de diagnóstico incluem PCR para RNA viral e imunofluorescência direta. A ribavirina é o único tratamento antiviral que está atualmente disponível para infecções pelo MPV humano; ela é usada principalmente em pacientes imunocomprometidos com doenças graves. Embora o trabalho esteja em andamento, uma vacina clinicamente segura e eficaz ainda não foi desenvolvida.

Síndrome Respiratória Aguda Severa

A síndrome respiratória aguda severa (SARS, do inglês, *severe acute respiratory syndrome*) foi diagnosticada primeiramente em novembro de 2002 na Província de Guangdong, na China, e subsequentemente se espalhou para Hong Kong, Taiwan, Cingapura, Vietnã e Toronto, onde ocorreram também grandes epidemias. A facilidade de viagem entre os continentes contribuiu claramente para essa rápida disseminação inicial. Contudo, a epidemia não foi muito longe, talvez em parte pelas medidas de saúde pública, e os últimos casos de SARS foram infecções associadas a laboratório relatadas em abril de 2004. A causa da SARS era um novo coronavírus. Muitas infecções respiratórias superiores são causadas por coronavírus, porém o vírus da SARS difere de outros coronavírus pelo fato de que infecta o trato respiratório inferior e se dissemina por todo o organismo. A SARS é um exemplo básico do surgimento repentino de um novo agente infeccioso (Cap. 8), mas, desde 2008, o vírus desapareceu completamente, de forma tão misteriosa quanto sua origem. Não se sabe se ou quando ele aparecerá novamente.

Morfologia

Todas as infecções virais produzem alterações morfológicas similares. As infecções respiratórias superiores são marcadas por hiperemia da mucosa e tumefação com um infiltrado linfomonocítico e plasmocitário da submucosa, acompanhado por superprodução de secreções mucosas. A mucosa tumefeita e o exsudato viscoso podem obstruir as fossas nasais, seios paranasais ou as tubas de Eustáquio, provocando uma infecção bacteriana supurativa secundária. A tonsilite induzida por vírus que causa hiperplasia do tecido linfoide dentro do anel de Waldeyer é frequente em crianças.

Na **laringotraqueobronquite viral** e na **bronquiolite** existem tumefação da prega vocal e produção abundante de muco. O prejuízo da função broncociliar convida à superinfecção bacteriana com supuração mais acentuada. A obstrução das pequenas vias aéreas pode originar atelectasias pulmonares focais. Com o envolvimento bronquiolar mais severo, a obstrução difusa das vias aéreas secundárias e terminais por resíduos celulares, fibrina e exsudato inflamatório pode, se prolongada, levar à organização e fibrose, resultando em bronquiolite obliterativa e lesão pulmonar permanente.

O envolvimento pulmonar pode ser bastante irregular ou pode envolver lobos inteiros bi ou unilateralmente. As áreas afetadas são violáceas e congestas. A pleurite ou derrame pleural não são frequentes. O padrão histológico depende da severidade da doença. **Predomina uma reação inflamatória intersticial envolvendo as paredes dos alvéolos**. Os septos alveolares estão alargados e edematosos e geralmente apresentam um infiltrado inflamatório mononuclear de linfócitos, macrófagos e, ocasionalmente, plasmócitos. Em casos agudos, neutrófilos podem estar presentes. Os alvéolos podem estar livres de exsudato, mas em muitos pacientes existem um material proteináceo intra-alveolar e um exsudato celular. Quando complicada por SARA, as membranas hialinas rosa revestem as paredes alveolares (Fig. 15-4). A erradicação da infecção é seguida pela reconstituição da arquitetura normal do pulmão.

A infecção bacteriana superposta modifica esse quadro, causando bronquite ulcerativa, bronquiolite e pneumonia bacteriana. Alguns vírus, como herpes simples, varicela e adenovírus, podem estar associados à necrose do epitélio brônquico e alveolar e à inflamação aguda. As alterações citopáticas virais características são descritas no Capítulo 8.

Curso Clínico

O curso clínico das infecções virais é extremamente variado. Muitos casos são mascarados como infecções do trato respiratório superior severas ou como *resfriados*. Mesmo indivíduos com pneumonia atípica bem desenvolvida apresentam poucos sintomas localizadores. Tosse pode estar ausente, e as principais manifestações podem consistir apenas em febre, dor de cabeça, dores musculares e dores nas pernas. O edema e a exsudação estão estrategicamente localizados, causando desequilíbrio da relação entre ventilação e fluxo sanguíneo e, consequentemente, produzindo sintomas desproporcionais aos achados físicos escassos.

As infecções virais geralmente são leves e se resolvem espontaneamente, sem qualquer sequela duradoura. Contudo, pneumonias intersticiais virais podem assumir proporções epidêmicas, e nessas circunstâncias, mesmo com baixas taxas de complicações, podem levar a morbidade e mortalidade significativas, como é tipicamente visto nas epidemias de influenza.

Pneumonias Associadas à Assistência à Saúde

A pneumonia associada à assistência à saúde foi descrita recentemente como uma entidade clínica distinta associada a fatores de risco significativos. Eles são: hospitalização de pelo menos 2 dias em um passado recente; proveniência de uma casa de repouso ou instituição de longa permanência; comparecimento em hospitais ou clínicas de hemodiálise; terapia intravenosa com antibióticos recente, quimioterapia ou tratamento de feridas. Os organismos isolados mais comuns são *Staphylococcus aureus* e *P. aeruginosa* resistentes à meticilina. Esses pacientes têm mortalidade maior do que os que adquiriram a pneumonia na comunidade.

Pneumonia Hospitalar

As pneumonias hospitalares são definidas como infecções pulmonares adquiridas no curso de uma internação hospitalar. São comuns em pacientes com doença subjacente grave, imunossupressão, antibioticoterapia prolongada ou dispositivos de acesso invasivos, como cateteres intravasculares. Os pacientes em ventilação mecânica têm particularmente um alto risco. Superpostas a uma doença subjacente (que causou a hospitalização), as infecções hospitalares são complicações sérias e frequentemente ameaçam a vida. Cocos Gram-positivos (principalmente *S. aureus* e *S. pneumoniae*) e bacilos Gram-negativos (espécies de *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas*) são principalmente isolados. Há organismos isolados de maneira similar na pneumonia associada à ventilação, mas os bacilos Gram-negativos são mais comuns.

Conceitos-chave

Pneumonia Aguda

- *S. pneumoniae* (pneumococo) é a causa mais comum de pneumonia aguda adquirida na comunidade; a distribuição da inflamação é, geralmente, lobar.
- A pneumonia lobar evolui em quatro estágios: congestão, hepatização vermelha, hepatização cinzenta e resolução.
- Outras causas comuns da pneumonia aguda na comunidade incluem *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (ambos associados a exacerbações agudas de DPOC), *S. aureus* (geralmente secundário às infecções respiratórias virais), *K. pneumoniae* (observada em pacientes alcoolistas crônicos), *P. aeruginosa* (encontrada em pessoas com fibrose cística, vítimas de queimaduras e em pacientes com neutropenia) e *L. pneumophila*, observada particularmente em receptores de órgãos transplantados.
- O termo *organismos atípicos* é usado para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella burnetii* e vírus (vírus influenza tipos A e B, metapneumovírus humano), já que eles não são detectáveis na técnica de Gram nem crescem nos meios de cultura bacteriana padrão.
- As pneumonias bacterianas são caracterizadas por inflamações neutrofílicas predominantemente intra-alveolares, enquanto a pneumonia viral mostra inflamação linfocítica intersticial. Podem ser observadas inclusões virais características.

■ Abscessos pulmonares geralmente são causados por organismos anaeróbicos ou por infecções mistas e ocorrem frequentemente em indivíduos debilitados, após aspiração da flora oral.

Pneumonia por Aspiração

A pneumonia por aspiração ocorre em pacientes muito debilitados ou naqueles que aspiram o conteúdo gástrico quando estão inconscientes (p. ex., após um AVC) ou durante episódios repetidos de vômitos. Esses pacientes apresentam reflexos de engasgo e de deglutição anormais, que predispõem à aspiração. A pneumonia resultante é em parte química, em razão dos efeitos irritantes do ácido gástrico, e em parte bacteriana (em virtude da flora oral). Tipicamente, mais de um organismo é recuperado na cultura, sendo os aeróbios mais comuns que os anaeróbios. Esse tipo de pneumonia frequentemente é necrotizante, segue um curso clínico fulminante e é uma frequente causa de morte. Naqueles que sobrevivem, o abscesso pulmonar é uma complicação comum.

A microaspiração, por outro lado, ocorre frequentemente em quase todas as pessoas, especialmente em indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico. Ela resulta, geralmente, em pequenos granulomas malformados, não necrotizantes, com reação das células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho. Geralmente, não traz consequências, mas pode exacerbar outras doenças pulmonares preexistentes como asma, fibrose intersticial e rejeição pulmonar.

Abscesso Pulmonar

O termo *abscesso pulmonar* descreve um processo supurativo local que produz necrose do tecido pulmonar. Cirurgias orofaríngeas ou procedimentos odontológicos, infecções sinobrônquicas e bronquiectasia desempenham papéis importantes em seu desenvolvimento.

Etiologia e Patogenia

Embora em circunstâncias apropriadas qualquer patógeno possa produzir um abscesso, os organismos comumente isolados incluem estreptococos aeróbicos e anaeróbicos, *S. aureus* e uma série de organismos Gram-negativos. As infecções mistas geralmente ocorrem por causa do importante papel causal desempenhado pela inalação de material estranho. Os *organismos anaeróbicos* geralmente encontrados na cavidade oral, incluindo membros das espécies de *Bacteroides*, *Fusobacterium* e *Peptococcus*, são os isolados exclusivos em aproximadamente 60% dos casos. Os organismos causadores são introduzidos pelos seguintes mecanismos:

- *Aspiração de material infectante* (a causa mais frequente). É particularmente comum no alcoolismo agudo, coma, anestesia, sinusite, sepse gengival-dentária e debilitação física, quando os reflexos da tosse estão suprimidos. A aspiração causa primeiramente pneumonia, que progride para necrose tecidual e formação de abscessos pulmonares.
- *Infecção pulmonar primária antecedente*. A formação de abscessos pós-pneumônicos geralmente está associada a *S. aureus*, *K. pneumoniae* e pneumococos tipo 3. Indivíduos pós-transplante ou imunossuprimidos por outros motivos correm um risco especial.
- *Embolia séptica*. Êmbolos infectados da tromboflebite em qualquer porção da circulação venosa sistêmica ou provenientes de vegetações de endocardite bacteriana infecciosa do lado direito do coração são aprisionados no pulmão.
- *Neoplasia*. A infecção secundária é particularmente comum no segmento broncopulmonar obstruído por um tumor maligno primário ou secundário (*pneumonia pós-obstrutiva*).
- *Diversos*. Traumas pulmonares penetrantes; disseminação de infecções de um órgão vizinho, como supuração no esôfago, na coluna vertebral, no espaço subfrênico ou na cavidade pleural; e semeadura hematogênica do pulmão por organismos piogênicos podem levar à formação de abscesso pulmonar.

Quando todas essas causas são excluídas, ainda existem casos nos quais uma base perceptível para formação do abscesso não pode ser identificada. Esses são referidos como *abscessos pulmonares criptogênicos primários*.

Morfologia

Os abscessos variam em diâmetro de poucos milímetros a grandes cavidades de 5 a 6 cm (Fig. 15-36). Eles podem afetar qualquer parte do pulmão e podem ser únicos ou múltiplos. Abscessos pulmonares decorrentes de aspiração são mais comuns à direita (em razão de o brônquio principal direito ser mais verticalizado) e na maioria das vezes são únicos. Abscessos que se desenvolvem no curso de pneumonia ou bronquiectasia geralmente são múltiplos, basais e difusamente dispersos. Êmbolos sépticos e abscessos piêmicos são múltiplos e podem afetar qualquer região dos pulmões.

FIGURA 15-36 Superfície cortada do pulmão, exibindo dois abscessos. (Cortesia do Dr. M. Kamran Mirza, University of Chicago, Chicago, Ill.)

A **alteração histológica cardinal em todos os abscessos é a destruição supurativa do parênquima pulmonar no interior de uma área central de cavitação**. A cavidade dos abscessos pode ser preenchida com resíduos supurativos ou, se houver comunicação com uma passagem de ar, pode ser drenado parcialmente para criar uma cavidade contendo ar (nível hidroaéreo). Infecções saprófitas superpostas tendem a se desenvolver nos debris necróticos. A infecção contínua leva à formação de grandes cavidades multiloculares, esverdeadas e enegrecidas, fétidas, pouco demarcadas, designadas como gangrena do pulmão. Nos casos crônicos, uma proliferação fibroblástica considerável produz uma parede fibrosa.

Curso Clínico

As manifestações dos abscessos pulmonares são muito semelhantes às da bronquiectasia e são caracterizadas, principalmente, por tosse, febre e quantidades copiosas de escarro purulento ou sanguinolento, de odor fétido. Febre, dor torácica e perda de peso são comuns. Baqueteamento dos dedos das mãos e dos pés pode aparecer dentro de poucas semanas após a instalação de um abscesso. Esse diagnóstico pode ser suspeitado somente a partir de achados clínicos e deve ser confirmado radiologicamente. Sempre que um abscesso for descoberto em indivíduos mais velhos, é importante descartar um carcinoma subjacente, o qual está presente em 10% a 15% dos casos.

A evolução dos abscessos é variável. Com terapia antimicrobiana, a maioria se resolve, deixando para trás uma

cicatriz. As complicações incluem extensão da infecção para a cavidade pleural, hemorragia, desenvolvimento de *abscessos cerebrais* ou *meningite* devido a êmbolos sépticos, e (raramente) amiloidose secundária (tipo AA).

Pneumonia Crônica

A pneumonia crônica, na maioria das vezes, é uma lesão localizada em pacientes imunocompetentes, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais. Tipicamente, a reação inflamatória é granulomatosa e é causada por bactérias (p. ex., *M. tuberculosis*) ou fungos (p. ex., *Histoplasma capsulatum*). A tuberculose do pulmão e outros órgãos está descrita no Capítulo 8. As pneumonias crônicas causadas por fungos serão discutidas aqui.

Histoplasmose

A infecção por *Histoplasma capsulatum* é adquirida por inalação de partículas de poeira do solo contaminado com excrementos de pássaros ou morcegos que contêm pequenos esporos (microconídios), a forma infecciosa do fungo. Ela é endêmica ao longo dos rios Ohio e Mississipi e no Caribe. Também foi observada no México, Américas do Sul e Central, partes do leste e do sul da Europa, África, Ásia oriental e Austrália. Da mesma forma que o *M. tuberculosis*, o *H. capsulatum* é um patógeno intracelular encontrado principalmente em fagócitos. A apresentação clínica e as lesões morfológicas da histoplasmose também são notavelmente semelhantes às da tuberculose, incluindo (1) envolvimento pulmonar primário frequentemente latente e autolimitado, que pode resultar em lesões arredondadas na radiografia de tórax; (2) doença pulmonar secundária crônica e progressiva, localizada nos ápices pulmonares e que causa tosse, febre e suores noturnos; (3) infecção disseminada para locais extrapulmonares, incluindo o mediastino, glândulas adrenais, fígado ou meninges; e (4) uma doença amplamente disseminada em pacientes imunocomprometidos. A histoplasmose pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes, mas, como se espera, é mais severa em indivíduos com imunidade celular diminuída.

A patogenia da histoplasmose não é completamente compreendida. Sabe-se que os macrófagos são os principais alvos da infecção. O *H. capsulatum* pode ser internalizado nos macrófagos depois da opsonização com o anticorpo. Leveduras de *Histoplasma* podem multiplicar-se no interior do fagossomo e lisar a célula hospedeira. As infecções por *Histoplasma* são controladas por células T auxiliares, que reconhecem antígenos da parede celular dos fungos e proteínas de choque térmico, e subsequentemente secretam IFN-γ, que ativa os macrófagos para eliminar as leveduras intracelulares. Além disso, o *Histoplasma* induz os macrófagos a secretarem TNF, que recruta e estimula outros macrófagos para exterminarem o *Histoplasma*.

Morfologia

Em pulmões de adultos saudáveis, as infecções por *Histoplasma* produzem **granulomas**, que geralmente sofrem necrose caseosa e coalescem para produzir grandes áreas de consolidação, mas também podem se liquefazer para formar cavidades (particularmente em pacientes com DPOC). Com a resolução espontânea ou tratamento efetivo, essas lesões sofrem fibrose e calcificação concêntrica (aspecto de casca de árvore) (Fig. 15-37*A*). A diferenciação histológica com a tuberculose, sarcoidose e coccidioidomicose requer identificação das formas de levedura de paredes delgadas, de 3 a 5 μm, que podem persistir nos tecidos por muitos anos.

FIGURA 15-37 Histoplasmose. **A**, Granuloma por histoplasma do pulmão seccionado. **B**, O *Histoplasma capsulatum* na forma de leveduras preenche fagócitos nos pulmões de pacientes com histoplasmose disseminada; os detalhes mostram em grande aumento as leveduras germinadas com bases finas e forma de peras (coloração pela prata).

Na **histoplasmose disseminada fulminante**, que ocorre em indivíduos imunossuprimidos, os granulomas não são formados; em vez disso, ocorrem acúmulos focais de fagócitos mononucleares preenchidos por formas fúngicas por todo o corpo (Fig. 15-37*B*).

O diagnóstico da histoplasmose é estabelecido por cultura ou identificação do fungo nas lesões teciduais. Além disso, testes sorológicos para anticorpos e antígenos também estão disponíveis. A detecção do antígeno em líquidos corporais é mais útil em estágios iniciais, porque anticorpos só são formados em 2 a 6 semanas após a infecção.

Blastomicose

O *Blastomyces dermatitidis* é um fungo dimórfico, habitante do solo. Ele causa doença na região central e no sudeste dos Estados Unidos; a infecção também ocorre no Canadá, México, Oriente Médio, África e Índia. Há três formas clínicas: *blastomicose pulmonar*, *blastomicose disseminada* e uma *forma cutânea primária* rara, que resulta da inoculação direta dos organismos na pele. A blastomicose pulmonar, na maioria das vezes, se apresenta como uma doença abrupta, com tosse produtiva, cefaleia, dor torácica, perda de peso, febre, dor abdominal, suores noturnos, calafrios e anorexia. As radiografias de tórax revelam consolidação lobar, infiltrados multilobares, infiltrados peri-hilares, múltiplos nódulos ou infiltrados miliares. Os lobos superiores são envolvidos com mais frequência. A pneumonia geralmente se resolve de maneira espontânea, mas pode persistir ou progredir para uma lesão crônica.

Morfologia

No hospedeiro normal, as lesões pulmonares da blastomicose são granulomas supurativos. Os macrófagos apresentam uma capacidade limitada de ingerir e exterminar o *B. dermatitidis*, e a persistência de células de levedura leva ao recrutamento contínuo de neutrófilos. Nos tecidos, o *B. dermatitidis* é uma célula de levedura redonda, de 5 a 15 μm, que se divide por brotamento de base ampla. Possui uma parede celular espessa, de duplo contorno e núcleos visíveis (Fig. 15-38). O envolvimento da pele e da laringe está associado a uma hiperplasia epitelial acentuada, que pode ser confundida com carcinoma de células escamosas.

FIGURA 15-38 Blastomicose. **A**, Estão presentes leveduras germinativas arredondadas, maiores que neutrófilos. Perceba a parede espessa característica e o núcleo (não observado em outros fungos). **B**, Coloração pela prata.

Coccidioidomicose

Quase todos que inalam os esporos de *Coccidioidomicose immitis* são infectados e desenvolvem uma reação de hipersensibilidade tardia ao fungo. De fato, mais de 80% das pessoas nas áreas endêmicas do sudoeste e oeste dos Estados Unidos e no México apresentam reação positiva ao teste cutâneo. Um motivo para a infectividade por *C. immitis* é que os artroconídios infecciosos, quando ingeridos pelos macrófagos alveolares, bloqueiam a fusão do fagossomo e do lisossomo e, desse modo, resistem ao extermínio intracelular. Como no caso do *Histoplasma*, a maioria das infecções primárias por *C. immitis* é assintomática, porém 10% das pessoas infectadas desenvolvem lesões pulmonares, febre, tosse e dor pleurítica, acompanhadas por eritema nodoso ou eritema multiforme (o complexo da febre do Vale de São Joaquim). Menos de 1% das pessoas desenvolve infecção disseminada por *C. immitis*, que frequentemente envolve a pele e as meninges. Determinados grupos étnicos (p. ex., filipinos e afro-americanos) e os imunossuprimidos têm um risco particularmente alto de doença disseminada.

Morfologia

As lesões pulmonares primárias e secundárias de *C. immitis* são semelhantes às lesões granulomatosas por *Histoplasma*. No interior dos macrófagos ou de células gigantes, o *C. immitis* está presente como esférulas não germinativas de paredes espessas de 20 a 60 μm de diâmetro, muitas vezes preenchidas por pequenos endósporos. Uma reação piogênica é superposta quando as esférulas se rompem para liberar os endósporos (Fig. 15-39). A rara doença progressiva por *C. immitis* envolve pulmões, meninges, pele, ossos, glândulas adrenais, linfonodos, baço ou fígado. Em todos esses locais, a resposta inflamatória pode ser puramente granulomatosa, piogênica ou mista. Lesões purulentas predominam em pacientes com resistência diminuída e com disseminação ampla.

FIGURA 15-39 Coccidioidomicose. Esferas intactas e rompidas são observadas.

Pneumonia no Hospedeiro Imunocomprometido

O aparecimento de um infiltrado pulmonar, com ou sem sinais de infecção (p. ex., febre), é uma das complicações mais sérias e comuns em pacientes cujas defesas imunes estejam suprimidas por doenças, terapias imunossupressoras para transplantes de órgãos ou células-tronco hematopoiéticas, quimioterapia para tumores ou irradiação. Uma grande variedade dos chamados agentes infecciosos oportunistas, muitos dos quais raramente causam infecções em hospedeiros normais, pode causar essas pneumonias, e geralmente mais de um agente está envolvido. A mortalidade devida a essas infecções oportunistas é alta. A Tabela 15-8 relaciona alguns agentes oportunistas de acordo com sua prevalência e com o fato de causarem infiltrados pulmonares locais ou difusos. O diagnóstico diferencial desses infiltrados inclui reações medicamentosas e envolvimento do pulmão por um tumor. As infecções específicas são discutidas no Capítulo 8. Destas, as que envolvem o pulmão mais comumente podem ser classificadas de acordo com o agente etiológico: (1) bactérias (*P. aeruginosa*, espécies de *Mycobacterium*, *L. pneumophila* e *Listeria monocytogenes*), (2) vírus (citomegalovírus [CMV] e herpesvírus) e (3) fungos (*P. jiroveci*, espécies de *Candida*, espécies de *Aspergillus*, *Phycomycetes* e *Cryptococcus neoformans*).

Tabela 15-8

Causas de Infiltrados Pulmonares e Hospedeiros Imunocomprometidos

Infiltrados Difusos	Infiltrados Focais
Comuns	
Citomegalovírus	Infecções bacterianas Gram-negativas
Pneumocystis jiroveci	*Staphylococcus aureus*
Reações a fármacos	*Aspergillus*
	Cândida
	Malignidade
Incomuns	
Pneumonia bacteriana	*Cryptococcus*
Aspergillus	*Mucor*
Cryptococcus	*Pneumocystis jiroveci*
Malignidade	*Legionella pneumophila*

Doença Pulmonar na Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

As doenças pulmonares compreendem de 30% a 40% das hospitalizações em indivíduos infectados pelo HIV. Embora o uso de agentes antirretrovirais potentes e de quimioprofilaxia eficaz tenha alterado drasticamente a incidência e o prognóstico da doença pulmonar em pessoas infectadas por HIV, a pletora de agentes infecciosos e outras lesões pulmonares transforma o diagnóstico e o tratamento em um desafio único. Alguns desses agentes microbianos individuais que afetam os indivíduos infectados por HIV já foram discutidos; esta seção foca apenas os princípios gerais da doença pulmonar associada ao HIV.

- Apesar da ênfase em infecções oportunistas, devemos lembrar que as infecções bacterianas do trato respiratório inferior causadas pelos patógenos "usuais" estão entre os distúrbios pulmonares mais sérios na infecção por HIV. Os organismos implicados incluem *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* e bacilos Gram-negativos. Pneumonias bacterianas em indivíduos infectados pelo HIV são mais comuns, mais severas e mais frequentemente associadas à bacteremia que naqueles sem infecção por HIV.
- Nem todos os infiltrados pulmonares em indivíduos infectados por HIV têm etiologia infecciosa. Uma enormidade de doenças não infecciosas, incluindo sarcoma de Kaposi (Caps. 6 e 11), linfoma não Hodgkin (Cap. 13) e câncer pulmonar, ocorre com frequência aumentada e não deve ser excluída.
- A contagem de células T CD4+ determina o risco de infecção por organismos específicos. Como regra prática, as infecções bacterianas e tuberculose são mais prováveis com contagens de CD4+ mais elevadas (> 200 células/mm^3). A pneumonia por *Pneumocystis* geralmente ocorre com contagens de CD4+ abaixo de 200 células/mm^3, enquanto infecções por citomegalovírus, fungos e pelo complexo de *Mycobacterium avium* são raras até os estágios muito tardios da imunossupressão (contagens de CD4+ abaixo de 50 células/mm^3).

Finalmente, a doença pulmonar em indivíduos infectados por HIV pode resultar de mais de uma causa, e mesmo os patógenos comuns podem apresentar manifestações atípicas. Portanto, a avaliação diagnóstica desses pacientes pode ser mais extensa (e dispendiosa) do que seria necessário em um indivíduo imunocompetente.

Transplante de Pulmão

As indicações para transplante podem incluir quase todas as doenças pulmonares terminais não neoplásicas, desde que o paciente não apresente qualquer outra doença grave que possa impedir a terapia imunossupressora durante toda a vida. As indicações mais comuns são enfisema em estágio final, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística e hipertensão arterial pulmonar idiopática/familiar. Embora transplantes bilaterais de pulmão e de

coração-pulmão sejam possíveis, em muitos casos o transplante de um único pulmão é realizado, oferecendo melhora suficiente na função pulmonar para dois receptores a partir de um único doador (que são muito escassos). Quando uma infecção crônica bilateral está presente (p. ex., fibrose cística, bronquiectasia), os dois pulmões do receptor devem ser substituídos para remover o reservatório de infecção.

Com a melhora das técnicas cirúrgicas e de preservação de órgãos, complicações pós-operatórias (p. ex., deiscência da anastomose, trombose vascular, disfunção primária do enxerto) felizmente estão se tornando raras. O pulmão transplantado está sujeito a duas complicações principais: infecções e rejeição.

- As **infecções pulmonares** em pacientes de transplante de pulmão são essencialmente aquelas de qualquer hospedeiro imunocomprometido, discutidas anteriormente. No período pós-transplante inicial (nas primeiras semanas), as infecções bacterianas são mais comuns. Com a profilaxia com ganciclovir e a correspondência da sorologia para CMV do doador-receptor, a pneumonia por CMV ocorre menos frequentemente e é menos severa, embora algumas cepas resistentes estejam emergindo. A maioria das infecções ocorre entre o 3° e o 12° mês após o transplante. A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é rara, uma vez que quase todos os pacientes recebem profilaxia adequada, geralmente com Bactrim (sulfametoxazol- trimetoprim). As infecções fúngicas são decorrentes principalmente de espécies de *Candida* e *Aspergillus* e envolvem o local da anastomose brônquica e/ou o pulmão.
- A **rejeição aguda** do pulmão ocorre, em algum grau, em todos os pacientes, apesar da imunossupressão de rotina. Aparece frequentemente várias semanas a meses após a cirurgia, mas também pode vir anos mais tarde, ou sempre que a imunossupressão for diminuída. O paciente se apresenta com febre, dispneia, tosse e infiltrados radiológicos. Uma vez que esses achados são semelhantes aos do quadro de infecção, o diagnóstico muitas vezes depende da biópsia transbrônquica.
- A **rejeição crônica** é um problema significativo em pelo menos metade de todos os pacientes em 3 a 5 anos pós- transplante. É manifestada por tosse, dispneia e uma diminuição irreversível nos testes de função pulmonar devido à fibrose pulmonar.

Morfologia

Os aspectos morfológicos da rejeição aguda são primariamente aqueles de infiltrados inflamatórios (linfócitos, plasmócitos e alguns neutrófilos e eosinófilos), ao redor dos pequenos vasos, na submucosa das vias aéreas, ou em ambos. O principal achado morfológico de rejeição crônica é a **bronquiolite obliterante**, a oclusão parcial ou completa das pequenas vias aéreas por fibrose, com ou sem inflamação ativa (Fig. 15-40). A bronquiolite obliterante é irregular e, portanto, difícil de diagnosticar por biópsia transbrônquica. A bronquiectasia e a fibrose pulmonar podem se desenvolver em casos de longa duração.

FIGURA 15-40 Rejeição crônica de um aloenxerto de pulmão associados com bronquíolo (bronquiolite obliterante). Uma artéria pulmonar adjacente é normal. (Cortesia do Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.)

A rejeição celular aguda das vias aéreas (o suposto precursor da obliteração fibrosa subsequente dessas vias aéreas) geralmente responde à terapia, porém o tratamento da bronquiolite obliterante estabelecida tem sido desapontador. Seu progresso pode ser retardado ou mesmo interrompido por algum tempo, mas não pode ser revertido. Complicações pouco frequentes do transplante de pulmão incluem arteriosclerose pulmonar acelerada no enxerto e linfoma de células B associado ao EBV. Com a melhora contínua das terapias cirúrgicas, imunossupressoras e antimicrobianas, a evolução em curto prazo do transplante de pulmão melhorou consideravelmente, embora ainda não seja tão boa quanto as dos transplantes renal ou cardíaco. As taxas de sobrevida em 1, 5 e 10 anos correspondem a 79%, 53% e 30%, respectivamente.

Tumores

Uma variedade de tumores benignos e malignos pode surgir no pulmão, porém 90% a 95% são carcinomas, aproximadamente 5% são carcinoides brônquicos e 2% a 5% são neoplasias mesenquimais e outros tipos diversos.

Carcinomas

O câncer de pulmão atualmente é o câncer diagnosticado com maior frequência no mundo entre os tipos principais (estimativa de 1,6 milhão de casos novos em 2008) **e a causa de mortalidade por câncer mais comum mundialmente** (1.380.000 mortes em 2008). Isso se deve, em grande parte, aos efeitos carcinogênicos do tabagismo. Nas próximas décadas, as alterações no hábito de fumar influenciarão muito na incidência e mortalidade do câncer de pulmão, assim como na prevalência dos vários tipos histológicos de câncer de pulmão.

O número de novos casos de câncer de pulmão em 2012 nos Estados Unidos foi estimado em 226.160 (observe que, em 1950, esse número correspondia a 18.000), representando aproximadamente 14% dos diagnósticos de câncer e 160.340 mortes, aproximadamente 28% das mortes por câncer. Como podemos perceber nesses fatos, em que a mortalidade anual é praticamente igual à incidência anual, o prognóstico geral para pacientes afetados permanece sombrio. Desde o início dos anos 1990, a incidência e a mortalidade do câncer pulmonar têm

diminuído em homens devido à queda das taxas de tabgismo nos últimos 35 anos. Contudo, a diminuição dos padrões de tabagismo entre as mulheres está bem atrás da observada nos homens. Desde 1987, a cada ano, mais mulheres morreram mais de câncer de pulmão do que de câncer de mama, que por mais de 40 anos tinha sido a principal causa de morte por câncer em mulheres. O câncer de pulmão ocorre mais frequentemente entre as idades de 40 e 70 anos, com um pico de incidência entre os 50 ou 60 anos. Apenas 2% de todos os casos aparecem antes dos 40 anos de idade.

Etiologia e Patogenia

A maioria (mas não todos) dos cânceres pulmonares está associada a um carcinógeno bem conhecido — o tabagismo. Além disso, há outros fatores ambientais e genéticos que serão discutidos depois do papel do tabagismo. As alterações moleculares variam entre os subtipos histológicos, que serão descritos posteriormente. Basta dizer que os cânceres pulmonares podem ser amplamente classificados nos tipos de pequenas células e não pequenas células, e o último grupo é constituído por carcinomas de células escamosas e adenocarcinomas.

Tabagismo

Aproximadamente 80% dos cânceres de pulmão ocorrem em fumantes ativos ou naqueles que pararam de fumar recentemente. Há uma correlação quase linear entre a frequência do câncer de pulmão e a quantidade de maços/ano consumida. O risco aumentado torna-se 60 vezes maior entre fumantes pesados habituais (dois maços ao dia, por 20 anos) comparado com o de não fumantes. Contudo, como o câncer de pulmão se desenvolve em apenas 11% dos fumantes pesados, há outros fatores que predispõem os indivíduos a essa doença mortal. Por razões que ainda não estão claras, as mulheres têm maior suscetibilidade aos carcinógenos da fumaça do tabaco que os homens. Embora o abandono do hábito de fumar diminua o risco de câncer de pulmão com o tempo, ele pode nunca voltar aos níveis basais. De fato, as alterações genéticas que antecedem o câncer de pulmão podem persistir por muitos anos no epitélio brônquico de ex-fumantes. Fumar passivamente (proximidade aos fumantes) aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão em aproximadamente duas vezes, quando comparado com não fumantes. Fumar cachimbo e charutos também aumenta o risco, mas de maneira mais modesta.

Embora a duração e intensidade do tabagismo estejam bem correlacionadas com o risco de câncer, nem todas as pessoas expostas ao tabaco desenvolvem câncer. Alguns destes podem ser obra do acaso, mas é também provável que o efeito mutagênico dos carcinógenos do tabaco seja modificado por variáveis genéticas. Lembre-se de que muitos produtos químicos (pró-carcinógenos) são convertidos em carcinógenos através da ativação pelo sistema de enzimas mono-oxigenases P-450 altamente polimórficas (Cap. 9). Os polimorfismos específicos do P-450 tem capacidade aumentada para ativar pró-carcinogênicos na fumaça do tabaco, e fumantes com essas variações genéticas parecem incorrer em um risco maior de câncer de pulmão. De maneira similar, os indivíduos cujos linfócitos do sangue periférico mostram quebras cromossômicas mais numerosas depois da exposição a carcinógenos relacionados ao tabaco (genótipo de sensibilidade mutagênica) apresentam um risco maior do que 10 vezes de desenvolvimento de câncer pulmonar quando comparados a grupos-controle, provavelmente por conta da variação genética em genes envolvidos no reparo do DNA.

As alterações histológicas correlacionadas com as etapas no caminho da transformação neoplásica estão mais bem documentadas para carcinomas de células escamosas e são descritas de maneira mais detalhada posteriormente. Há uma correlação linear entre a intensidade de exposição à fumaça do tabaco e a aparição de mais alterações epiteliais mais preocupantes. Estas começam preferivelmente com uma hiperplasia de células basais de aparência inócua e com metaplasia escamosa e progridem para displasia escamosa e carcinoma *in situ*, o último estágio antes da progressão para um câncer invasivo.

Infelizmente, os efeitos carcinógenos da fumaça do tabaco se estendem àqueles que vivem e trabalham com fumantes. O *fumo passivo* ou a fumaça de tabaco ambiental contém numerosos carcinógenos humanos para os quais não existe um nível de exposição seguro. Estima-se que, a cada ano, aproximadamente 3.000 adultos não fumantes morram de câncer pulmonar como resultado da inalação passiva da fumaça do tabaco. A fumaça de charutos e cachimbos também aumenta o risco, embora em proporções menores que a fumaça de cigarros. O uso de outros produtos de tabaco sem fumaça não é um substituto seguro para o fumo de cigarros ou charutos, uma vez que esses produtos poupam os pulmões mas causam câncer oral e podem levar à dependência de nicotina.

Riscos Industriais

Certas exposições industriais, como asbestos, arsênico, cromo, urânio, níquel, cloreto de vinila e gás mostarda aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. A *radiação* ionizante em altas doses é carcinogênica. Havia um aumento na incidência do câncer de pulmão entre os sobreviventes das explosões das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, bem como nos trabalhadores altamente envolvidos na limpeza depois do desastre de Chernobyl. O *urânio* é fracamente radioativo, porém as taxas de câncer de pulmão entre mineradores de urânio não fumantes são quatro vezes maiores que as da população geral, e, entre mineradores fumantes, são aproximadamente 10 vezes maiores. A exposição a *asbestos* também aumenta os riscos de desenvolvimento do câncer de pulmão. O período de latência antes do desenvolvimento de câncer de pulmão é de 10 a 30 anos. O câncer de pulmão é a malignidade mais frequente em indivíduos expostos a asbestos, particularmente quando em conjunto com tabagismo. Os trabalhadores de asbestos que não fumam têm cinco vezes mais risco de desenvolverem câncer de pulmão que indivíduos de grupos-controle não tabagistas, e os que fumam têm 55 vezes mais risco.

Poluição do Ar

Não é certo se a poluição do ar, por si só, aumenta os riscos de câncer no pulmão, mas ela provavelmente aumenta o risco nos indivíduos que fumam ou estão expostos a fumaça de tabaco de terceiros. Isso se dá por diferentes mecanismos. A exposição crônica a partículas do ar poluído pode causar irritação dos pulmões, inflamação e reparo, e você se lembra que as inflamações e reparos crônicos aumentam os riscos de vários tipos de câncer (Cap. 7). Uma forma específica de poluição do ar que contribui para o aumento do risco de câncer de pulmão é o gás radônio. O radônio é um gás abundante em radioatividade que foi associado epidemiologicamente ao aumento do câncer de pulmão em mineradores de urânio, particularmente nos fumantes. Isso gerou uma preocupação de que a exposição em baixos níveis (p. ex., em casas bem isoladas em áreas com altos níveis naturais de radônio no solo) também poderia aumentar a incidência de cânceres de pulmão, mas esse ponto permanece incerto.

Genética Molecular

Como em outras formas de câncer (Cap. 7), os carcinomas pulmonares relacionados ao tabagismo se originam por um acúmulo gradativo de mutações oncogênicas "condutoras" que resultam na transformação neoplásica das células epiteliais pulmonares. Algumas alterações genéticas associadas com câncer podem ser encontradas nos epitélios brônquicos "benignos" de fumantes sem câncer pulmonar, sugerindo que grandes áreas da mucosa respiratória são mutagenizadas pela exposição a carcinógenos da fumaça do tabaco ("efeito de campo"). Nesse solo fértil, as poucas células que acumulam um arsenal suficiente de mutações condutoras complementares para adquirirem todas as marcas registradas de câncer (Cap. 7) se transformam em carcinomas invasivos.

Os carcinomas pulmonares caem em vários subgrupos histológicos principais (ver adiante), cada um com características moleculares distintas, como se segue:

- Os *carcinomas de células escamosas*, que estão altamente associados com a exposição à fumaça do tabaco, são portadores de várias aberrações genéticas, muitas das quais são deleções cromossômicas envolvendo os *loci* supressores de tumor. Essas perdas, especialmente as que envolvem o 3p, 9p (local do gene *CDKN2A*) e 17p (local do gene *TP53*) são eventos iniciais na evolução do tumor, sendo detectadas em uma frequência notável nas células histologicamente normais da mucosa respiratória de fumantes. Os carcinomas de células escamosas mostram a frequência mais alta de mutações *TP53* entre todos os tipos histológicos de carcinoma pulmonar. A superexpressão da proteína p53 (como observada na coloração por imuno-histoquímica), um marcador da mutação no *TP53*, também é um evento inicial, sendo relatada em 10% a 50% das displasias escamosas e em 60% a 90% dos carcinomas de células escamosas *in situ*. A perda de expressão do gene supressor de tumor do retinoblastoma (RB) é identificada por imuno-histoquímica em 15% dos carcinomas de células escamosas. O gene inibidor de cinase dependente de ciclina *CDKN2A* é inativado, e seu produto proteico, p16, é perdido em 65% de tumores. Recentemente, foi reconhecido que muitos carcinomas de células escamosas têm amplificação do *FGFR1*, um gene decodificador do receptor tirosina- cinase do fator de crescimento de fibroblastos.
- O *carcinoma de pequenas células* mostra a associação mais forte com o tabagismo, e apesar de suas caraterísticas histológicas divergentes, compartilha muitas características moleculares com carcinomas de células escamosas.

Isso inclui frequentes aberrações com perda de função envolvendo o *TP53* (75% a 90% dos tumores), *RB* (quase 100% dos tumores) e deleções no cromossomo 3p. Também é comum a amplificação dos genes da família *MYC*.

• O *adenocarcinoma* é marcado por mutações com ganho de função oncogênicas envolvendo componentes das vias de sinalização dos receptores do fator de crescimento. Todas são encontradas numa minoria de tumores, mas juntos, eles somam uma fração substancial de tumores como um todo. Elas incluem mutações de ganho de função em múltiplos genes decodificadores de receptores tirosina-cinase, incluindo *EGFR*, *ALK*, *ROS*, *MET* e *RET*, que também sofrem mutações em outras formas de câncer. Tumores sem mutações do gene tirosina-cinase geralmente têm mutações no gene *KRAS*, que você deve lembrar, está abaixo do receptor tirosina-cinase nas vias de sinalização dos fatores de crescimento.

Câncer de Pulmão em Não Fumantes

A OMS estima que 25% dos casos de câncer de pulmão no mundo ocorrem em indivíduos que nunca fumaram. Essa porcentagem provavelmente se aproxima dos 10%-15% em países ocidentais. Esses cânceres ocorrem mais comumente em mulheres, e a maioria é de adenocarcinomas. Os cânceres em não fumantes provavelmente apresenta mutações no *EGFR*, e quase nunca têm mutações *KRAS*; as mutações *TP53* não são incomuns, mas ocorrem com menos frequência do que em cânceres relacionados ao tabagismo.

Lesões Precursoras (Pré-invasivas)

Quatro tipos de lesões morfológicas epiteliais precursoras são reconhecidos: (1) displasia escamosa e carcinoma *in situ*, (2) hiperplasia adenomatosa atípica, (3) adenocarcinoma *in situ*, e (4) hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares idiopática difusa. Deve-se lembrar que o termo *precursor* não implica que a progressão para o câncer seja inevitável. Atualmente não é possível diferenciar as lesões precursoras que progridem daquelas que permanecem localizadas ou regridem.

Classificação

A classificação do tumor é importante para a consistência no tratamento do paciente e porque fornece uma base para estudos epidemiológicos e biológicos. A classificação mais recente está apresentada da Tabela 15-9. Diversas variantes histológicas de cada tipo de câncer de pulmão são descritas; contudo, sua importância clínica ainda não foi determinada, exceto conforme mencionado aqui. As proporções relativas das principais categorias são:

Tabela 15-9

Classificação Histológica de Tumores Pulmonares Epiteliais Malignos

Classificação do Tumor
Carcinoma de células escamosas
Papilar, células claras, pequenas células, basaloide
Carcinoma de pequenas células
Carcinoma de pequenas células combinado
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma minimamente invasivo (mucinoso e não mucinoso)
Lepídico, acinar; papilar, sólido (de acordo com o padrão predominante)
Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma de grandes células
Carcinoma neuroendócrino de grandes células
Carcinoma adenoescamoso
Carcinomas com elementos pleomórficos, sarcomatoides ou sarcomatosos
Tumores carcinoides
Típicos, atípicos
Carcinomas do tipo glândula salivar

• Adenocarcinoma (38%).
• Carcinoma de células escamosas (20%).
• Carcinoma de pequenas células (14%).
• Carcinoma de grandes células (3%).
• Outros (25%).

Pode haver misturas de padrões histológicos, inclusive no mesmo tumor. Portanto, combinações de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma ou de carcinomas de pequenas células e de células escamosas ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes.

A incidência do adenocarcinoma aumentou significativamente nas últimas 2 décadas. O adenocarcinoma é, atualmente, a forma mais comum de câncer de pulmão em mulheres e, em muitos estudos, em homens também. A base para essa mudança não é clara. Um possível fator é o aumento do número de mulheres tabagistas, porém isso apenas destaca nossa falta de conhecimento sobre o motivo pelo qual as mulheres tendem a desenvolver mais adenocarcinomas. Uma possibilidade é que as alterações no tipo de cigarro (pontas dos filtros, baixo alcatrão e nicotina) levaram os fumantes a inalar mais profundamente e, consequentemente, a expor mais as vias aéreas periféricas e as células (com uma predileção pelo adenocarcinoma) a carcinógenos.

Morfologia

Os carcinomas pulmonares podem se originar na periferia do pulmão (muito frequentemente em adenocarcinomas) ou na região central/hiliar (geralmente carcinomas de células escamosas), às vezes associados a lesões precursoras reconhecíveis.

A **hiperplasia adenomatosa atípica** é uma pequena lesão (≤ 5 mm) caracterizada por pneumócitos displásicos revestindo paredes alveolares que são levemente fibróticas (Fig. 15-41). Ela pode ser única ou múltipla e pode estar no pulmão adjacente ao tumor invasivo ou longe dele.

FIGURA 15-41 Hiperplasia adenomatosa atípica. O epitélio é cuboide e há fibrose intersticial leve.

O **adenocarcinoma *in situ*** (anteriormente chamado carcinoma bronquioloalveolar) é uma lesão de menos de 3 cm, composta inteiramente por células displásicas que crescem ao longo do septo alveolar preexistente. As células exibem mais displasia que na hiperplasia adenomatosa atípica e podem ter ou não mucina intracelular (adenocarcinoma *in situ* mucinoso ou não mucinoso, respectivamente) (Fig. 15-42).

FIGURA 15-42 Adenocarcinoma *in situ*, subtipo mucinoso. O crescimento característico ao longo do septo alveolar preexistente é evidente, sem invasão.

O **adenocarcinoma** é um tumor epitelial maligno invasivo com diferenciação glandular ou produção de mucina pelas células tumorais. Os adenocarcinomas crescem em vários padrões, incluindo acinar, lepídico, papilar, micropapilar, e sólido com produção de mucina. Em comparação com os carcinomas de células escamosas, as lesões em geral estão localizadas mais perifericamente e tendem a ser menores. Variam histologicamente de tumores bem diferenciados com elementos glandulares óbvios (Fig. 15-43*A*) a lesões papilares que lembram outros carcinomas papilares e até massas sólidas com glândulas e células produtoras de mucina apenas ocasionais. A maioria expressa o fator de transcrição da tireoide-1 (Fig. 15-43*A*, detalhe); identificado primeiramente na tireoide, esse fator é necessário para o desenvolvimento normal do pulmão. Na periferia do tumor geralmente há um padrão lepídico de disseminação, em que as células do tumor "rastejam" pelos septos alveolares com aparência normal. Tumores (≤3 cm) com um componente invasivo pequeno (≤5 mm) associado com cicatrizes e padrões de crescimento lepídico periférico são chamados de **adernocarcinomas microinvasivos**. Eles apresentam prognósticos muito melhores do que carcinomas invasivos do mesmo tamanho. **Adernocarcinomas mucinosos** tendem a se espalhar pelos espaços aéreos, formando tumores satélites. Estes podem apresentar-se como nódulos solitários ou múltiplos, ou um lobo inteiro pode estar consolidado pelo tumor, lembrando uma pneumonia lobar, e, portanto, com menor probabilidade de cura por cirurgia.

FIGURA 15-43 Variantes histológicas do carcinoma pulmonar. **A**, Adenocarcinoma formando uma glândula; o detalhe mostra a expressão do fator de transcrição da tireoide-1 (TTF-1), conforme detectado pela imuno-histoquímica. **B**, Carcinoma de células escamosas bem-diferenciado, mostrando queratinização *(setas)*. **C**, Carcinoma de pequenas células. Há ilhas de pequenas células fortemente basofílicas e áreas de necrose. **D**, Carcinoma de grandes células. As células cancerígenas são pleomórficas e não mostram evidências de diferenciação glandular ou escamosa.

O carcinoma de células escamosas é visto mais comumente em homens e é fortemente associado ao tabagismo. As lesões precursoras que originam o carcinoma de células escamosas invasivo são bem caracterizadas. Os carcinomas de células escamosas frequentemente são precedidos por **metaplasia escamosa** ou **displasia** do epitélio brônquico, que então se transforma em um **carcinoma *in situ***, uma fase que pode durar vários anos (Fig. 15-44). Nesse momento, células atípicas podem ser identificadas em esfregaços citológicos do escarro, lavados broncoalveolares ou escovados brônquicos (Fig. 15-45), embora a lesão seja assintomática e não detectável em radiografias. Finalmente, aparece um carcinoma de células escamosas invasivo. O tumor pode, então, seguir uma variedade de caminhos. Ele pode crescer de forma exofítica dentro da luz brônquica, produzindo uma massa intraluminal. Com o aumento subsequente, o brônquio fica obstruído, causando atelectasia distal e infecções. O tumor também pode penetrar nas paredes dos brônquios e infiltrar o tecido peribrônquico (Fig. 15-46), atingindo a carina ou o mediastino. Em outros casos, o tumor cresce ao longo de uma frente ampla para produzir massa intraparenquimatosa em forma de couve-flor, que empurra a substância pulmonar à sua frente. Como em quase todos os tipos de câncer de pulmão, o tecido neoplásico é branco-acinzentado e firme a endurecido. Especialmente quando os tumores são volumosos, as áreas focais de hemorragia ou necrose podem parecer produzir um pontilhado vermelho ou amarelo-esbranquiçado e ecimento. Algumas vezes, esses focos necróticos são cavitados.

FIGURA 15-44 Lesões precursoras do carcinoma de células escamosas. Algumas das alterações mais precoces ("leves") no epitélio respiratório danificado de tabagistas incluem hiperplasia das células calciformes **(A)**, hiperplasia das células basais (ou células de reserva) **(B)** e metaplasia escamosa **(C)**. Alterações mais graves incluem o aparecimento de displasia escamosa **(D)** caracterizada pela presença de epitélio escamoso desordenado, com perda de polaridade nuclear, hipercromasia nuclear, pleomorfismo e figuras mitóticas. A displasia escamosa pode progredir pelos estágios da displasia leve, moderada e severa. O carcinoma *in situ* (CIS) **(E)**, estágio imediatamente precedente do carcinoma escamoso invasivo **(F)**, por definição não ultrapassa a membrana basal e possui características citológicas similares às do carcinoma franco. (**A-E**, Cortesia do Dr. Adi Gazdar, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas. **F**, Reproduzida com permissão de Travis WD, et al [eds]: World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. Heidelberg, Springer, 1999.)

FIGURA 15-45 Diagnóstico citológico de câncer de pulmão. Um espécime de escarro mostra uma célula de carcinoma de células escamosas queratinizada, com coloração alaranjada e núcleo hipercromático proeminente *(setas grandes)*. Perceba o tamanho das células cancerígenas comparadas com os neutrófilos normais *(setas pequenas)*.

FIGURA 15-46 Carcinoma pulmonar. O tumor branco-acinzentado infiltra o parênquima pulmonar. Secções histológicas identificam esse tumor como carcinoma de células escamosas.

Histologicamente, o carcinoma de células escamosas é caracterizado pela presença de queratinização e/ou pontes intercelulares. A queratinização pode assumir a forma de pérolas córneas ou células individuais com citoplasma denso e acentuadamente eosinófilo (Fig. 15-43*B*). Esses aspectos são proeminentes nos tumores bem diferenciados, são facilmente vistos, mas não são extensos em tumores moderadamente diferenciados, e são vistos focalmente nos tumores pouco diferenciados. A atividade mitótica é maior nos tumores pouco diferenciados. No passado, observou-se que a maioria dos carcinomas de células escamosas se originava centralmente a partir dos brônquios segmentares ou subsegmentares. Contudo, a incidência do carcinoma de células escamosas na periferia do pulmão está aumentando. Metaplasia escamosa, displasia epitelial e focos de carcinoma *in situ* franco podem ser vistos no epitélio brônquico adjacente à massa tumoral (Fig. 15-44).

Os **carcinomas de pequenas células** são tumores altamente malignos com uma forte relação com o tabagismo; apenas cerca de 1% ocorre em não fumantes. Podem surgir nos brônquios principais ou na periferia do pulmão. Não há fases pré-invasivas conhecidas. Esses são os tumores pulmonares mais agressivos, amplamente metastáticos, e virtualmente sempre provam ser fatais.

O carcinoma de pequenas células é composto por células relativamente pequenas com citoplasma escasso, bordas celulares pouco definidas, cromatina nuclear finamente granular (padrão de sal e pimenta) e nucléolos ausentes ou pouco evidentes (Fig. 15-43*C*). As células são redondas, ovais ou fusiformes, e o damento nuclear é proeminente. Não há tamanhos absolutos para as células tumorais, mas geralmente elas são menores do que três vezes o diâmetro de um linfócito pequeno em repouso (aproximadamente 25 mícrons). A contagem mitótica é alta. As células crescem em grupamentos que não exibem nem organização glandular nem diferenciação escamosa. Necrose é comum e frequentemente extensa. A coloração basofílica das paredes vasculares, em virtude da incrustação de DNA das células tumorais necróticas (efeito de Azzopardi), frequentemente está presente. Todos os carcinomas de pequenas células são de alto grau. O carcinoma de pequenas células combinado é uma variante em que o carcinoma de pequenas células típico é misturado com outros tipos histológicos não pequenas células, como carcinoma neuroendócrino de grandes células e até tumores de células fusiformes que remetem a sarcomas.

A microscopia eletrônica mostra grânulos neurossecretores de núcleo denso, de aproximadamente 100 nm de diâmetro, em dois terços dos casos. A ocorrência de grânulos neurossecretores, a expressão de marcadores neuroendócrinos como a cromogranina, sinaptofisina e CD57, e a habilidade de alguns desses tumores de secretarem hormônios (p. ex., proteína relacionada ao paratormônio, uma causa da hipercalcemia paraneoplásica) sugerem que esse tumor se origina de células progenitoras neuroendócrinas, que estão presentes no revestimento do epitélio brônquico. Entre os vários tipos de câncer de pulmão, o carcinoma de pequenas células é um dos mais comumente associados com a produção ectópica de hormônios (discutida posteriormente). A imuno-histoquímica demonstra altos níveis da proteína antiapoptótica BCL2 em 90% dos tumores.

O **carcinoma de grandes células** é um tumor epitelial maligno indiferenciado sem as características citológicas ou outras formas de câncer de pulmão. As células tipicamente apresentam núcleos grandes, nucléolos proeminentes e quantidade moderada de citoplasma (Fig. 15-43*D*). O carcinoma de grandes células é um diagnóstico de exclusão, já que não expressa os marcadores associados com o adenocarcinoma (TTF-1, napsina A) e o carcinoma de células escamosas (p63, p40) (Fig. 15-43*A*, detalhe). Uma variante histológica é o carcinoma neuroendócrino de grandes células, que tem características moleculares similares àquelas que caracterizam o carcinoma de pequenas células, mas é composto por células tumorais de maior tamanho.

Qualquer tipo de carcinoma pulmonar pode se estender à superfície pleural e, então, para o interior da cavidade pleural ou pericárdio. As metástases para os linfonodos traqueais, brônquicos e mediastinais podem ser encontradas na maioria dos casos. A frequência de envolvimento nodal varia discretamente com o padrão histológico, mas em média é maior do que 50%.

A disseminação a distância do carcinoma pulmonar ocorre pelas vias linfáticas e hematogênica. Esses tumores muitas vezes se disseminam precocemente por todo o corpo, com exceção do carcinoma de células escamosas, que metastatiza para fora do tórax tardiamente. A metástase pode ser a primeira manifestação de uma lesão pulmonar oculta subjacente. Nenhum órgão ou tecido é poupado na disseminação dessas lesões, porém as adrenais, por motivos obscuros, estão envolvidas em mais da metade dos casos. O fígado (30% a 50%), o cérebro (20%) e os ossos (20%) são, adicionamente, locais preferenciais de metástases.

Carcinoma Combinado

Aproximadamente 10% de todos os carcinomas de pulmão apresentam histologia combinada, incluindo dois ou mais dos tipos já citados.

Patologia Secundária

Os carcinomas pulmonares têm efeitos locais que podem causar várias alterações patológicas nos pulmões distalmente ao ponto do envolvimento brônquico. A obstrução parcial pode causar **enfisema focal** acentuado; a obstrução total pode levar à **atelectasia**. A drenagem prejudicada das vias aéreas é uma causa comum de **bronquite supurativa ou ulcerativa severa ou de bronquiectasia**. **Abscessos pulmonares** às vezes chamam atenção para um carcinoma silencioso sob outros aspectos. A compressão ou invasão da veia cava superior pode causar congestão venosa e edema da cabeça e dos braços e, finalmente, comprometimento circulatório — a **síndrome da veia cava superior**. Extensão para o saco pericárdico ou pleural pode causar **pericardite** (Cap. 11) ou **pleurite** com derrames significativos.

Estadiamento

Um sistema TNM uniforme para estadiamento de câncer em relação à sua extensão anatômica no momento do diagnóstico é útil, particularmente para comparar os resultados terapêuticos de diferentes centros (Tabela 15-10).

Tabela 15-10

Sistema de Classificação Internacional para Câncer no Pulmão

Estadiamento TNM	
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤ 3 cm sem envolvimento pleural ou dos brônquios principais (T1a, <2 cm; T1b, 2-3 cm)
T2	Tumor 3-7 cm ou envolvimento dos brônquios principais a 2 cm da carina, envolvimento da pleural visceral, ou atelectasia lobar (T2a, 3-5 cm; T2b, 5-7 cm)
T3	Tumor >7 cm ou que tenha envolvimento da pleura parietal, da parede torácica (incluindo os tumores no sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, brônquios principais a menos de 2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina, ou a atelectasia de todo o pulmão, ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo.
T4	Qualquer tumor com invasão do mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina ou nódulos tumorais separados em um lobos ipsolaterais diferentes
N0	Sem metástase nos linfonodos regionais
N1	Envolvimento nodal hilar ipsolateral ou peribrônquico
N2	Metástase nos linfonodos subcarinais ou ipsolaterais mediastinais
N3	Metástase nos linfonodos hilares ou mediastinais contralaterais, escalenos contralaterais ou ipsolaterais, ou linfonodos supraclaviculares
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástase a distância (M1a, nódulo tumoral separado em um lobo contralateral ou nódulos pleurais ou derrame pleural maligno; M1b, outras metástases a distância)

Agrupamento dos Estádios			
Estádio IA	T1a, T1b	N0	M0
Estádio IB	T2a	N0	M0
Estádio IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
Estádio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estádio IIIB	Qualquer T	N3	M0
	T4	N2, N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a, M1b

Curso Clínico

O câncer de pulmão é uma das neoplasias mais insidiosas e agressivas do domínio da oncologia. Num caso usual, ele é descoberto em pacientes por volta dos 50 anos de idade ou mais, cujos sintomas têm vários meses de duração. As principais queixas de apresentação são tosse (75%), perda de peso (40%), dor torácica (40%) e dispneia (20%). Algumas manifestações locais mais comuns do câncer de pulmão e suas bases patológicas estão listadas na Tabela 15-11. Não raramente, o tumor é descoberto pela sua disseminação secundária, durante a investigação de uma neoplasia suspeita primária ou metastática em outra localização. Os sintomas das metástases dependem do local, por exemplo, dores nas costas em metástases ósseas, dores de cabeça, hemiparesia, lesão do nervo craniano e convulsões em metástases cerebrais.

Tabela 15-11

Efeitos Locais da Disseminação do Tumor Pulmonar

Características Clínicas	Base da Patologia
Tosse (50%-75%)	Envolvimento das vias aéreas centrais
Hemoptise (25%-50%)	Hemorragia do tumor nas vias aéreas
Dores torácicas (20%)	Extensão do tumor no mediastino, pleura ou parede torácica
Pneumonia, abscessos, colapso lobar	Obstrução das vias aéreas pelo tumor
Pneumonia lipoide	Obstrução cancerígena; acúmulo de lipídios celulares nos macrófagos xantomatosos
Derrame pleural	Disseminação do tumor na pleura
Rouquidão	Invasão do nervo laríngeo recorrente
Disfagia	Invasão esofágica
Paralisia do diafragma	Invasão do nervo frênico
Destruição da costela	Invasão da parede torácica
Síndrome da VCS	Compressão da VCS pelo tumor
Síndrome da rouquidão	Invasão do gânglio simpático
Pericardite, tamponamento	Envolvimento pericárdico

VCS, Veia cava superior.

Apesar de alguns estudos iniciais não terem mostrado benefícios, o primeiro ensaio de detecção precoce em larga escala mostrou uma redução de 20% na mortalidade relacionada com o câncer de pulmão ao identificar os indivíduos de alto risco com tomografias computadorizadas de baixas doses. Contudo, o prognóstico ainda é reservado para a maioria dos pacientes com carcinoma de pulmão. Mesmo com tantas melhoras progressivas na cirurgia torácica, radioterapia e quimioterapia, a taxa de sobrevida, de maneira geral, em 5 anos é de apenas 16%. A taxa de sobrevida em 5 anos é de 52% em casos detectados quando a doença ainda está localizada, de 22% quando há metástases regionais e de apenas 4% com metástases a distância. Em geral, os carcinomas de células escamosas e adenocarcinomas tendem a permanecer no local por muito tempo e têm um prognóstico um pouco melhor que o de cânceres indiferenciados, que geralmente estão avançados quando são descobertos.

A terapia-alvo de pacientes com adenocarcinoma e mutações ativadoras do EGFR (presente em aproximadamente 15% de todos os pacientes) ou de outras tirosina- cinases com inibidores específicos da cinase mutada prolonga a sobrevida. Muitos tumores que recorrem são portadores de novas mutações, as quais geram resistência a esses inibidores, provando que esses medicamentos estão "atingindo" seu alvo. Em contraste, mutações ativadoras de KRAS (presentes em 30%) parecem estar associadas a pior prognóstico, independentemente do tratamento, em uma doença já bastante sombria. Novos alvos terapêuticos são claramente necessários.

Sem tratamento, o tempo de sobrevida para pacientes com carcinoma de pequenas células é de 6 a 17 semanas. Esse câncer é particularmente sensível à radioterapia e à quimioterapia, e taxas de cura de 15% a 25% para doença limitada foram relatadas em alguns centros. Contudo, muitos pacientes com carcinoma de pequenas células têm metástases a distância ao diagnóstico. Portanto, mesmo com o tratamento, a sobrevida média após o diagnóstico é de apenas aproximadamente 1 ano.

Síndromes Paraneoplásicas

Os carcinomas de pulmão podem ser associados a várias síndromes paraneoplásicas (Cap. 7), algumas das quais podem preceder o desenvolvimento de uma lesão pulmonar detectável. Os fatores hormonais ou semelhantes a hormônios elaborados incluem:

- *Hormônio antidiurético* (ADH, do inglês, *antidiuretic hormone*), induzindo hiponatremia decorrente de secreção inapropriada de ADH.
- *Hormônio adrenocorticotrófico* (ACTH, do inglês, *adrenocorticotropic hormone*), produzindo síndrome de Cushing.
- *Paratormônio, peptídio relacionado ao hormônio da paratireoide, prostaglandina E e algumas citocinas*, todos implicados na hipercalcemia frequentemente observada no câncer de pulmão.
- *Calcitonina*, causando hipocalcemia.
- *Gonadotrofinas*, causando ginecomastia.
- *Serotonina* e *bradicinina*, associadas à síndrome carcinoide.

A incidência de síndromes clinicamente significativas relacionadas a esses fatores em pacientes com câncer de

pulmão varia de 1% a 10%, embora uma proporção muito maior de pacientes exiba níveis séricos elevados destes (e outros) peptídios hormonais. Qualquer tipo histológico de tumor pode, ocasionalmente, produzir qualquer um desses hormônios, porém os tumores que produzem ACTH e ADH predominantemente são carcinomas de pequenas células, enquanto aqueles que produzem hipercalcemia na maioria das vezes são carcinomas de células escamosas.

Outras manifestações sistêmicas do carcinoma de pulmão incluem a *síndrome miastênica de Eaton-Lambert* (Cap. 26), na qual a fraqueza muscular é causada por autoanticorpos (possivelmente estimulados por canais iônicos do tumor) dirigidos contra o canal de cálcio neuronal; *neuropatia periférica*, geralmente puramente sensorial; anormalidades dermatológicas, incluindo *acantose nigricans* (Cap. 25); anormalidades hematológicas, como *reações leucemoides*, estados de hipercoagulabilidade como a *síndrome de Trousseau* (trombose de veias profundas e tromboembolismo); e, finalmente, uma anormalidade peculiar do tecido conjuntivo chamada *osteoartropatia pulmonar hipertrófica*, associada ao baqueteamento digital.

Os cânceres de pulmão apicais no sulco pulmonar superior tendem a invadir as estruturas neurais ao redor da traqueia, incluindo o plexo simpático cervical, e produzem um grupo de achados clínicos que incluem dor severa na distribuição do nervo ulnar e a *síndrome de Horner* (enoftalmia, ptose palpebral, miose e anidrose) no mesmo lado da lesão. Esses tumores também são chamados de *tumores de Pancoast*.

Conceitos-chave

Carcinoma do Pulmão

- Os quatro subtipos histológicos principais são adernocarcinomas (mais comuns), carcinomas de células escamosas, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células.
- Cada um desses é clínica e geneticamente distinto. Os carcinomas de pequenas células do pulmão são mais bem tratados com quimioterapia, pois quase todos são metastáticos na apresentação. Os outros carcinomas podem ser curáveis por cirurgia se limitados aos pulmões. A quimioterapia combinada também está disponível com os inibidores da tirosina-cinase para aqueles com mutações de EGFR, ALK, ROS e c-MET.
- O tabagismo é o fator de risco mais importante para câncer pulmonar; em mulheres e não fumantes, o adenocarcinoma é o câncer mais comum.
- Lesões precursoras incluem a displasia escamosa para carcinoma de células escamosas e hiperplasia adenomatosa atípica e adenocarcinoma *in situ* (anteriormente chamado de carcinoma bronquioloalveolar) para adernocarcinomas.
- Tumores com 3 cm ou menos de diâmetro, caracterizados pelo crescimento exclusivo ao longo de estruturas preexistentes (padrão lepídico) sem invasão estromal, são agora chamados de *adenocarcinomas in situ*.
- Cânceres de pulmão, particularmente os carcinomas de pequenas células, podem causar síndromes paraneoplásicas.

Proliferações e Tumores Neuroendócrinos

O pulmão normal contém células neuroendócrinas no interior do epitélio como células isoladas ou agrupamentos, os corpos neuroepiteliais. Embora virtualmente todas as hiperplasias de células neuroendócrinas pulmonares sejam secundárias à fibrose e/ou inflamação das vias aéreas, um distúrbio raro chamado de *hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares idiopática difusa* parece ser o precursor para o desenvolvimento de múltiplos pequenos tumores (*tumorlets)* e *carcinoides típicos* ou *atípicos*.

As neoplasias de células neuroendócrinas no pulmão incluem: *pequenos tumores* benignos, que são ninhos hiperplásicos e sem repercussão clínica de células neuroendócrinas, observados em áreas de cicatrização ou inflamação crônica; *carcinoides*; e o (já discutido) altamente agressivo carcinoma de pequenas células e o carcinoma neuroendócrino de grandes células do pulmão. Tumores carcinoides são classificados separadamente, já que diferem significantemente dos carcinomas com evidências de diferenciação neuroendócrina em termos de incidência e de características clínicas, epidemiológicas, histológicas e moleculares. Por exemplo, em contraste com os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células e de grandes células, os carcinoides podem ocorrer em

pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

Tumores Carcinoides

Os tumores carcinoides representam 1% a 5% de todos os tumores de pulmão. A maioria dos pacientes com esses tumores tem menos de 40 anos de idade, e a incidência é igual nos dois sexos. Aproximadamente 20% a 40% dos pacientes não são fumantes. Os tumores carcinoides são neoplasias epiteliais malignas de baixo grau subclassificadas em *carcinoides típicos* e *atípicos*.

Morfologia

Os carcinoides podem surgir centralmente ou podem ser periféricos. Ao exame macroscópico, os tumores centrais crescem como massas polipoides esféricas ou digitiformes, que se projetam comumente para a luz do brônquio, e, em geral, são cobertos por mucosa intacta (Fig. 15-47*A*). Raramente excedem 3 a 4 cm de diâmetro. A maioria está confinada aos brônquios fonte principais. Outros, contudo, infiltram a parede brônquica para se espalhar no tecido peribrônquico, produzindo a chamada **lesão em botão de colarinho**. Os tumores periféricos são sólidos e nodulares.

FIGURA 15-47 Carcinoide brônquico. **A**, Carcinoide crescendo como uma massa esférica (*seta*) protuberante na luz do brônquio. **B**, A célula cancerígena tem um núcleo uniforme, redondo, pequeno, e quantidade moderada de citoplasma. (Cortesia do Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, Ill.)

Histologicamente, o tumor é composto por arranjos celulares organoides, trabeculares, em paliçada, faixas ou rosetas, separados por um estroma fibrovascular delicado. Em comum com as lesões do trato gastrointestinal, as células individuais são bastante regulares e apresentam núcleos arredondados uniformes e uma quantidade moderada de citoplasma eosinófilo (Fig. 15-47*B*). Os carcinoides típicos têm menos de duas mitoses por 10 campos de grande aumento e não exibem áreas de necrose, enquanto os carcinoides atípicos tem entre duas e 10 mitoses por 10 campos de grande aumento e/ou focos de necrose. Os carcinoides atípicos também mostram pleomorfismo aumentado, têm nucléolos mais proeminentes e são mais propensos a crescerem de forma desorganizada e invadirem os vasos linfáticos. À microscopia eletrônica, as células exibem os grânulos de núcleo denso característicos de outros tumores neuroendócrinos, e, por imuno-histoquímica, é constatado que eles contêm serotonina, enolase específica de neurônios, bombesina, calcitonina ou outros peptídios.

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas dos carcinoides brônquicos emanam de seu crescimento intraluminal, sua capacidade de metastatizar e a capacidade de algumas lesões elaborarem aminas vasoativas. Tosse persistente, hemoptise,

prejuízo da drenagem de passagens respiratórias com infecções secundárias, bronquiectasia, enfisema e atelectasia são todos produtos derivados do crescimento intraluminal dessas lesões.

Mais interessantes são as lesões funcionantes capazes de produzir a *síndrome carcinoide* clássica, caracterizada por ataques intermitentes de diarreia, rubor e cianose. Aproximadamente 10% dos carcinoides brônquicos originam essa síndrome. Em geral, a maioria dos carcinoides brônquicos não apresenta atividade secretora e não emite metástases para locais distantes, mas segue um curso relativamente benigno por longos períodos e, portanto, é passível de ressecção. As taxas de sobrevida em 5 anos relatadas correspondem a 95% para carcinoides típicos, 70% para carcinoides atípicos, 30% para o carcinoma neuroendócrino de grandes células e 5% para o carcinoma de pequenas células, respectivamente.

Tumores Diversos

As lesões da categoria complexa de tumores mesenquimais benignos e malignos, como tumor miofibroblástico inflamatório, fibroma, fibrossarcoma, linfangioleiomiomatose, leiomioma, leiomiossarcoma, lipoma, hemangioma e condroma, podem ocorrer, mas são raras. Tumores hematopoiéticos benignos e malignos, semelhantes aos descritos em outros órgãos, também podem afetar o pulmão, seja como lesões isoladas ou, mais comumente, como parte de um distúrbio generalizado. Esses incluem a histiocitose de células de Langerhans, linfomas não Hodgkin e de Hodgkin, granulomatose linfomatoide, um linfoma de células B positivo para EBV incomum e linfoma de células B da zona marginal extranodal (Cap. 13).

O *hamartoma* pulmonar é uma lesão relativamente comum que geralmente é descoberta como uma radiopacidade arredondada *(lesão em moeda)* incidental em uma radiografia de rotina. A maioria é solitária, medindo menos de 3 a 4 cm de diâmetro e bem circunscrita. O hamartoma pulmonar consiste em nódulos de tecido conjuntivo interseptado por fendas epiteliais. A cartilagem é o tecido conjuntivo mais comum, mas também pode haver tecido fibroso celular e gordura. As fendas epiteliais são revestidas por epitélio colunar ciliado ou epitélio não ciliado e provavelmente representam o aprisionamento do epitélio respiratório (Fig. 15-48). O tradicional termo *hamartoma* foi mantido para essa lesão, mas, na verdade, ela é uma neoplasia clonal associada com aberrações cromossômicas envolvendo tanto o 6p21 quanto o 12q14-q15.

FIGURA 15-48 Hamartoma pulmonar. Há ilhas de cartilagem, gordura, músculo liso e epitélio respiratório aprisionado.

Linfangioleiomiomatose é uma disfunção pulmonar que afeta primeiramente jovens mulheres na menacme. É caracterizada pela proliferação de células epitelioides perivasculares que expressam marcadores de células musculares lisas e melanócitos. A proliferação distorce o pulmão envolvido, acarretando a dilatação cística, enfisematosa, das vias aéreas terminais, espessamento do interstício e obstrução dos vasos linfáticos. As células epitelioides dessa lesão parecem hospedar frequentes mutações de perda de função no gene supressor de tumor *TSC2*, um dos *loci* ligados à esclerose tuberculosa (Cap. 28). Você se lembrará que a proteína decodificada pelo *TSC2*, a tuberina, é um regulador negativo do mTOR, um regulador fundamental do metabolismo celular. Embora as mutações *TSC2* apontem para o aumento da atividade do mTOR como um fator contribuinte, a disfunção permanece pouco compreendida. A forte tendência para afetar jovens mulheres sugere que o estrogênio contribua para a proliferação de células epitelioides perivasculares, que geralmente expressam os receptores de estrogênio. Os pacientes mais comumente se apresentam com dispneia ou pneumotórax espontâneo, este último relacionado às alterações enfisematosas. A doença tende a ser vagarosamente progressiva por um período de várias décadas. Os inibidores mTOR estão sendo testados em ensaios clínicos, mas o transplante de pulmão é o único tratamento definitivo atualmente disponível.

O *tumor miofibroblástico inflamatório*, embora raro, é mais comum em crianças, com uma proporção igual entre os sexos masculino e feminino. Os sintomas de apresentação incluem febre, tosse, dor torácica e hemoptise. Ele também pode ser assintomático. Estudos de imagem mostram uma massa geralmente periférica única (raramente múltipla), arredondada, bem definida, com depósitos de cálcio em aproximadamente um quarto dos casos. Macroscopicamente, a lesão é firme, com 3 a 10 cm de diâmetro, e branco-acinzentada. Microscopicamente, há uma proliferação de fibroblastos fusiformes e miofibroblastos, além de linfócitos, plasmócitos e fibrose periférica. Alguns desses tumores têm reorganizações ativadoras do gene da cinase do linfoma anaplásico (*ALK*), localizado no 2p23, e o tratamento com os inibidores da cinase ALK produziu respostas sustentadas nesses casos.

Tumores do mediastino podem surgir em estruturas mediastinais ou representar metástases do pulmão ou de outros órgãos. Além disso, podem invadir ou comprimir os pulmões. A Tabela 15-12 relaciona os tumores mais comuns nos vários compartimentos do mediastino. Tipos de tumores específicos são discutidos nas seções apropriadas deste livro.

Tabela 15-12

Tumores Mediastinais e Outras Massas

Mediastino Anterior
Timoma
Teratoma
Linfoma
Lesões na tireoide
Tumores das paratireoides
Carcinoma metastático
Mediastino Posterior
Tumores neurogênicos (schwannoma, neurofibroma)
Linfoma
Tumor metastático (a maioria do pulmão)
Cisto broncogênico
Hérnia gastroentérica
Mediastino Médio
Cisto broncogênico
Cisto pericárdico
Linfoma

Tumores Metastáticos

O pulmão é o local mais comum de neoplasias metastáticas. Tanto carcinomas quanto sarcomas originados em qualquer parte do organismo podem se disseminar para os pulmões pelo sangue ou linfáticos ou por contiguidade. O crescimento de tumores contíguos para os pulmões ocorre mais frequentemente nos carcinomas esofágicos e linfomas mediastinais.

Morfologia

O padrão de crescimento metastático nos pulmões é bastante variável. Num caso comum, múltiplos nódulos evidentes (lesões em bola de canhão) estão dispersos em todos os lobos, a maioria presente na periferia (Fig. 15-49). Outros padrões incluem nódulo solitário, endobrônquico, pleural, consolidação pneumônica e uma mistura deles. Focos de crescimento lepídico semelhante ao adenocarcinoma *in situ* são observados ocasionalmente em carcinomas metastáticos e podem estar associados a qualquer um desses padrões relacionados.

FIGURA 15-49 Numerosas metástases no pulmão de um carcinoma de células renais. (Cortesia da Dra. Michelle Mantel, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Pleura

O envolvimento patológico da pleura é, mais frequentemente, uma complicação secundária de alguma doença

subjacente. Infecções secundárias e aderências pleurais são achados particularmente comuns em necropsias. Os distúrbios primários importantes incluem (1) infecções bacterianas primárias intrapleurais, que implicam semeadura desse espaço como um foco isolado no curso de uma bacteremia transitória, e (2) uma neoplasia primária da pleura: o mesotelioma (ver adiante).

Derrame Pleural

O derrame pleural é uma manifestação comum de doenças pleurais primárias e secundárias, que podem ser inflamatórias ou não inflamatórias. Normalmente, não mais do que 15 mL de um líquido seroso, relativamente acelular e claro, lubrificam a superfície pleural. O acúmulo de líquido pleural ocorre nas seguintes situações:

- Aumento da pressão hidrostática, como na insuficiência cardíaca congestiva.
- Aumento da permeabilidade vascular, como na pneumonia.
- Diminuição da pressão osmótica, como na síndrome nefrótica.
- Aumento da pressão negativa intrapleural, como na atelectasia.
- Diminuição da drenagem linfática, como na carcinomatose mediastinal.

Derrames Pleurais Inflamatórios

Pleurites serosas, serofibrinosas e fibrinosas têm bases inflamatórias que diferem apenas na intensidade e na duração do processo. As causas comuns de pleurite são as doenças associadas com inflamações subjacentes nos pulmões, como tuberculose, pneumonia, infartos pulmonares, abscessos pulmonares e bronquiectasia. Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, uremia, infecções sistêmicas difusas, outros distúrbios sistêmicos e o envolvimento metastático da pleura também podem causar pleurite serosa ou serofibrinosa. A radiação usada na terapia para tumores no pulmão ou mediastino frequentemente causa uma pleurite serofibrinosa. Na maioria dessas disfunções, a reação serofibrinosa é apenas mínima, e o exsudato líquido é reabsorvido com resolução ou organização do componente fibrinoso. Contudo, grandes quantidades de líquido às vezes se acumulam e comprimem o pulmão, causando angústia respiratória.

Um exsudato pleural purulento (*empiema*) geralmente resulta da semeadura bacteriana ou micótica do espaço pleural. Mais comumente, essa semeadura ocorre por disseminação contígua de organismos de uma infecção intrapulmonar, mas, ocasionalmente, ocorre por disseminação linfática ou hematogênica a partir de uma fonte mais distante. Raramente, infecções abaixo do diafragma, como um abscesso subfrênico ou hepático, podem estender-se por continuidade através do diafragma para os espaços pleurais, mais frequentemente no lado direito.

O empiema é caracterizado por pus loculado, verde-amarelado e cremoso, composto por massas de neutrófilos mesclados com outros leucócitos. Embora um empiema possa se acumular em grandes volumes (até 500 a 1.000 mL), em geral o volume é pequeno, e o pus permanece localizado. O empiema pode se resolver, mas o exsudato geralmente se organiza em aderências fibrosas densas, firmes, que frequentemente obliteram o espaço pleural ou envolvem os pulmões; em qualquer um desses casos, a expansibilidade pulmonar pode ser seriamente afetada.

A *pleurite hemorrágica,* manifestada por exsudatos inflamatórios sanguinolentos, é rara e é encontrada nas diáteses hemorrágicas, doenças por rickéttsias e envolvimento neoplásico da cavidade pleural. O exsudato sanguinolento deve ser diferenciado do hemotórax (ver adiante). Quando a pleurite hemorrágica é encontrada, uma pesquisa cuidadosa deve ser feita quanto à presença de células tumorais esfoliadas.

Derrames Pleurais não Inflamatórios

As coleções não inflamatórias de líquido seroso nas cavidades pleurais são chamadas de *hidrotórax*. O líquido é transparente e tem cor de palha. O hidrotórax pode ser uni ou bilateral, dependendo da causa subjacente. A causa mais comum de hidrotórax é a insuficiência cardíaca, e por esse motivo ele geralmente está acompanhado por congestão e edema pulmonares. Os transudatos também podem se acumular em outras doenças sistêmicas associadas a edemas generalizados e, portanto, são encontrados na insuficiência renal e na cirrose hepática.

O escape de sangue para a cavidade pleural é conhecido como *hemotórax*. Quase invariavelmente essa é uma complicação fatal de uma ruptura de aneurisma aórtico ou trauma vascular ou pode ocorrer no pós-operatório.

Quilotórax é o acúmulo de um líquido leitoso, geralmente de origem linfática, na cavidade pleural. O quilo é branco-leitoso porque contém gorduras finamente emulsificadas. O quilotórax, na maioria das vezes, é causado por trauma ou obstrução do ducto torácico, o que causa secundariamente ruptura dos ductos linfáticos principais.

Essa disfunção geralmente é causada por malignidades que obstruem os ductos linfáticos maiores. Geralmente, esses cânceres se originam dentro da cavidade torácica e invadem os linfáticos localmente, mas ocasionalmente cânceres mais distantes metastatizam através dos linfáticos e crescem dentro do linfático direito ou do ducto torácico, produzindo obstruções.

Pneumotórax

O pneumotórax se refere ao ar ou gás nas cavidades pleurais e é mais comumente associado ao enfisema, asma e tuberculose. Pode ser espontâneo, traumático ou terapêutico. O pneumotórax espontâneo pode complicar qualquer forma de doença pulmonar que cause ruptura de um alvéolo. Uma cavidade de um abscesso que se comunique diretamente com o espaço pleural ou com o tecido intersticial pulmonar também pode levar ao escape de ar. Nessa última circunstância, o ar pode dissecar a substância pulmonar ou voltar pelo mediastino (enfisema intersticial), eventualmente entrando na cavidade pleural. O pneumotórax traumático é usualmente causado por alguma lesão perfurante da parede torácica, porém, algumas vezes, o trauma perfura o pulmão e, desse modo, fornece dois caminhos para acúmulo de ar no interior dos espaços pleurais. A reabsorção do ar no espaço pleural ocorre no pneumotórax espontâneo e traumático, uma vez que comunicação anormal seja selada.

Das várias formas de pneumotórax, aquela que atrai maior atenção clínica é o chamado *pneumotórax idiopático espontâneo*. Essa entidade é encontrada em pessoas relativamente jovens, parece ser decorrente da ruptura de pequenas bolhas subpleurais periféricas, geralmente apicais, e comumente cede espontaneamente à medida que o ar é reabsorvido. Ataques recorrentes são comuns e podem ser bastante incapacitantes.

O pneumotórax pode apresentar tanta relevância clínica quanto uma coleção de líquido nos pulmões, porque ele também causa compressão, colapso e atelectasia do pulmão e pode ser responsável por angústia respiratória acentuada. Quando o defeito atua como válvula, permitindo a entrada de ar durante a inspiração, mas não a sua saída durante a expiração, ele funciona efetivamente como uma bomba de ar, criando pressões progressivamente crescentes no *pneumotórax hipertensivo*, que podem ser suficientes para comprimir as estruturas mediastinais vitais e o pulmão contralateral.

Tumores Pleurais

A pleura pode ser envolvida por tumores primários ou secundários. O envolvimento metastático secundário é muito mais comum que os tumores primários. As malignidades metastáticas mais frequentes são originadas no pulmão e na mama. Além desses tipos de câncer, malignidades de qualquer órgão podem se disseminar para os espaços pleurais. Carcinomas do ovário, por exemplo, tendem a causar implantação difusa nas cavidades abdominais e torácicas. Na maioria dos envolvimentos metastáticos, ocorre um derrame seroso ou serossanguinolento, que frequentemente contém células neoplásicas. Por esse motivo, um exame citológico cuidadoso dos sedimentos possui valor diagnóstico considerável.

Tumor Fibroso Solitário

O tumor fibroso solitário é um tumor de partes moles com uma propensão para ocorrer na pleura e, menos comumente, nos pulmões, além de outros lugares. O tumor frequentemente está fixado na superfície pleural por um pedículo. Pode ser pequeno (1 a 2 cm de diâmetro) ou pode atingir um tamanho enorme, mas tende a permanecer confinado à superfície pulmonar (Fig. 15-50).

FIGURA 15-50 Tumor fibroso solitário. A superfície de corte é sólida, com aparência espiralada. (Cortesia da Dra. Justine A. Barletta, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

Morfologia

Macroscopicamente, o tumor fibroso solitário consiste em um tecido fibroso denso com cistos ocasionais preenchidos por líquido viscoso; microscopicamente, o tumor exibe espirais de reticulina e fibras de colágeno entre as quais estão intercaladas células fusiformes semelhantes a fibroblastos. Raramente, esse tumor pode ser maligno, com pleomorfismo, atividade mitótica, necrose e tamanho grande (> 10 cm). As células tumorais são positivas para CD34 e negativas para queratina por imunocoloração, características que são úteis na distinção dessas lesões de mesoteliomas malignos (que mostram imunofenótipos opostos). O tumor fibroso solitário não tem relação com a exposição a asbestos.

Recentemente, demonstrou-se estar altamente associado com uma inversão oculta do cromossomo 12 envolvendo os genes *NAB2* e *STAT6*. Esse rearranjo cria o gene de fusão *NAB2-STAT6* que parece ser virtualmente exclusivo do tumor fibroso solitário. Ele decodifica um fator de transcrição quimérico que é, hipoteticamente, um dos principais propulsores do desenvolvimento do tumor.

Mesotelioma Maligno

Mesoteliomas malignos, embora raros, assumiram grande importância nas últimas poucas décadas por causa do aumento da sua incidência entre pessoas com alta exposição aos asbestos (veja Pneumoconioses). O mesotelioma torácico se origina tanto da pleura visceral quanto da parietal. Nas áreas costeiras com indústrias navais nos Estados Unidos e na Grã-Bretanha e nas áreas de mineração do Canadá, Austrália e África do Sul, até 90% dos mesoteliomas estão relacionados com asbestos. O risco ao longo da vida de desenvolvimento de mesotelioma em indivíduos intensamente expostos é tão elevado quanto 7% a 10%. Existe um longo período de latência de 25 a 45 anos para o desenvolvimento do mesotelioma relacionado a asbestos, e parece não haver maior risco de mesotelioma em trabalhadores de asbestos que fumam. Isso contrasta com o risco de carcinoma de pulmão relacionado a asbestos, já elevado, que é ampliado acentuadamente pelo fumo. Portanto, para trabalhadores de asbestos (particularmente aqueles que também são fumantes), o risco de morrer de carcinoma de pulmão é muito maior do que o de desenvolver o mesotelioma.

Corpos de asbestos (Fig. 15-20) são encontrados em maiores números nos pulmões de pacientes com

mesotelioma. O outro marcador da exposição a asbestos, a *placa de asbestos*, foi discutido previamente (Fig. 15-21).

Embora várias anormalidades citogenéticas tenham sido detectadas, a mais comum é a deleção homozigota do gene supressor de tumor *CDKN2A/INK4a*, que ocorre em aproximadamente 80% dos mesoteliomas. A demonstração dessa deleção (geralmente pelo FISH) envolvendo o cromossomo 9p pode ser muito útil na distinção de mesoteliomas de proliferações mesoteliais reativas. A sequência profunda dos genomas de mesoteliomas está em andamento e pode produzir novas descobertas.

Morfologia

O mesotelioma maligno é uma lesão difusa que se origina tanto da pleura visceral quanto da parietal, que se dissemina amplamente no espaço pleural e geralmente está associado a derrame pleural extenso e invasão direta das estruturas torácicas. Os pulmões afetados são embainhados por uma camada espessa de tecido tumoral mole, gelatinoso, rosa-acinzentado (Fig. 15-51).

FIGURA 15-51 Mesotelioma maligno. Observar o tecido tumoral pleural espesso, branco e firme que encarcera o pulmão.

Microscopicamente, os mesoteliomas malignos podem ser epitelioides (60%), sarcomatoides (20%) ou mistos (20%). Isso é coerente com o fato de que as células mesoteliais possuem o potencial de se desenvolver como células de tipo epitelial ou células estromais mesenquimais.

O **tipo epitelioide** de mesotelioma consiste em células cuboides, colunares ou achatadas formando estruturas tubulares ou papilares que lembram o adenocarcinoma (Fig. 15-52*A*). Colorações imuno-histoquímicas são muito úteis na diferenciação com o adenocarcinoma pulmonar. Muitos mesoteliomas mostram uma forte positividade para citoqueratinas, calretininas (Fig. 15-52*B*), tumor Wilms 1 (WT-1), citoqueratina 5/6, e D2-40. Esse painel de anticorpos é diagnóstico na maioria dos casos, quando interpretado no contexto da morfologia e

da apresentação clínica. O tipo mesenquimal de mesotelioma (**tipo sarcomatoide**) aparece como um sarcoma de células fusiformes, lembrando o fibrossarcoma. Os mesoteliomas sarcomatoides tendem a ter uma expressão menor dos muitos marcadores descritos anteriormente e alguns podem ser positivos apenas para queratina. O **tipo misto (bifásico)** de mesotelioma contém tanto o padrão epitelioide quanto o sarcomatoide (Fig. 15-52*B*).

FIGURA 15-52 Variantes histológicas do mesotelioma maligno. **A**, Tipo epitelioide. **B**, Tipo misto, com coloração pela calretinina (método de imunoperoxidase). Os componentes epiteliais são fortemente positivos (marrom-escuros), enquanto o componente sarcomatoide é um pouco menos. (Cortesia do Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, Ill.)

Curso Clínico

As queixas de apresentação são dor torácica, dispneia e, como observado, derrames pleurais recorrentes. A asbestose pulmonar concorrente (fibrose) está presente em apenas 20% dos indivíduos com mesotelioma pleural.

O pulmão é invadido diretamente, e muitas vezes ocorre disseminação metastática para os linfonodos hilares e, eventualmente, para o fígado e outros órgãos distantes. Cinquenta por cento dos pacientes morrem dentro de 12 meses após o diagnóstico e alguns poucos sobrevivem mais de 2 anos. A terapia agressiva (pneumonectomia extrapleural, quimioterapia, radioterapia) parece melhorar esse prognóstico insatisfatório em alguns pacientes.

Os mesoteliomas também surgem no peritônio, pericárdio, na túnica *vaginalis* e no trato genital (tumor adenomatoide benigno; Cap. 21). Os *mesoteliomas peritoneais* estão relacionados com alta exposição a asbestos em 60% dos pacientes masculinos (o número é bem menor em mulheres). Embora em aproximadamente metade dos casos a doença permaneça confinada à cavidade abdominal, o envolvimento intestinal frequentemente leva à morte decorrente de obstrução intestinal ou inanição.

Leituras sugeridas

Lesão Pulmonar Aguda

Dushianthan, A., et al. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J*. 2011; 87:612. *[Revisão sucinta de definições, etiologia, diagnóstico e tratamento da síndrome da angústia respiratória aguda e lesão pulmonar aguda.]*

Matthay, M. A., Zemans, R. L. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011; 16:147. *[Visão atualizada da patogenia da síndrome da angústia respiratória aguda.]*

Doenças Pulmonares Obstrutivas

Hogg, J. C. A pathologist's view of airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 186(v), 2012. *[Um editorial sucinto que revisa o conhecimento atual sobre o envolvimento das pequenas vias aéreas em pacientes com DPOC.]*

Mitzner, W. Emphysema–a disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med*. 2011; 365:1637. *[Um editorial sobre as vias aéreas alveolares e alterações das pequenas vias aéreas no enfisema.]*

Enfisema

Agusti, A., Vestbo, J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:507. *[Estudo dos avanços da última década na compreensão de DPOC e áreas de incertezas restantes.]*

Huang, Y. J., et al. From microbe to microbiota: Considering microbial community composition in infections and airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185:691. *[Discussão da função do microbioma pulmonar na saúde e na asma, DPOC e fibrose cística.]*

Tuder, R. M., et al. Lung disease associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:381. *[Revisão da ampla gama de atividades de alfa-1-antitripsina e de como a sua deficiência provoca enfisema.]*

Tuder, R. M., Petrache, I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012; 122:2749. *[Artigo de revisão com ênfase na patogenia do enfisema e em sua semelhança com o envelhecimento.]*

Bronquite Crônica

Kim, V., Criner, G. J. Chronic bronchitis and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. [(ePub ahead of print)]. *[Revisão concisa da epidemiologia, patogenia, sequelas clínicas da hiperplasia mucosa, e terapia de bronquite crônica.]*

Asma

Corren, J., et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011; 365:1088. *[Dados deste estudo fornecem a prova do conceito de que a terapia com anti-interleucina-13 pode ser usada em pacientes suscetíveis — um passo a frente na terapia personalizada para a asma.]*

Fahy, J. V., Locksley, R. M. The airway epithelium as a regulator of Th2 responses in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:390. *[Resume e explica como as células epiteliais regulam as respostas imunes inata e adaptativa nas vias aéreas.]*

Galli, S. J., Tsai, M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012; 18:693. *[Esta revisão discute os papéis de IgE e mastócitos na resposta imune que se manifestam clinicamente como asma e outras doenças alérgicas.]*

Holt, P. G., Sly, P. D. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: New rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med*. 2012; 18:726. *[Uma revisão detalhada do papel das infecções virais e respostas inflamatórias em exacerbações da asma.]*

Holgate, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med*. 2012; 18:673. *[Esta avaliação incide sobre as vias inatas que são importantes na asma.]*

Wenzel, S. E. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18:716. *[Revisão dos diferentes fenótipos de asma e como esse conhecimento é utilizado para orientar a terapia e mais pesquisas.]*

Bronquiectasia

Bush, A., Hogg, C. Primary ciliary dyskinesia: Recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6:663. *[Discussão dos avanços da genética na discinesia ciliar primária e outras ciliopatias.]*

King, P. T. Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev*. 2011; 12:104. *[Esta revisão descreve a fisiopatologia da bronquiectasia associada à fibrose não cística.]*

Patterson, K., Strek, M. E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010; 7:237. *[Revisão clara e sucinta dos aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e resultados de aspergilose broncopulmonar alérgica.]*

Fibrose Pulmonar Idiopática

King, T. E., Jr., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011; 378:1949. *[Uma revisão da evolução clínica, opções terapêuticas e mecanismos subjacentes da fibrose pulmonar idiopática.]*

Steele, M. P., Schwartz, D. A. Molecular mechanisms in progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Annual Rev Med*. 2013; 64:265. *[Discussão dos fatores genéticos que aumentam o risco de FPI.]*

Pneumonia Intersticial Inespecífica

Travis, W. D., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American thoracic society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1338. *[Estabelece PINE idiopática como uma entidade clínica distinta e descreve suas características clínicas, radiológicas e patológicas.]*

Pneumonia Organizada

Roberton, B. J., Hansell, D. M. Organizing pneumonia: A kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol*. 2011; 21:2244. *[Revisão da patologia da pneumonia em organização, as suas associações clínicas e achados radiológicos.]*

Pneumoconiose

Leung, C. C., et al. Silicosis. *Lancet*. 2012; 379:2008. *[Revisão da fisiopatologia, aspectos clínicos e complicações da silicose.]*

Park, E. K., et al. Elimination of asbestos use and asbestos-related diseases: An unfinished story. *Cancer Sci*. 2012; 103:1751. *[Revisão comentando o aumento de doenças relacionadas ao asbesto devido ao uso nos países em industrialização.]*

Sava, F., Carlsten, C. Respiratory health effects of ambient air pollution: An update. *Clin Chest Med*. 2011; 33:759. *[Revisão que discute efeitos deletérios da coexposição à poluição do ar, particularmente em indivíduos geneticamente predispostos.]*

Pneumonite por Radiação

Krasin, M. J., et al. Radiation-related treatment effects across the age spectrum: Differences and similarities or what the old and young can learn from each other. *Semin Radiat Oncol*. 2010; 20:21. *[Este estudo compara os efeitos da radiação relacionada, incluindo pneumonite, fibrose pulmonar, osteonecrose e fratura, em todo o espectro de idade.]*

Sarcoidose

O'Regan, A., Berman, J. S. Sarcoidosis. *Ann Intern Med*. 156, 2012. [ITC5-1]. *[Revisão abrangente da patogenia, manifestações clínicas, diagnóstico e prognóstico da sarcoidose.]*

Pneumonia por Hipersensibilidade

Selman, M., et al. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186:314. *[Revisão das formas clínicas, imunopatologia, radiologia, patologia e tratamento de pneumonite por hipersensibilidade.]*

Doenças Pulmonares Eosinofílicas

Fernandez Perez, E. R., Olson, A. L., Frankel, S. K. Eosinophilic lung diseases. *Med Clin North Am*. 2011; 95:1163. *[Revisão dos aspectos clínicos, propedêutica geral e gerenciamento das doenças pulmonares eosinofílicas.]*

Doenças Intersticiais Relacionadas ao Tabagismo

Tazelaar, H. D., et al. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2011; 58:509. *[Revisão da DIP relacionada ao tabagismo e sua relação com outras doenças pulmonares intersticiais.]*

Proteinose Alveolar Pulmonar

Borie, R., et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev*. 2011; 20:98. *[Revisão da classificação, patogenia e tratamento da PAP.]*

Doenças de Disfunções de Surfactantes

Gower, W. A., Nogee, L. M. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev*. 2011; 12:223. *[Revisão dos aspectos clínicos, epidemiologia, patogenia, genética molecular, patologia e história natural dessas doenças raras.]*

Hipertensão Pulmonar

Paulin, R., et al. From oncoproteins/tumor suppressors to microRNAs, the newest therapeutic targets for pulmonary

arterial hypertension. *J Mol Med (Berl)*. 2011; 89:1089. *[Revisão das descobertas na patogenia molecular da HAP e possíveis implicações terapêuticas.]*

Toshner, M., Tajsic, T., Morrell, N. W. Pulmonary hypertension: Advances in pathogenesis and treatment. *Br Med Bull*. 2010; 94:21. *[Revisão do entendimento recente da patogenia, patologia e tratamento da HP.]*

Síndromes Hemorrágicas Pulmonares

Gibelin, A., et al. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis. Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: Vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; 32:264. *[Revisão das condições inflamatórias mais comuns que envolvem os vasos pulmonares.]*

Pneumonia

Kimmel, S. R. The course and management of the 2009 H1N1 pandemic influenza. *Prim Care*. 2011; 38(693):viii. *[Revisão da epidemiologia, fatores de risco, tratamento e vacinação para a influenza por H1N1.]*

Mandell, L. A., et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(Suppl 2):S27. *[Fornece o padrão definitivo para o diagnóstico e tratamento da PAC.]*

Edwards, K. M., et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med*. 2013; 368:633. *[Artigo documentando a alta frequência de infecção por metapneumovírus e seu impacto sobre a saúde de crianças com menos de 5 anos de idade.]*

Transplante de Pulmão

Christie, J. D., et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31:1073. *[Relatório anual de dados de registro, incluindo números de transplantes, indicações e resultados.]*

Câncer de Pulmão

Cheng, L., et al. Molecular pathology of lung cancer: Key to personalized medicine. *Mod Pathol*. 2012; 25:347. *[Revisão resumindo mecanismos moleculares e marcadores associados à resistência primária e adquirida à terapia orientada para EGFR em adenocarcinomas pulmonares.]*

Couraud, S., et al. Lung cancer in never smokers–a review. *Eur J Cancer*. 2012; 48:1299. *[Revisão focada em fatores de risco para câncer de pulmão em não fumantes.]*

de Groot, P., Munden, R. F. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am*. 2012; 50:863. *[Revisão concisa de câncer de pulmão, incluindo genética, patogenia molecular, patologia e mortalidade.]*

Hubaux, R., et al. Arsenic, asbestos and radon: Emerging players in lung tumorigenesis. *Environ Health*. 2012; 11:89. *[Revisão abrangente de arsênico, asbesto, radônio e mecanismos moleculares associados responsáveis pelo câncer de pulmão.]*

Perez-Moreno, P., et al. Squamous cell carcinoma of the lung: Molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*. 2012; 18:2443. *[Revisão focada em defeitos moleculares potencialmente “segmentáveis” no SCC do pulmão.]*

Travis, W. D. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011; 32:669. *[Revisão da classificação patológica e características microscópicas do câncer de pulmão.]*

Pleura

Cardillo, G., et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18:339. *[Revisão dessa entidade rara, com particular atenção para as características clínicas e patológicas que definem os resultados em longo prazo.]*

Husain, A. N., et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the international mesothelioma interest group. *Arch Pathol Lab Med*. 2012. [(ePub ahead of print)]. *[Um guia prático para diagnóstico patológico de mesotelioma.]*

Nota da Revisão Científica: Entendemos ser mais correto a expressão “formação de trombos” (vide nota no Cap. 4).

CAPÍTULO 16

Cabeça e Pescoço

Mark W. Lingen

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

As doenças de cabeça e pescoço variam desde um resfriado comum a neoplasias raras do ouvido e do nariz. As doenças selecionadas para discussão foram relacionadas, algumas vezes de forma arbitrária, a um dos seguintes locais anatômicos: (1) cavidade oral; (2) vias aéreas superiores, incluindo nariz, faringe, laringe e seios nasais; (3) ouvidos; (4) pescoço e (5) glândulas salivares.

Cavidade oral

Doenças dos Dentes e Estruturas de Sustentação

Cáries (Decomposição Dentária)

As cáries são causadas por desmineralização focal da estrutura dentária (esmalte e dentina) por metabólitos ácidos de açúcares fermentados que são produzidos por bactérias. A cárie é uma das doenças mais comuns do mundo e a principal causa da perda de dentes antes dos 35 anos. Tradicionalmente, a prevalência de cáries era mais elevada nos países industrializados, onde há um acesso mais fácil a alimentos processados e refinados que contêm grandes quantidades de carboidratos. Contudo, a tendência global mudou o perfil demográfico. Primeiramente, o índice de cáries caiu consideravelmente em países como os Estados Unidos, onde a higiene bucal melhorou e a fluoretação da água potável foi disseminada. O flúor é incorporado à estrutura cristalina do esmalte, formando a fluorapatita, que contribui para a resistência à degradação causada pelos ácidos bacterianos. Posteriormente, com a globalização da economia mundial, alimentos processados vêm sendo amplamente consumidos em nações em desenvolvimento. De acordo com essas tendências, é possível prever um aumento dramático no índice de cáries nessas regiões do mundo.

Gengivite

A gengivite é a inflamação da mucosa oral que circunda o dente. É o resultado de uma higiene bucal inadequada e leva ao acúmulo da placa dentária e cálculo.

A placa dentária é um biofilme incolor e pegajoso que se acumula na superfície dos dentes e entre eles. Contém uma mistura de bactérias, proteínas salivares e células epiteliais descamadas. Se a placa

não é removida, ela se mineraliza, levando à formação do *cálculo* (tártaro). A placa que se forma abaixo da linha da gengiva pode levar à gengivite, que se caracteriza por eritema gengival, edema, sangramento, alterações no contorno e perda da adaptação do dente aos tecidos moles. A gengivite ocorre em qualquer idade, porém é mais prevalente e grave na adolescência (variando entre 40% e 60%). Além disso, as bactérias na placa liberam ácidos dos alimentos ricos em açúcar, corroendo o esmalte da superfície dentária e contribuindo para o desenvolvimento de cáries. A gengivite é uma doença reversível; o tratamento inicialmente busca reduzir o acúmulo de placa e cálculo por meio de escovação regular, uso do fio dental e visitas ao dentista.

Periodontite

A periodontite é um processo inflamatório que afeta as estruturas de sustentação do dente (ligamentos periodontais), o osso alveolar e o cemento. A periodontite pode acarretar sequelas graves, incluindo a destruição completa do ligamento periodontal, responsável pela ligação do dente ao osso alveolar, levando ao afrouxamento e eventual perda do dente. A doença periodontal está associada a uma substituição notória dos tipos e proporções de bactérias na flora gengival. Acredita-se que higiene bucal inapropriada, resultando em mudança da flora da mucosa oral, é importante na patogenia da periodontite. Normalmente, bactérias Gram-positivas facultativas colonizam a mucosa gengival saudável; já a placa, em áreas de periodontite ativa, contêm uma flora Gram-negativa anaeróbica e microaerófila. Embora cerca de 300 tipos de bactéria residam na cavidade bucal, a periodontite no adulto está associada principalmente a *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*.

Apesar de apresentar-se tipicamente sem qualquer doença associada, a doença periodontal pode ser um componente de doenças sistêmicas, incluindo a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA), leucemia, doença de Crohn, diabetes melito, síndrome de Down, sarcoidose e síndromes associadas a defeitos nos neutrófilos (síndrome de Chédiak-Higashi, agranulocitose e neutropenia cíclica). Além disso, as infecções periodontais podem ser a origem de doenças sistêmicas importantes, incluindo endocardite infecciosa e abscessos cerebrais e pulmonares.

Lesões Inflamatórias/Reativas

Úlceras Aftosas (Aftas)

As úlceras aftosas são ulcerações na mucosa oral superficial comuns, de etiologia desconhecida, geralmente recorrentes e extremamente dolorosas. Elas afetam até 40% da população e são mais comuns nas 2 primeiras décadas da vida. As úlceras aftosas tendem a ser prevalentes em certas famílias e também podem estar associadas a disfunções imunológicas, incluindo a doença celíaca, doença inflamatória intestinal e doença de Behçet. Uma ou mais lesões simultâneas aparecem na forma de ulcerações superficiais e hiperemiadas, cobertas por um exsudato fino e circundadas por uma estreita zona eritematosa (Fig. 16-1). O infiltrado inflamatório subjacente é, a princípio, predominantemente mononuclear, mas a infecção bacteriana secundária pode resultar em infiltração por neutrófilos. As lesões geralmente regridem espontanemanete em 7 a 10 dias, mas podem persistir continuamente por semanas, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

FIGURA 16-1 Úlcera aftosa. Ulceração única, com halo eritomatoso envolvendo a membrana fibrinopurulenta amarelada.

Lesões Fibrosas Proliferativas

O *fibroma de irritação*, também conhecido como fibroma traumático ou hiperplasia fibrosa focal, é uma massa nodular localizada na submucosa, constituída por tecido conjuntivo fibroso, que ocorre principalmente na mucosa bucal ao longo da linha de mordedura ou na gengiva (Fig. 16-2). Acredita-se que seja uma proliferação fibrosa reacional, causada pelo trauma repetitivo. O tratamento é a excisão cirúrgica completa da lesão.

FIGURA 16-2 Fibroma. Nódulo exofítico rosa e liso da mucosa oral.

O *granuloma piogênico* (Fig. 16-3) é uma lesão inflamatória tipicamente encontrada na gengiva de crianças, adultos jovens e mulheres grávidas (tumor gravídico). A superfície da lesão é geralmente ulcerada, com uma coloração que varia de avermelhada a violácea. Em alguns casos, o crescimento é muito rápido e causa temor por simular tumor maligno. Histologicamente, essas lesões demonstram uma proliferação vascular

exuberante, de tecido de granulação em organização. Os granulomas piogênicos podem regredir, amadurecendo e se tornando massas fibrosas densas ou se desenvolver em um fibroma ossificante periférico. A excisão cirúrgica completa é o tratamento definitivo dessas lesões.

FIGURA 16-3 Granuloma piogênico. Massa eritematosa, hemorrágica e exofítica, que se origina da mucosa gengival.

O *fibroma ossificante periférico* é uma lesão comum da gengiva, que provavelmente é um processo de natureza reativa e não neoplásico. Conforme mencionado, alguns podem decorrer de um granuloma piogênico de longa evolução, enquanto outros se desenvolvem *de novo* a partir de células do ligamento periodontal. Fibromas ossificantes periféricos se apresentam como lesões nodulares, ulceradas e avermelhadas da gengiva. O pico de incidência ocorre em jovens e adolescentes do sexo feminino. Como a lesão tem uma taxa de recorrência de 15% a 20%, a excisão cirúrgica completa até o periósteo é o tratamento de escolha.

O *granuloma periférico de células gigantes* é uma lesão incomum da cavidade oral e particularmente da gengiva. Como o fibroma ossificante periférico, o granuloma periférico de células gigantes provavelmente representa um processo inflamatório/reativo em vez de neoplásico. A lesão é geralmente recoberta por mucosa gengival intacta, mas que também pode estar ulcerada. Histologicamente, essas lesões contêm marcantes agregados de células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho, separadas por estroma fibroangiomatoso. Embora não sejam encapsuladas, essas lesões em geral são bem delimitadas e facilmente excisáveis. Elas devem ser diferenciadas do tumor de células gigantes central, encontrado na maxila e mandíbula, e dos "tumores marrons", histologicamente semelhantes, mas muitas vezes múltiplos, observados no hiperparatireoidismo (Cap. 24).

Infecções

Infecções pelo Vírus Herpes Simples

A maioria das infecções herpéticas orofaciais é causada pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), mas também podem ocorrer infecções orais pelo HSV-2 (herpes genital). A infecção primária geralmente ocorre em crianças de 2 a 4 anos de idade, na maioria das vezes é assintomática e não causa morbidade significativa. Contudo, em 10% a 20% dos casos, as infecções primárias podem apresentar-se como *gengivoestomatite herpética aguda*, com aparecimento abrupto de vesículas e ulcerações da mucosa oral, em particular da gengiva. Essas lesões também são acompanhadas por linfadenopatia, febre, anorexia e irritabilidade.

Morfologia

As vesículas variam de lesões de alguns milímetros a bolhas grandes e, primeiramente, são preenchidas por um líquido claro e seroso. Mas rapidamente se rompem, formando ulcerações superficiais, dolorosas, com uma borda avermelhada. Microscopicamente, pode-se observar edema intracelular e intercelular (acantólise), que produz fissuras, as quais podem se transformar em vesículas macroscópicas. As células epidérmicas individuais das margens da vesícula, ou livres dentro do fluido, algumas vezes desenvolvem **inclusões virais intranucleares** eosinofílicas, ou várias células podem fundir-se e produzir células gigantes (**policariontes multinucleados**), mudanças que são demonstradas pelo **teste diagnóstico de Tzanck**, com base no exame microscópico do fluido da vesícula. As vesículas e ulcerações superficiais, em geral, desaparecem espontaneamente em 3 ou 4 semanas, mas o vírus migra pelas inervações da região e, eventualmente, permanece em latência nos gânglios locais (p. ex., o gânglio trigeminal).

As infecções são comuns e a maioria dos adultos é portadora do HSV-1 latente. Em alguns indivíduos ocorre a reativação viral (estomatite herpética recorrente). Os mecanismos de reativação são pouco compreendidos. Tem sido proposta a associação a traumas, alergias, exposição à luz ultravioleta, infecções do trato respiratório superior, gravidez, menstruação, imunossupressão e exposição a temperaturas extremas. A *estomatite herpética recorrente* (ao contrário da gengivoestomatite herpética aguda) ocorre no local da inoculação primária ou na mucosa adjacente associada ao mesmo gânglio. As lesões aparecem como grupos de pequenas vesículas (1 a 3 mm) nos lábios (*herpes labial*), orifícios nasais, mucosa bucal, gengiva e palato duro. Embora essas lesões se resolvam espontaneamente entre 7 e 10 dias, elas podem persistir em pacientes imunocomprometidos e podem requerer terapia antiviral sistêmica.

Outras infecções virais que podem envolver a cavidade oral e a região da cabeça e pescoço são herpes-zóster, vírus Epstein-Barr (EBV; associado a mononucleose, carcinoma do nasofaringe e linfoma), citomegalovírus, enterovírus (herpangina, doença das mãos-pés-boca, faringite linfonodular aguda) e sarampo.

Candidíase Oral (Sapinho)

A *Candida albicans* é um componente normal da flora oral em aproximadamente 50% da população e é a causa da infecção fúngica mais comum da cavidade oral. Vários fatores parecem influenciar a probabilidade de infecção clínica. Eles incluem: o estado imunológico do indivíduo; a cepa de *C. albicans* presente e a composição da flora bucal do indivíduo. Há três formas principais de candidíase oral: *pseudomembranosa*, *eritematosa* e *hiperplásica*. A forma pseudomembranosa é a mais comum e também é conhecida popularmente como "sapinho". Apresenta-se sob a forma de uma membrana inflamatória, superficial e coagulada, de coloração entre acinzentada e esbranquiçada, composta por organismos emaranhados em um exsudato fibrinopurulento, que pode ser prontamente raspado, revelando uma base subjacente inflamatória eritematosa. A infecção permanece na superfície, exceto em situações de imunossupressão, como em indivíduos transplantados de medula óssea, neutropênicos, na imunossupressão induzida por quimioterapia, AIDS e diabetes melito. Além disso, antibióticos de amplo espectro, que eliminam ou alteram a flora bacteriana normal da boca, podem contribuir para o desenvolvimento da candidíase oral.

Infecções Fúngicas Profundas

Além de seus locais comuns de infecção, certas infecções fúngicas profundas possuem uma predileção pela cavidade oral e a região de cabeça e pescoço. Tais micoses englobam histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose, criptococose, zigomicose e aspergilose. Com um número cada vez maior de pacientes imunocomprometidos por causa de doenças como a AIDS, terapias contra o câncer ou transplante de órgãos, a prevalência de infecções fúngicas da cavidade oral aumentou nos últimos anos.

Manifestações Orais de Doenças Sistêmicas

A boca não é simplesmente uma entrada de iguarias; é também o local de lesões orais em várias doenças

sistêmicas. Na realidade, *é comum as lesões orais serem a primeira manifestação de uma doença sistêmica subjacente*. Algumas das associações de doenças mais comuns e duas alterações originais estão citadas na Tabela 16-1. Apenas a leucoplasia pilosa está mais detalhadamente caracterizada aqui.

Tabela 16-1

Manifestação Oral de Algumas Doenças Sistêmicas

Doenças Sistêmicas	Alterações Orais Associadas
Doenças Infecciosas	
Escarlatina	Língua vermelho-fogo com papilas proeminentes (língua em framboesa); língua com revestimento branco que projeta papilas hiperêmicas (língua em morango).
Sarampo	Manchas enantematosas na cavidade oral geralmente precedem a erupção na pele; ulcerações na mucosa oral próximas ao ducto de Stenses (manchas de Koplik).
Mononucleose infecciosa	Faringite aguda e tonsilite podem dar origem a uma membrana exsudativa cinza-esbranquiçada; aumento dos linfonodos no pescoço, petéquia no palato.
Difteria	Membrana inflamatória com características de "branco sujo", fibrinossupurativa, rígida, acima das tonsilas e da retrofaringe.
Vírus da imunodeficiência humana	Predisposição a infecções orais oportunistas, em particular o herpesvírus, Cândida e outros fungos; lesões orais do sarcoma de Kaposi e leucoplasia pilosa (descrita no texto).
Condições Dermatológicas*	
Líquen plano	Lesão ceratósica branca, na forma de laço, reticulada, que às vezes é ulcerada e raramente forma bolhas, encontrada em mais de 50% dos pacientes com líquen plano cutâneo; raramente é a única manifestação.
Pênfigo	Vesículas e bolhas propensas a se romperem, deixando erosões hiperêmicas cobertas com exsudatos.
Penfigoide bolhoso	Lesões orais (penfigoide nas membranas mucosas) que lembram os penfigoides mas podem ser histologicamente diferentes.
Eritema multiforme	Erupções vesicobolhosas, maculopapulares, que às vezes acmpanham uma infecção em outro lugar, ingestão de fármacos, desenvolvimento de câncer ou uma doença vascular colágena; quando há disseminação na mucosa e envolvimento da pele, ela é chamada de síndrome Stevens-Johnson.
Disfunções Hematológicas	
Pancitopenia (agranulocitose, anemia aplásica)	Infecções orais severas em forma de gengivite, faringite, tonsilite; podem se estender para produzir celulite no pescoço (angina de Ludwig).
Leucemia	Com a depleção dos neutrófilos em funcionamento, as lesões orais podem parecer com as da pancitopenia.
Leucemia monocítica	Infiltração leucêmica e aumento da gengiva geralmente acompanham a periodontite.
Diversas	
Pigmentação melânica	Pode aparecer nas doenças de Addison, hemocromatose, displasia fibrosa do osso (síndrome de Albright) e síndrome de Peutz-Jeghers (polipose gastrointestinal).
Ingestão de fenitoína (Dilantina)	Aumento fibroso marcante da gengiva.
Gravidez	Um granuloma piogênico, friável, protuberante, na gengiva ("tumor da gravidez").
Síndrome de Weber-Osler-Rendu	Disfunção dominante autossômica com múltiplas telangiectasias aneurismáticas congênitas nas superfícies mucosas da cavidade oral e lábios.

*Consulte o Capítulo 25.

Leucoplasia Pilosa

A leucoplasia pilosa é uma lesão oral peculiar nas bordas laterais da língua, geralmente vista em pacientes imunocomprometidos e causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Ela pode ser observada em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pode ser indício da evolução para AIDS. Contudo, tais lesões também podem ser encontradas em pacientes imunocomprometidos por outras razões, incluindo as terapias do câncer, imunossupressão associada a transplantes e idade avançada. A leucoplasia pilosa apresenta-se sob forma de *placas confluentes esbranquiçadas semelhantes a pelos (pilosas), espessamentos hiperqueratóticos, quase sempre localizados na borda lateral da língua*. Diferentemente da candidíase pseudomembranosa, a lesão não pode ser raspada. A aparência microscópica distinta consiste em

hiperparaqueratose e *acantose com "células balonizadas" na camada espinhosa superior*. Podem ser utilizadas técnicas especiais de preparação dos tecidos para demonstrar a presença de transcritos EBV RNA e proteínas dentro das células lesionadas. Às vezes, há infecção por cândida superposta na superfície da lesão, que adere à "pilosidade".

Lesões Pré-cancerosas e Cancerosas

Muitos tumores de tecido epitelial e conjuntivo da região da cabeça e pescoço (p. ex., papilomas, hemangiomas, linfomas) ocorrem também em outros locais do corpo e são descritos de maneira mais adequada em outros capítulos. A discussão a seguir levará em consideração apenas o carcinoma de células escamosas e as lesões pré-cancerosas associadas a ele.

Leucoplasia e Eritroplasia

A leucoplasia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como "uma placa ou área esbranquiçada que não pode ser raspada e não pode ser caracterizada de forma clínica ou patológica como qualquer outra doença". Esse termo clínico é reservado para lesões que estejam presentes na cavidade oral sem uma razão aparente. Dessa forma, as placas esbranquiçadas causadas por irritações óbvias ou doenças como líquen plano e candidíase não são consideradas leucoplasias. Aproximadamente 3% da população mundial apresenta lesões leucoplásicas; de 5% a 25% dessas lesões são pré-malignas. **Portanto, até que se prove o contrário por avaliações histológicas, todas as leucoplasias devem ser consideradas pré-cancerosas.**

Relacionada às leucoplasias, porém menos comum e mais ameaçadora, a *eritoplasia* aparece como uma área avermelhada, aveludada e possivelmente erodida dentro da cavidade bucal que, em geral, permanece plana ou pode apresentar uma leve depressão em relação à mucosa circundante (Fig. 16-4). O epitélio em tais lesões tende a ser marcadamente atípico e o risco de transformação maligna é bem maior do que o observado na leucoplasia. Formas intermediárias são encontradas ocasionalmente e possuem características tanto da leucoplasia quanto da eritroplasia e são chamadas de *leucoeritroplasia salpicada*.

FIGURA 16-4 Eritoplasia. **A,** Lesão da gengiva maxiliar. **B,** Lesão vermelha da cadeia alveolar mandibular. A biópsia de ambas as lesões revelou um carcinoma *in situ*.

Tanto a leucoplasia quanto a eritroplasia podem ser observadas em adultos de qualquer idade, mas, em geral, são encontradas entre os 40 e 70 anos de idade, com uma predominância de 2:1 para os homens. Embora essas lesões tenham origem multifatorial, o uso do tabaco (cigarro, cachimbo, charuto e certos tipos de fumo) é o antecedente mais comum.

Morfologia

As **leucoplasias** podem ocorrer em qualquer local da cavidade oral (os locais mais suscetíveis são a mucosa bucal, o assoalho da boca, a superfície ventral da língua, do palato e da gengiva). Elas aparecem como placas ou áreas esbranquiçadas solitárias ou múltiplas, muitas vezes com bordas demarcadas de forma precisa. Elas podem ser levemente espessadas e lisas, ou enrugadas e fissuradas, ou podem ainda adquirir uma aparência saliente, algumas vezes sob forma de placas corrugadas e verrucosas (Fig. 16-5*A*). No exame histopatológico, elas apresentam um espectro de alterações epiteliais, que vão da hiperqueratose sobrejacente ao epitélio

espessado e acantótico, porém, com maturação preservada, até lesões com alterações evidentemente displásicas, algumas vezes já caracterizando o carcinoma *in situ* (Fig. 16-5*B*).

FIGURA 16-5 Leucoplasia. **A**, A aparência clínica da leucoplasia é muito variável. Neste exemplo, as lesões são relativamente lisas e finas com extremidades bem-demarcadas. **B,** A aparência histológica da leucoplasia apresenta várias displasias caracterizadas pelo pleomorfismo celular e nuclear, numerosas figuras de mitose e perda da maturação normal.

As alterações histopatológicas na **eritroplasia** apenas raramente demonstram a maturação epidérmica ordenada; quase todas (aproximadamente 90%) revelam displasia acentuada, carcinoma *in situ* ou carcinoma minimamente invasivo. Muitas vezes, pode ser observada uma intensa reação inflamatória subepitelial com dilatação vascular, o que contribui para a aparência clínica avermelhada.

Carcinoma de Células Escamosas

Aproximadamente 95% dos cânceres de cabeça e pescoço são carcinomas de células escamosas (CEC), os restantes consistindo amplamente em adenocarcinomas de origem nas glândulas salivares. O carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço é o sexto tumor maligno mais comum no mundo. Nas taxas atuais, aproximadamente 45.000 casos nos Estados Unidos e mais de 650.000 casos no mundo serão diagnosticados a cada ano.

A patogenia do carcinoma de células escamosas é multifatorial.

- Na América do Norte e na Europa, o CEC na cavidade oral é classicamente uma doença de indivíduos de meia-idade que abusaram de forma crônica do *tabaco* ou do *álcool*.
- Na Índia e na Ásia, o costume da mastigação do quid de bétele ou paan, é o maior fator predisponente regional. Considerada por muitos uma especiaria, contém ingredientes como a noz de areca, cal extinta e tabaco envoltos na folha de bétele. Muitos ingredientes do paan podem liberar potentes carcinógenos.
- *Radiação actínica* (luz do sol) e particularmente o fumo de cachimbo são conhecidos fatores de predisposição do câncer do lábio inferior.
- A incidência de CEC na cavidade oral (especialmente na língua) em indivíduos com menos de 40 anos de idade, que não têm fatores de riscos conhecidos, está aumentando. A patogenia nesse grupo de pacientes, que não são fumantes e não estão infectados com o vírus do papiloma humano (HPV), é desconhecida.

Na orofaringe, em torno de 70% dos CECs, em particular os que envolvem as tonsilas, a base da língua e a faringe, são portadores de variantes oncogênicas de HPV, especialmente do HPV-16. A incidência do CEC associado ao HPV da orofaringe aumentou mais de duas vezes nas últimas 2 décadas. Acredita-se que no ano de 2020, a incidência de CECs de cabeça e pescoço associados ao HPV ultrapassará a do câncer do colo do útero, em parte porque os locais anatômicos de origem (criptas tonsilares, base da língua e orofaringe) não são prontamente tratáveis ou acessíveis para exames citológicos (como o colo do útero) de rastreamento para lesões pré-malignas. De maneira inversa, deve-se notar que, diferentemente da orofaringe, o CEC associado ao HPV da cavidade oral é relativamente incomum.

A sobrevida depende de vários fatores, incluindo a etiologia específica do CEC. A taxa de sobrevida em 5 anos do CEC "clássico" (aassociado ao tabaco e ao alcoolismo) em estágio inicial é de aproximadamente 80%, e cai para 20% na doença em estágio avançado. Pacientes com CECs positivos para HPV têm sobrevida em longo prazo maior que os com tumores que são HPV-negativos. O prognóstico reservado para o CEC clássico ocorre em função de diversos fatores, incluindo o fato de que os tumores são, frequentemente, diagnosticados quando a doença já atingiu um estágio avançado. Além disso, o desenvolvimento frequente de tumores primários múltiplos reduz consideralvelmente a sobrevida. Há relatos de que a taxa de surgimento de um segundo tumor primário nesses pacientes é de 3% a 7% ao ano, mais alta do que em qualquer outra doença maligna conhecida. Essa observação levou ao conceito de "cancerização de campo"; tal conceito presume que vários tumores primários individuais se desenvolvem independentemente no trato aerodigestivo superior como um resultado de vários anos de exposição crônica da mucosa a agentes carcinogênicos. Por causa da "cancerização de campo", um indivíduo que tem a sorte de viver por 5 anos depois do diagnóstico do tumor primário inicial, tem quase 35% de chance de desenvolver pelo menos mais um tumor primário dentro desse período de tempo. Outra hipótese alternativa que explica os vários tumores "primários" os coloca, na verdade, como metástases intraepiteliais. A ocorrência de novos tumores pode ser particularmente devastadora para indivíduos cujas lesões iniciais eram pequenas. A taxa de sobrevida em 5 anos para o primeiro tumor primário é considerada maior que 50%, mas, nesses indivíduos o segundo tumor primário é a principal causa de morte. Portanto, o diagnóstico das lesões pré-malignas em seu início é muito importante para a sobrevida em longo prazo desses pacientes. Por último, a vacina contra o HPV, que protege contra o câncer do colo uterino, pode ser esperança para interromper a onda de CEC de cabeça e pescoço associada ao HPV. Embora estudos clínicos estejam em andamento, a vacina ainda não foi aprovada para esse propósito.

Biologia Molecular do Carcinoma de Células Escamosas

Assim como em outros cânceres, **o desenvolvimento de CECs é desencadeado pelo acúmulo de mutações e alterações epigenéticas que alteram a expressão e função de oncogenes e dos genes supressores de tumores, levando à aquisição das características do câncer (Cap. 7), tais como resistência à morte celular, aumento na proliferação celular, indução de angiogênese, habilidade de invadir e metastatizar**. O sequenciamento profundo do subgrupo CEC clássico revelou um amplo número de alterações genéticas que carregam a assinatura molecular consistente com cânceres induzidos pelos carcinógenos do tabaco (Fig. 16-6). Essas mutações geralmente envolvem a via p53, além das proteínas responsáveis pela regulação da diferenciação escamosa, como a p63 e NOTCH1. Por outro lado, os CECs associados ao HPV contêm bem menos alterações genéticas e alterações genéticas diferentes, e tipicamente apresentam hiperexpressão do p16, um inibidor de cinase dependente de ciclina. Além disso, devido à expressão de oncoproteínas de HPV E6 e E7, há uma inativação das vias p53 e RB quase da mesma forma que é observada no câncer do colo uterino (Cap. 22).

Normal | Hiperplasia/hiperqueratose | Displasia leve/moderada | Displasia severa/CIS | CEC

A. CLÍNICA

B. HISTOPATOLOGIA

C. MOLECULAR

Sem alterações genéticas conhecidas → 9p21 (p16) 3p → 17p13 (TP53) → 11q13 (ciclina D) 4q, 6p, 8p, 13q, 14q

FIGURA 16-6 Progressão molecular, histológica e clínica do câncer oral. **A,** Uma representação idealizada da progressão clínica do câncer oral. **B,** A progressão histológica do epitélio escamoso de normal para hiperqueratose, para displasia moderada, para displasia severa, para câncer. **C,** Os locais de alterações genéticas mais comuns identificados como importantes para desenvolvimento de câncer. CEC, Carcinoma de células escamosas; CIS, carcinoma *in situ*. (Fotografias clínicas cortesia da Sol Silverman, MD, from Silverman S: Oral Cancer. Hamilton, Ontario, Canada, BD Dekker, 2003.)

Embora o modelo descrito na Figura 16-6 seja um esboço aceitável das alterações clínicas, histológicas e moleculares envolvidas no desenvolvimento de CECs induzidos por carcinógenos, ele não reflete a história natural da doença em todas as lesões. Os dados referentes a incidência e cronologia dessas alterações na pré-malignidade oral são limitados. Além disso, não está claro se quaisquer alterações do genótipo, consideradas individualmente ou em um painel, podem predizer consistentemente quais lesões displásicas irão progredir para um CEC da cavidade oral. Para complicar ainda mais o assunto, a progressão para o CEC nem sempre ocorre de maneira linear e por um período de tempo uniforme. Em vez disso, há subgrupos de lesões com evidência histológica de displasia que pode progredir ou não para um CEC. De maneira similar, lesões da mucosa aparentemente “normal” histologicamente podem realmente ser benignas ou representar lesões moleculares pré-malignas que ainda não deram origem às alterações morfológicas consistentes com displasia. Portanto, achados histológicos convencionais podem apenas indicar que uma determinada lesão pode ter potencial maligno.

Morfologia

O carcinoma de células escamosas pode surgir em qualquer lugar na região da cabeça e pescoço revestida por epitélio escamoso estratificado. Para o CEC “clássico” da cavidade oral, as localizações mais favoráveis são a superfície ventral da língua, o assoalho da cavidade oral, o lábio inferior, o palato mole e a gengiva (Fig. 16-7*A*). As malignidades “clássicas” são tipicamente precedidas pela presença de lesões pré-malignas que podem ter uma apresentação muito heterogênea (ver anteriormente).

FIGURA 16-7 Carcinoma de células escamosas. **A,** Aparência clínica demonstrando ulceração e enrijecimento da mucosa oral. **B,** A aparência histológica demonstra vários ninhos e ilhas de queratinócitos malignos que invadem o estroma do tecido conectivo subjacente e o músculo esquelético.

Em estágios iniciais, os cânceres da cavidade oral aparecem como placas firmes e elevadas, de aspecto perolado, ou como áreas irregulares, verrucosas ou rugosas de espessamento mucoso, possivelmente confundidas com leucoplasia. Qualquer padrão pode estar superposto no contexto de uma aparente leucoplasia ou eritroplasia. À medida que essas lesões aumentam de tamanho, em geral elas evoluem para áreas ulceradas ou protrusões com bordas endurecidas e irregulares.

Ao exame histopatológico, esses cânceres iniciam-se como lesões displásicas que podem ou não progredir para uma displasia na espessura total do epitélio (carcinoma *in situ*) antes de invadir o estroma de tecido conjuntivo subjacente (Fig. 16-7*B*). Essa diferença na progressão deve ser diferenciada do câncer de colo do útero (Cap. 22), no qual, normalmente, a displasia de espessura total, que representa o carcinoma *in situ*, se desenvolve antes da invasão. Os carcinomas de células escamosas compreendem desde neoplasias queratinizantes bem diferenciadas a tumores anaplásicos, por vezes sarcomatoides e de crescimento lento ou rápido. No entanto, o grau de diferenciação histológica, que é determinado pelos graus relativos de queratinização, não está correlacionado a seu comportamento clínico. Como um grupo, esses tumores tendem a infiltrar-se localmente antes de metastatizar para outros locais. As vias de disseminação dependem da localização do tumor primário. Os locais mais favoráveis para metástases regionais são os linfonodos cervicais, enquanto os locais mais comuns de metástases a distância são os linfonodos mediastinais, os pulmões, o fígado e os ossos. Infelizmente, as metástases a distância estão frequentemente presentes no momento da descoberta da lesão primária.

Cistos e Tumores Odontogênicos

A maioria esmagadora dos cistos odontogênicos deriva de remanescentes de epitélio odontogênico presentes na mandíbula e na maxila. Ao contrário do resto do esqueleto, os cistos com revestimento epitelial são bastante comuns na maxila e mandíbula. De forma geral, esses cistos são subclassificados como inflamatórios ou de desenvolvimento (Tabela 16-2). Somente as mais comuns entre essas lesões serão descritas a seguir.

Tabela 16-2

Classificação Histológica do Cistos Odontogênicos

Inflamatórias
Cisto periapical
Cisto residual
Cisto paradental
De Desenvolvimento
Cisto dentígero
Ceratocisto odontogênico
Cisto gengival em recém-nascidos
Cisto gengival em adultos

Cisto de erupção
Cisto periodontal lateral
Cisto odontogênico glandular
Cisto odontogênico epitelial calcificante (cisto de Gorlin)

O *cisto dentígero* é definido como um cisto que se origina ao redor da coroa de um dente não irrompido e é possível que seja o resultado do acúmulo de fluido entre o dente em desenvolvimento e o folículo dentário. Radiograficamente, eles se apresentam como lesões uniloculares, frequentemente associadas ao terceiro molar impactado (siso). Histologicamente, são revestidos por uma camada delgada de epitélio escamoso estratificado. Muitas vezes, existe um denso infiltrado inflamatório crônico no estroma de tecido conjuntivo. A remoção completa da lesão é curativa.

O *ceratocisto odontogênico*, agora chamado de *tumor odontogênico ceratocístico*, é uma lesão importante que deve ser distinguida de outros cistos odontogênicos pelo seu comportamento agressivo. Os tumores odontogênicos ceratocísticos podem ser observados em qualquer idade, mas são mais frequentemente diagnosticados em pacientes entre 10 e 40 anos. Eles ocorrem mais comumente em homens, na região posterior da mandíbula. Radiograficamente, os tumores odontogênicos ceratocísticos apresentam-se como lesões radiolucentes bem delimitadas, uni ou multiloculares. Histologicamente, o revestimento do cisto consiste em uma camada delgada de epitélio escamoso estratificado ceratinizante, com uma camada basal proeminente e superfície epitelial ondulada. O tratamento requer a remoção completa da lesão, pois os tumores odontogênicos ceratocísticos são localmente agressivos e as taxas de recidiva para lesões removidas de forma inadequada podem chegar a 60%. Aproximadamente 80% das lesões são solitárias, mas tumores odontogênicos ceratocísticos múltiplos ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes, os quais devem ser avaliados para síndrome do carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin-Goltz) associada a mutações no gene supressor de tumor *PTCH* (Patched) localizado no cromossomo 9q22 (Cap. 25).

O *cisto periapical*, ao contrário dos cistos de desenvolvimento descritos anteriormente, é de origem inflamatória. Essas lesões são comumente encontradas nos ápices de raízes dentárias. Seu desenvolvimento resulta de uma inflamação de longa duração no dente (pulpite), que pode ser causada por cáries avançadas ou por trauma no dente em questão. O processo inflamatório pode resultar em necrose da polpa, que pode comprometer toda a extensão da raiz do dente, atingindo o ápice até o tecido ósseo alveolar adjacente. Com o tempo, como em qualquer processo inflamatório crônico, uma lesão com tecido de granulação pode se desenvolver e a epitelização subsequente pode acarretar a formação de um cisto radicular. Apesar do termo *granuloma periapical* não ser a terminologia mais adequada (a lesão não mostra processo inflamatório granulomatoso verdadeiro), este termo antigo ainda é usado. Lesões inflamatórias periapicais persistem como resultado da presença contínua de bactérias ou outros agentes irritativos na área. Um tratamento bem-sucedido, portanto, necessita da remoção completa do elemento agressor e da restauração adequada do dente ou sua extração.

Os tumores odontogênicos são um grupo de lesões com diversas aparências histológicas e comportamentos clínicos. Alguns são neoplasias verdadeiras (benignas ou malignas) enquanto outros são provavelmente hamartomas. Os tumores odontogênicos são derivados do epitélio odontogênico, do ectomesênquima ou de ambos (Tabela 16-3). Os dois tipos mais comuns e clinicamente significativos são os seguintes:

Tabela 16-3

Classificação Histológica do Tumor Odontogênico

Tumores do Epitélio Odontogênico
Benignos
Ameloblastoma
Tumor odontogênico epitelial calcificante (tumor de Pindborg)
Tumor odontogênico escamoso
Tumor odontogênico adenomatoide
Malignos
Carcinoma ameloblástico

Ameloblastoma maligno
Carcinoma odontogênico de células claras
Carcinoma odontogênico de células fantasmas
Carcinoma de células escamosas intraósseo primário
Tumores do Ectomesênquima Odontogênico
Fibroma odontogênico
Mixoma odontogênico
Cementoblastoma
Tumores do Ectomesênquima e Epitélio Odontogênico
Benignos
Fibroma ameloblástico
Fibroodontoma ameloblástico
Tumor odontogênico adenomatoide
Odontoameloblastoma
Complexo odontoma
Composto odontoma
Tumor odontogênico cístico calcificante (cisto odontogênico calcificante)
Tumor de células fantasmas dentinogênico
Maligno
Fibrossarcoma ameloblástico

- *Ameloblastoma*, que se origina do epitélio odontogênico e não apresenta diferenciação ectomesenquimal. Ele é comumente cístico, de crescimento lento e localmente invasivo, embora apresente evolução indolente na maioria dos casos. O tratamento requer ressecção cirúrgica ampla para evitar recidiva.
- *Odontoma*, o tipo mais comum de tumor odontogênico, origina-se do epitélio, apresentando depósitos extensos de esmalte e dentina. Os odontomas são, provavelmente, hamartomas, em vez de de neoplasias verdadeiras, e podem ser curados por meio de excisão local.

Conceitos-chave

Cavidade Oral

- As **cáries** são a causa mais comum de perda de dentes em pessoas com menos de 35 anos. A causa principal é a destruição da estrutura dentária por produtos finais ácidos da fermentação bacteriana do açúcar.
- A **gengivite** é uma inflamação comum e reversível da mucosa em volta dos dentes.
- A **periodontite** é uma condição inflamatória crônica que resulta na destruição das estruturas de sustentação dos dentes com a eventual perda dentária. Está associada à higiene bucal inapropriada e alteração da microbiota oral.
- As **úlceras aftosas** são úlceras superficiais dolorosas de etiologia desconhecida.
- **Fibromas** e **granulomas piogênicos** são lesões reativas comuns da mucosa oral.
- As **leucoplasias e eritroplasias** são lesões da mucosa oral que podem sofrer transformação maligna.
- A maioria dos cânceres da cavidade oral e da orofaringe são carcinomas de células escamosas. Os **carcinomas de células escamosas** da cavidade oral estão relacionados classicamente ao uso de tabaco e álcool, mas a incidência de lesões associadas ao HPV aumentou drasticamente na orofaringe e na base da língua.

Vias aéreas superiores

O termo "*vias aéreas superiores*" é utilizado aqui para se referir ao nariz, à faringe e à laringe e partes relacionadas. As disfunções dessas estruturas estão entre as doenças mais comuns entre os humanos, mas,

felizmente, a maioria esmagadora dessas doenças gera mais transtorno do que ameaça.

Nariz

As doenças inflamatórias, mais frequentemente na forma de resfriados comuns, constituem a maior parte dos distúrbios do nariz e dos seios paranasais. A maioria dessas condições inflamatórias é de origem viral, mas pode ser complicada por infecções bacterianas superimpostas. Muito menos comuns são as poucas doenças inflamatórias nasais destrutivas e os tumores primários da cavidade nasal e seios maxilares.

Inflamações

Rinite Infecciosa

A rinite infecciosa, popularmente chamada de "resfriado comum", na maior parte das vezes é causada por um ou mais vírus. Os agentes mais comuns são os adenovírus, os ecovírus e os rinovírus. Eles provocam uma descarga catarral que é familiar a todos e um prejuízo para a professora do Jardim da Infância. Durante o estágio inicial agudo, a mucosa nasal é espessada, edematosa e avermelhada; as cavidades nasais ficam estreitadas e as conchas nasais aumentadas. Essas alterações podem se estender e produzir uma faringotonsilite. Uma infecção bacteriana secundária pode intensificar a reação inflamatória e produzir um exsudato mucopurulento, algumas vezes francamente supurativo. Mas, como todos sabem por experiência, essas infecções logo se resolvem — como diz o ditado, "em 1 semana se tratada, mas em 7 dias se ignorada".

Rinite Alérgica

A rinite alérgica (febre do feno) inicia-se por reações de hipersensibilidade a um entre muitos alérgenos, mais comumente pólen de plantas, fungos, alérgenos animais e ácaros. Ela afeta 20% da população dos Estados Unidos. Como no caso da asma, a rinite alérgica é uma reação imune mediada por IgE com uma resposta de fase inicial e de fase tardia (veja "Hipersensibilidade Imediata [tipo I]"; Cap. 6) A reação alérgica é caracterizada por edema acentuado da mucosa, enantema e secreção de muco, acompanhados de infiltração leucocitária na qual há proeminência de eosinófilos.

Pólipos Nasais

As crises recorrentes de rinite podem finalmente levar ao aparecimento de protrusões focais da mucosa, produzindo os chamados *pólipos nasais*, que podem atingir 3 a 4 cm de extensão. No exame histopatológico esses pólipos consistem em uma mucosa edematosa com estroma frouxo, frequentemente abrigando glândulas mucosas císticas ou hiperplásicas, e infiltrada com uma variedade de células inflamatórias, incluindo neutrófilos, eosinófilos e plasmócitos com ocasionais agregados linfocitários (Fig. 16-8). Na ausência de infecção bacteriana, o revestimento mucoso desses pólipos permanece intacto, mas, com a cronicidade, pode tornar-se ulcerado ou infectado. Quando existem pólipos múltiplos ou grandes, pode haver obstrução das vias aéreas, prejudicando a drenagem dos seios. Ainda que as características dos pólipos nasais apontem para uma etiologia alérgica, muitas pessoas com pólipos nasais não são atópicas, e somente 0,5% dos pacientes atópicos desenvolvem pólipos.

FIGURA 16-8 **A,** Pólipos nasais. O campo de menor aumento mostra as massas edematosas revestidas pelo epitélio. **B,** Visualização macroscópica, exibindo infiltrados inflamatórios ricos em eosinófilos.

Rinite Crônica

A rinite crônica é uma sequela de crises recorrentes de rinite, tanto de origem microbiana quanto alérgica, levando ao desenvolvimento de infecções bacterianas superimpostas. O desvio do septo nasal ou pólipos nasais que impedem a drenagem dos seios contribuem para a invasão microbiana. Frequentemente, ocorrem descamação ou ulceração superficial do epitélio da mucosa e um infiltrado inflamatório variável com neutrófilos, linfócitos e plasmócitos subjacentes ao epitélio. Essas infecções supurativas algumas vezes se estendem para os seios da face.

Sinusite

A sinusite aguda é mais comumente precedida por rinite aguda ou crônica, mas a sinusite maxilar ocasionalmente pode se originar a partir da extensão de uma infecção periapical através do assoalho ósseo do seio. Os agentes agressores geralmente habitam a cavidade oral e a reação inflamatória é inteiramente inespecífica. A drenagem insuficiente do seio em função de edema inflamatório da mucosa é um fator importante para o processo, e quando há obstrução completa, pode haver represamento do exsudato supurativo levando ao *empiema* do seio. A obstrução do fluxo, mais frequentemente a partir dos seios frontais e menos comumente dos seios etmoidais anteriores, ocasionalmente leva ao acúmulo de secreção mucosa, produzindo a chamada *mucocele*.

A sinusite aguda pode, com o tempo, originar uma *sinusite crônica*, particularmente quando há interferência na drenagem. Existe, geralmente, uma flora microbiana mista, amplamente constituída por habitantes normais da cavidade oral. Formas particularmente graves de sinusite crônica são causadas por fungos (p. ex., mucormicose), especialmente em pacientes diabéticos. Mais raramente, a sinusite é um componente da *síndrome de Kartagener*, que também inclui bronquiectasia e *situs inversus* (Cap. 15). Todas essas características são secundárias à atividade ciliar defeituosa. Embora a maioria dos aspectos das sinusites crônicas seja mais desconfortável do que incapacitante ou grave, as infecções possuem potencial de se disseminar para a órbita ou de penetrar o osso adjacente, dando origem a osteomielite, ou de invadir a abóbada craniana, causando tromboflebite séptica dos seios venosos durais.

Lesões Necrosantes do Nariz e das Vias Aéreas Superiores

As lesões ulcerativas necrotizantes do nariz e do trato respiratório superior podem ser causadas por:

- Infecções fúngicas agudas (incluindo a mucormicose; Cap. 8), particularmente em pacientes diabéticos ou imunocomprometidos.
- Granulomatose com poliangiite, anteriormente chamada de granulomatose de Wegener (Cap. 11).
- Linfoma extranodal NK/T do tipo nasal é um linfoma em que as células tumorais são portadoras do EBV (Cap. 13). Essas neoplasias são tipicamente observadas em homens na 5ª ou 6ª década de vida e ocorre comumente em descendentes de latino-americanos ou asiáticos. Ulceração e infecção bacteriana associada frequentemente complicam o processo. Há algum tempo essas lesões eram, quase sempre, rapidamente fatais em função da

disseminação descontrolada do linfoma e infiltração da calota craniana ou infecção bacteriana secundária com disseminação hematogênica. Atualmente, casos localizados podem ser controlados com radioterapia, mas ainda são comuns falhas e recorrências, as quais estão associadas a um mau prognóstico.

Nasofaringe

Embora a mucosa da nasofaringe e estruturas linfoides e glândulas relacionadas possam estar envolvidas em uma ampla variedade de infecções específicas (p. ex., difteria, mononucleose infecciosa) e em neoplasias, os únicos distúrbios inflamatórios descritos aqui serão os inespecíficos; os tumores serão discutidos separadamente.

Inflamações

A *faringite* e a *tonsilite* são aspectos comuns das infecções virais do trato respiratório superior. Os agentes mais comumente envolvidos são os rinovírus, ecovírus e adenovírus, e, menos frequentemente, o vírus sincicial respiratório e as várias cepas do vírus influenza. Nos casos mais comuns, há vermelhidão e edema na mucosa da nasofaringe, com aumento reativo das tonsilas e dos linfonodos. As infecções bacterianas podem se associar a essas infecções virais, ou podem ser o agente primário. Os agentes agressores mais comuns são os estreptococos β-hemolíticos, mas algumas vezes o *Staphylococcus aureus* ou outros patógenos podem estar implicados. A mucosa nasofaríngea inflamada pode estar recoberta por uma membrana exsudativa (pseudomembrana), e as tonsilas palatinas e nasopalatinas podem estar aumentadas e cobertas por exsudato. A aparência típica é a de tonsilas aumentadas e avermelhadas (devido à hiperplasia linfoide reativa), salpicadas com pontos de exsudato que emanam das criptas tonsilares, na chamada *tonsilite folicular*.

A importância principal da "garganta inflamada" causada por estreptococos está na ocorrência de possíveis sequelas tardias, tais como a febre reumática (Cap. 12) e glomerulonefrite (Cap. 20). Se os episódios recorrentes de tonsilite aguda favorecem ou não a hipertrofia crônica das tonsilas, ainda permanece em discussão, mas, independentemente da causa, a hipertrofia do tecido linfoide convida a uma avaliação por um cirurgião de cabeça e pescoço.

Tumores de Nariz, Seios da Face e Nasofaringe

Os tumores no nariz, seios paranasais e nasofaringe são incomuns, mas incluem um amplo espectro de neoplasias mesenquimais e epiteliais. Alguns tipos importantes serão descritos aqui.

Angiofibroma Nasofaríngeo

O angiofibroma nasofaríngeo é um tumor benigno, altamente vascularizado, que ocorre quase exclusivamente em adolescentes do sexo masculino, de pele clara e cabelos ruivos. Também há uma associação com pólipos adenomatosos familiares. Acredita-se que surjam do estroma fibrovascular da parede posterolateral do teto da cavidade nasal. A remoção cirúrgica é o tratamento de escolha. Contudo, por causa da natureza agressiva local e da extensão intracraniana, as taxas de recorrência podem ser tão altas quanto 20%. Em cerca de 9% dos casos é fatal, tendo como causas de morte, hemorragias e extensão intracraniana.

Papiloma Sinonasal (Schneideriano)

O papiloma sinonasal é uma neoplasia benigna, originada na mucosa respiratória ou schneideriana que reveste a cavidade nasal e seios paranasais. As lesões ocorrem em três formas: exofítica (mais comum), endofítica (*invertida*; mais importante biologicamente) e *cilíndrica*. O DNA do HPV, geralmente dos tipos 6 e 11, tem sido identificado em lesões exofíticas e endofíticas, mas não no tipo cilíndrico. Os papilomas sinonasais são observados mais comumente em homens adultos entre 30 e 60 anos. Apenas a forma endofítica será discutida aqui, em virtude de seu comportamento biológico agressivo ímpar. Os papilomas sinonasais endofílicos são neoplasias benignas, mas localmente agressivas, que ocorrem tanto no nariz como nos seios paranasais. Como o nome sugere, a proliferação papilomatosa do epitélio escamoso, em vez de exibir um crescimento exofítico, invagina no estroma subjacente (Fig. 16-9). Ele tem uma alta taxa de recorrência se não for adequadamente ressecado, com complicações potencialmente graves como invasão da órbita ou da abóbada craniana. Além disso, ocorre transformação maligna em aproximadamente 10% dos casos.

FIGURA 16-9 Papiloma invertido. As massas de epitélio escamoso crescem para dentro, por isso o uso do termo *invertido*.

Neuroblastoma Olfatório (Estesioneuroblastoma)

O neuroblastoma olfatório se origina das células olfativas neuroectodérmicas presentes na mucosa, em particular na porção superior da cavidade nasal. Há uma distribuição bimodal na faixa etária, com picos nos 15 e 50 anos de idade. Os pacientes tipicamente se apresentam com obstrução nasal e/ou epistaxe. Histologicamente, os neuroblastomas olfatórios são um dos tumores de células redondas, pequenas e azuis, os quais incluem linfomas, o carcinoma de pequenas células, o sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico periférico, o rabdomiossarcoma, o melanoma e o carcinoma sinonasal indiferenciado. Tipicamente, os neuroblastomas olfatórios são compostos de ninhos e lóbulos de células bem circunscritas que são separados por um estroma fibrovascular. Muitos tumores também contêm uma matriz fibrilar que corresponde ultraestruturamente a emaranhados de processos neuronais das células. Como essas neoplasias têm origem neuroendócrina, as células tumorais contêm grânulos secretores envolvidos por membranas vistos à microscopia eletrônica e expressam enolase neurônio-específica (NSE, do inglês, *neuron-specific enolase*), sinaptofisina, CD56 e cromogranina pela técnina de imuno-histoquímica. Dependendo do estágio e do grau de um tumor em particular, a combinações de cirurgia, radioterapia e quimioterapia atingem taxas de sobrevida em 5 anos de 40% a 90%.

Carcinoma da Linha Média NUT

É um tumor incomum que pode ocorrer na nasofaringe, em glândulas salivares ou em outras estruturas da linha média do tórax ou abdome. Pode ocorrer em qualquer idade, da infância até o final da vida adulta. Sua real incidência não é conhecida, uma vez que é facilmente confundido com o carcinoma de células escamosas, o qual ele lembra morfologicamente. É extremamente agressivo e resistente à terapia convencional e por isso a maioria

dos pacientes sobrevive menos de 1 ano após o diagnóstico.

Embora raro, o carcinoma da linha média NUT é patogenicamente interessante. Está uniformemente associado a translocações que criam fusões de genes decodificadores de proteínas quiméricas compostas, em sua maioria de NUT, um regulador de cromatina, e uma porção de uma proteína "leitora de cromatina", geralmente a BRD4. Os fármacos que expulsam o BRD4-NUT da cromatina induzem as células do carcinoma da linha média NUT a uma diferenciação terminal, um mecanismo oncogênico que é comum em leucemias agudas, mas raro em cânceres epiteliais. As terapias-alvo com inibidores BRD4-NUT estão sendo testadas clinicamente e oferecem esperança para os que sofrem dessa forma letal de câncer.

Carcinoma de Nasofaringe

O carcinoma de nasofaringe é caracterizado pela sua distribuição geográfica distinta, uma relação anatômica próxima ao tecido linfoide e uma associação com a infecção pelo EBV. A nomenclatura do carcinoma de nasofaringe está em constante mudança. No entanto, no momento, entende-se que ele possa assumir um entre os três padrões seguintes: (1) carcinoma de células escamosas queratinizante, (2) carcinoma de células escamosas não queratinizante e (3) carcinoma indiferenciado/basaloide, que apresenta abundante infiltrado linfocítico não neoplásico. Esse último padrão é frequentemente chamado de *linfoepitelioma*. Apesar de ser amplamente utilizado na prática clínica, esse termo deve ser evitado.

Três fatores influenciam as origens dessas neoplasias: (1) hereditariedade, (2) idade e (3) infecção pelo EBV. Os carcinomas de nasofaringe são particularmente comuns em certas regiões da África, onde representam os cânceres mais frequentes da infância. Em contrapartida, no sul da China, eles são muito comuns em adultos e raramente ocorrem em crianças. Nos Estados Unidos, são raros tanto em adultos quanto em crianças. Além da infecção pelo EBV, uma alimentação rica em nitrosaminas, presentes em alimentos fermentados e peixes salgados, bem como outras injúrias ambientais, como o tabagismo e a fumaça química, têm sido associadas a essa doença. Na forma não queratinizante, a maioria dos pacientes apresenta anticorpos anti-EBV contra antígenos iniciais ou antígenos de capsídeos virais.

Morfologia

Ao exame histológico, as lesões de células escamosas queratinizantes e não queratinizantes se assemelham a carcinomas de células escamosas pouco ou moderadamente diferenciados convencionais que surgem em outros locais. A variante indiferenciada/basaloide é composta por células epiteliais grandes com núcleos vesiculares ovalados ou arredondados, nucléolo proeminente e bordas celulares indistintas, dispostas em um arranjo sincicial (Fig. 16-10*B*). Misturados às células epiteliais estão abundantes linfócitos de aparência normal, que são predominantemente do tipo T. Ademais, o genoma EBV pode ser detectado sorologicamente por PCR, ou ainda RNAs codificados pelo EBV tais como EBER-1 ou proteínas como LMP-1 podem ser identificados por hibridização *in situ* ou por imuno-histoquímica, respectivamente, nas células epiteliais malignas (Fig. 16-10*B*).

FIGURA 16-10 Carcinoma de nasofaringe, tipos indiferenciados **A,** Estudos de tomografia computadorizada demonstrando o espessamento da região nasofaríngea (*seta*) e um linfonodo cervical aumentado (*seta dupla*). **B,** O agrupamento sincicial do epitélio está envolto por linfócitos. **C,** Na hibridização *in situ* para EBER-1, um pequeno RNA nuclear decodificado pelo EBV.

Os carcinomas primários de nasofaringe muitas vezes permanecem clinicamente ocultos por longos períodos e se apresentam com obstrução nasal, epistaxe e, frequentemente, com metástases em linfonodos cervicais em 70% dos pacientes. A radioterapia é o tratamento padrão. Para todos os tipos, há uma sobrevida geral em 5 anos de aproximadamente 60%. Dependendo do estágio, a sobrevida em 5 anos para o tipo não queratinizante é de 70% a 98%, enquanto a sobrevida do tipo queratinizante é de aproximadamente 20%. Essas diferenças na sobrevida têm sido atribuídas ao fato de que carcinomas indiferenciados são os mais radiossensíveis, ao passo que

carcinomas de células escamosas queratinizantes são os menos radiossensíveis.

Laringe

Os distúrbios mais comuns da laringe são inflamatórios. Os tumores são incomuns, mas são suscetíveis à ressecção, embora frequentemente o preço seja a perda da voz natural.

Inflamações

A laringite pode ocorrer como manifestação isolada de um insulto alérgico, viral, bacteriano ou químico, porém é mais comumente parte de uma infecção generalizada do trato respiratório superior, ou resultado de uma exposição intensa a toxinas ambientais, como o tabaco. Ela pode ocorrer em associação ao refluxo gastroesofágico pelo efeito irritativo do conteúdo gástrico. A laringe também pode ser afetada em infecções sistêmicas, como tuberculose e difteria. Embora a maior parte das infecções seja autolimitada, elas podem às vezes se tornar graves, especialmente na infância ou adolescência, quando a congestão da mucosa, exsudação ou edema podem causar obstrução da laringe. Particularmente em lactentes e crianças menores com suas estreitas vias aéreas, a laringoepiglotite, causada pelo vírus sincicial respiratório, *Haemophilus influenzae*, ou estreptococos do grupo β-hemolítico, pode induzir a este edema súbito da epiglote e pregas vocais, o que representa uma emergência médica. Essa forma da doença é incomum em adultos por causa do maior tamanho da laringe e da maior força dos músculos acessórios da respiração. *Crupe* é o nome dado à laringotraqueobronquite em crianças, na qual o estreitamento inflamatório das vias aéreas produz um ruído inspiratório característico (estridor) que tanto assusta os pais. A forma mais comum de laringite, encontrada em tabagistas intensos, predispõe à metaplasia epitelial escamosa e, algumas vezes, ao surgimento de um carcinoma.

Nódulos Reativos (Pólipos e Nódulos das Pregas Vocais)

Os nódulos reativos, também chamados de pólipos, algumas vezes se desenvolvem nas pregas vocais, mais comumente em tabagistas pesados ou em indivíduos que impõem grandes esforços às pregas vocais (*nódulos do cantor*) (Fig. 16-11). Convencionalmente, os nódulos do cantor são lesões bilaterais e os pólipos são unilaterais. Adultos são mais frequentemente afetados. Esses nódulos são excrescências pedunculadas ou sésseis, arredondadas e lisas, geralmente com poucos milímetros em sua maior dimensão, localizados, em geral, nas pregas vocais verdadeiras. São tipicamente cobertos por epitélio escamoso, que pode se tornar ceratótico, hiperplásico ou até mesmo levemente displásico. O centro do nódulo é de tecido conjuntivo mixoide frouxo, que pode ser variavelmente fibrótico ou salpicado por numerosos canais vasculares. Quando os nódulos estão em oposição nas pregas vocais, um pode exercer atrito sobre o outro e a mucosa sofre ulceração. Por sua localização estratégica e pela inflamação que os acompanha, eles alteram as características da voz e frequentemente causam rouquidão progressiva. Eles virtualmente nunca dão origem a cânceres.

FIGURA 16-11 Comparação por diagramas de um nódulo de cantor, um papiloma benigno e o carcinoma exofítico da laringe para destacar a diferença na aparência clínica.

Papiloma Escamoso e Papilomatose

Os papilomas escamosos da laringe são neoplasias benignas, geralmente localizados nas pregas vocais verdadeiras, que formam proliferações macias, semelhantes a uma framboesa, raramente maiores do que 1 cm de diâmetro (Fig. 16-11). No exame histológico, os papilomas são constituídos por múltiplas projeções delgadas, digitiformes, sustentados por eixos fibromusculares centrais e revestidos por epitélio escamoso estratificado com maturação preservada. Quando os papilomas estão nas bordas livres das pregas vocais, o trauma pode levar à ulceração, que por sua vez pode levar à hemoptise.

Os papilomas, em geral, são únicos em adultos, mas frequentemente múltiplos em crianças, nas quais são referidos como *papilomatose laríngea juvenil*. No entanto, papilomas múltiplos recorrentes também ocorrem em adultos. *Essas lesões são causadas pelo HPV tipos 6 e 11*. Não se tornam malignos, mas frequentemente recorrem. Muitas vezes, sofrem regressão espontânea na puberdade, mas alguns pacientes afetados passam por várias cirurgias antes de isso ocorrer.

Carcinoma de Laringe

O carcinoma de laringe é tipicamente um carcinoma de células escamosas visto em homens fumantes crônicos.

Sequência da Hiperplasia-Displasia-Carcinoma

Observa-se um espectro de alterações epiteliais na laringe. Elas variam da *hiperplasia*, *hiperplasia atípica*, *displasia e carcinoma in situ* ao *carcinoma invasivo*. Macroscopicamente, as alterações epiteliais variam de espessamentos focais esbranquiçados ou avermelhados, às vezes rugosos devido à hiperqueratose, até lesões verrucosas irregulares ou ulceradas, róseo-esbranquiçadas (Fig. 16-12).

FIGURA 16-12 Carcinoma laríngeo. Perceba a lesão volumosa, ulcerada, vegetante, envolvendo as pregas vocais e o seio piriforme.

Existem todas as gradações de hiperplasia epitelial das pregas vocais verdadeiras e a probabilidade de haver o desenvolvimento de um carcinoma evidente é diretamente proporcional ao grau da displasia quando a lesão é observada pela primeira vez. Essencialmente, as hiperplasias quase não apresentam potencial para transformação maligna, mas o risco aumenta para 1% a 2% durante o período de 5 a 10 anos na presença de displasia leve e de 5% a 10 % na displasia grave. Somente a avaliação histológica pode determinar a gravidade das alterações.

As alterações epiteliais descritas anteriormente são quase sempre relacionadas ao tabagismo, sendo o risco proporcional ao grau de exposição. Além disso, até alcançar o estágio do câncer, as alterações muitas vezes regridem após a interrupção do tabagismo. O tabagismo e o álcool, conjuntamente, aumentam o risco de forma substancial. Outros fatores que podem contribuir para o aumento do risco incluem fatores nutricionais, exposição ao amianto, radiação e infecção pelo HPV.

Morfologia

Cerca de 95% dos carcinomas de laringe são tumores de células escamosas típicos. O tumor geralmente se desenvolve nas pregas vocais, mas ele também pode se originar acima ou abaixo das pregas, na epiglote ou nas pregas ariepiglóticas ou seios piriformes. Aqueles confinados à laringe propriamente dita são chamados de **intrínsecos**, enquanto aqueles que se originam ou se estendem além da laringe são denominados **extrínsecos**. Os carcinomas de células escamosas da laringe apresentam o padrão de crescimento de outros carcinomas de células escamosas. Eles se iniciam como lesões *in situ* que mais tarde assumem a aparência de placas enrugadas,

acinzentadas e peroladas, na superfície mucosa, e por fim como lesões ulceradas ou vegetantes (Fig. 16-12). O grau de anaplasia dos tumores de laringe é altamente variável. Algumas vezes são observadas células gigantes em grande quantidade e múltiplas figuras de mitose bizarras. Espera-se que em lesões originadas a partir da exposição recorrente a carcinógenos ambientais, a mucosa adjacente demonstre hiperplasia de células escamosas com focos de displasia ou mesmo de carcinoma *in situ*.

O carcinoma da laringe é mais comummente observado em homens na 6ª década de vida e geralmente se manifesta clinicamente com rouquidão persistente, disfagia e disfonia. O prognóstico é altamente dependente do estadiamento clínico. As técnicas de tratamento com preservação do órgão (cirurgia a *laser*, microcirurgia e radioterapia) estão sendo usadas com maior frequência, particularmente em estágios precoces. A quimioterapia combinada com radioterapia, com ou sem laringectomia de resgate, pode ser necessária para doenças mais avançadas ou recorrentes.

Conceitos-chave

Vias Aéreas Superiores

- A **rinite** pode ser de natureza infecciosa ou alérgica. Quando recorrente, pode levar à rinite crônica, sinusite e ao desenvolvimento de pólipos nasais.
- A **faringite** e a **tonsilite** são infecções virais comuns do trato respiratório superior, geralmente causadas por rinovírus, ecovírus e adenovírus.
- O **carcinoma nasofaríngeo** mais frequentemente é causado pelo EBV e é comum em crianças na África e em adultos na Ásia.
- A **laringite** pode ser causada por várias etiologias, incluindo insultos alérgicos, bacterianos e químicos.
- **Nódulos nas pregas vocais** e **pólipos** são lesões reativas encontradas em fumantes ou indivíduos que impõem grandes esforços às pregas vocais.
- **Carcinoma de células escamosas laríngeo** é uma doença de homens mais velhos, relacionada ao uso do álcool e tabaco.

Ouvidos

Apesar de os distúrbios do ouvido raramente encurtarem o tempo de vida, a maioria prejudica sua qualidade. Os distúrbios mais comuns, em ordem decrescente de frequência, são (1) otite crônica e aguda (a maioria envolvendo o ouvido médio e a mastoide), algumas vezes desencadeando um colesteatoma; (2) otosclerose sintomática; (3) pólipos auriculares; (4) labirintite; (5) carcinomas, principalmente do ouvido externo; e (6) paragangliomas, encontrados mais comumente no ouvido médio. Somente as condições com características morfológicas distintas (com exceção da labirintite) serão descritas. Os paragangliomas serão discutidos posteriormente.

Lesões Inflamatórias

As inflamações do ouvido — *otite média*, *aguda* ou *crônica* — ocorrem mais frequentemente em lactentes e crianças. Essas lesões são, normalmente, de natureza viral e levam à produção de um exsudato seroso, mas que pode se tornar supurativo por infecções bacterianas associadas. As bactérias mais comuns em infecções agudas são o *Streptococcus pneumoniae*, o *H. influenzae* não tipável e a *Moraxella catarrhalis*.

O aparecimento repetitivo de otite média sem resolução adequada pode desencadear a doença crônica. Os agentes causadores da doença crônica geralmente são *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, ou fungos; algumas vezes a causa é uma flora mista. A infecção crônica tem o potencial de perfurar a membrana timpânica, invadir os ossículos ou o labirinto, disseminar-se para os seios mastóideos e até mesmo penetrar a calota craniana, desencadeando uma cerebrite temporal ou abscesso. A otite média em pessoas diabéticas, quando causada por *P. aeruginosa*, é especialmente agressiva e dissemina-se amplamente, causando uma otite média necrotizante destrutiva.

Os colesteatomas associados à otite crônica média são lesões císticas de 1 a 4 cm de diâmetro, não neoplásicas, revestidas por epitélio escamoso queratinizante, ou epitélio metaplásico mucossecretor, e preenchidas por "debris" amorfos (derivados principalmente do epitélio descamado). Algumas vezes eles contêm cristais de colesterol. Sua patogenia ainda não foi esclarecida, mas propõe-se que a inflamação crônica e a perfuração do tímpano com a invaginação e crescimento do epitélio escamoso ou a metaplasia do revestimento epitelial secretor do ouvido médio sejam responsáveis pela formação de um ninho de células escamosas, que se torna cístico. Uma reação inflamatória crônica circunda o cisto queratinoso. Algumas vezes, o cisto rompe, aumentando a reação inflamatória e induzindo a formação de células gigantes, que aprisionam parcialmente as escamas necróticas e outras partículas de debris. Essas lesões, por meio do aumento progressivo, podem provocar erosões nos ossículos, no labirinto, no osso ou no tecido mole circunjacente, algumas vezes produzindo massas cervicais visíveis.

Otosclerose

Como o nome indica, **otosclerose refere-se à deposição óssea anormal no ouvido médio, ao redor da margem da janela oval onde se encaixa a base do estribo**. Em geral, ambos os ouvidos são afetados. Inicialmente, há o desenvolvimento de uma anquilose fibrosa (fixação) da base do estribo, seguida pelo hipercrescimento ósseo, fixando o estribo à janela oval. O grau de imobilização está relacionado à gravidade da perda auditiva. Essa condição, em geral, inicia-se nas primeiras décadas de vida; graus mínimos desse distúrbio são muito comuns nos Estados Unidos em adultos jovens e de meia-idade, mas felizmente a otosclerose sintomática grave é relativamente incomum. Na maioria das circunstâncias é familiar, em virtude de uma herança autossômica dominante com penetrância variável. A base desse crescimento ósseo excessivo é totalmente desconhecida, mas parece representar uma desregulação entre a reabsorção e a formação óssea normal. Dessa forma, o processo inicia-se com reabsorção óssea seguida por fibrose e vascularização do osso temporal na área intimamente adjacente à janela oval, que em tempo é substituída por um osso novo compacto, fixando a base do estribo. Na maioria das vezes, o processo é lentamente progressivo ao longo de décadas, levando finalmente à perda auditiva significativa.

Tumores

Os tumores epiteliais e mesenquimais que se originam no ouvido — externo, médio e interno — são todos raros, com exceção do carcinoma de células escamosas ou do carcinoma basocelular do pavilhão auricular (ouvido externo). Esses carcinomas tendem a ocorrer em homens idosos e estão associados à exposição ao sol. Em contraste, o carcinoma de células escamosas do canal ocorre mais frequentemente em mulheres de meia-idade e idosas, e não está associado à exposição ao sol. Qualquer que seja a sua localização, essas lesões se assemelham morfologicamente às suas contrapartes em outros locais da pele, iniciando-se como pápulas que se estendem e então se tornam erosadas e localmente invasivas. Os carcinomas basocelulares e de células escamosas do pavilhão auricular são localmente invasivos, mas raramente se disseminam. Os carcinomas de células escamosas que se originam no canal auditivo externo podem invadir a cavidade craniana ou metastatizar para linfonodos regionais, sendo responsáveis por uma taxa de mortalidade em torno de 50% em 5 anos.

Conceitos-chave

Ouvidos

- As **infecções** do ouvido são comuns em crianças e geralmente são de etiologia viral. Infecções crônicas podem ser complicadas por infecções bacterianas, que podem levar a complicações secundárias, incluindo perfuração do tímpano, bem como a penetração nos ossículos ou espaços mastóideos.
- A **otosclerose** com perda auditiva associada é causada pela deposição anormal de tecido ósseo no ouvido médio.

Pescoço

A maior parte das condições que envolvem o pescoço é descrita em outros capítulos (p. ex., carcinomas de células escamosas ou carcinomas basocelulares cutâneos, melanomas e linfomas), ou é componente de doenças sistêmicas (p. ex., eritemas generalizados, linfadenopatia da mononucleose infecciosa ou tonsilite). As que são consideradas a seguir são algumas poucas lesões incomuns, exclusivas do pescoço.

Cisto Branquial (Cisto Linfoepitelial Cervical)

A grande maioria desses cistos parece se originar de remanescentes do segundo arco branquial e é mais comumente observada em jovens adultos com idade entre 20 e 40 anos. Esses cistos benignos normalmente aparecem na porção superolateral do pescoço, ao longo do músculo esternocleidooccipitomastóideo. Clinicamente, os cistos são bem circunscritos, com diâmetro de 2 a 5 cm, e paredes fibrosas geralmente revestidas por epitélio colunar pseudoestratificado ou epitélio escamoso estratificado. A parede do cisto tipicamente contém tecido linfoide com centros germinativos proeminentes. O conteúdo dos cistos pode ser claro e aquoso ou mucinoso e pode conter debris celulares granulares ou células descamadas. Os cistos aumentam lentamente de tamanho, raramente são local de transformação maligna e, em geral, são facilmente excisados. Lesões semelhantes aparecem algumas vezes na glândula parótida ou na cavidade oral abaixo da língua.

Cisto do Ducto Tireoglosso

Embriologicamente, o tecido tireoidiano primitivo origina-se na área do forame cego, na base da língua; com o desenvolvimento da glândula, ele desce até a sua localização definitiva na linha média da região cervical anterior. Os remanescentes do seu trajeto de desenvolvimento podem persistir, produzindo cistos, com 1 a 4 cm, que podem ser revestidos por epitélio escamoso estratificado, quando localizados na base da língua, ou por epitélio colunar pseudoestratificado, quando localizados mais inferiormente. Padrões de transição também são encontrados. A parede de tecido conjuntivo do cisto pode conter agregados linfoides ou remanescentes de tecido tireoidiano reconhecível. O tratamento indicado é a excisão. A transformação maligna no revestimento epitelial já foi relatada, mas é rara.

Paraganglioma (Tumor do Corpo Carotídeo)

Os paragânglios são agrupamentos de células neuroendócrinas associadas aos sistemas nervosos simpático e parassimpático. Assim, essas neoplasias podem ser observadas em várias regiões do corpo. Embora a localização mais comum desses tumores seja a medula adrenal, onde dão origem a feocromocitomas (Cap. 24), aproximadamente 70% dos paragangliomas extra-adrenais ocorrem na região da cabeça e pescoço. A patogenia dos paragangliomas não é totalmente conhecida. Contudo, a perda de função devido a mutações nos genes decodificadores de subunidades e cofatores da succinato desidrogenase, proteínas que participam na fosforilação oxidativa mitocondrial, ocorre frequentemente em paragangliomas esporádicos e hereditários. Ainda não se sabe claramente como essas mutações contribuem para o desenvolvimento do tumor, mas suspeita-se que elas atuem alterando o metabolismo celular, o que é uma das características de qualquer neoplasia (Cap. 7). Curiosamente, a incidência desse tumor é maior em pessoas que vivem em altitudes elevadas.

Os paragangliomas normalmente se desenvolvem em duas localizações:

- Paragânglios paravertebrais (p. ex., órgãos de Zuckerkandll e, raramente, na bexiga). Tais tumores apresentam conexões simpáticas e são cromafins-positivos, uma coloração que detecta as catecolaminas.
- Paragânglios relacionados a grandes vasos de cabeça e pescoço, a chamada cadeia aorticopulmonar, incluindo os *corpos carotídeos* (mais comuns); corpos aórticos; os gânglios jugulotimpânicos; o gânglio nodoso do nervo vago; e agrupamentos localizados ao redor da cavidade oral, do nariz, nasofaringe, laringe e órbita. Estes são inervados pelo sistema nervoso parassimpático e raramente liberam catecolaminas.

Morfologia

O **tumor do corpo carotídeo** é um protótipo de paraganglioma parassimpático. Raramente excede 6 cm de diâmetro e surge próximo à ou na bifurcação da artéria carótida comum. O tecido do tumor é vermelho-rosado ou acastanhado. As características microscópicas de todos os paragangliomas, de qualquer localização, são marcadamente uniformes. São compostos principalmente por ninhos **(Zellballen)** de células principais ovais ou arredondadas (de origem neuroectodérmica), circundados por septos vasculares delicados (Fig. 16-13). As células tumorais contêm citoplasmas abundantes, eosinofílicos, claros ou granulares e núcleos uniformes, redondos ou ovais, às vezes vesiculares. Na maioria dos tumores há pouco pleomorfismo celular e as mitoses são escassas. As células principais coram-se fortemente com marcadores neuroendócrinos, tais como cromogranina, sinaptofisina, enolase neurônio-específica, CD56 e CD57. Além disso, existe uma rede de sustentação de células estromais fusiformes, coletivamente denominadas de células sustentaculares, que são positivas para a proteína S-100. À microscopia eletrônica, frequentemente são observados grânulos neuroendócrinos bem demarcados em tumores paravertebrais, mas seu número pode ser altamente variável, e eles tendem a ser escassos em tumores não funcionais.

FIGURA 16-13 Tumor do corpo carotídeo. **A**, Visão microscópica mostra o agrupamento de células tumorais separadas por septos (Zellballen). O septo é marcado por capilares vermelho-brilhantes. **B**, Imuno-histoquímica, demonstrando positividade para cromogranina nas células tumorais.

Os tumores do corpo carotídeo (e paragangliomas em geral) são raros. Eles são massas de crescimento lento e indolor que, em geral, se originam na 5ª e 6ª décadas de vida. Comumente, eles são solitários e esporádicos, mas podem ser familiares, com transmissão autossômica dominante na síndrome da neoplasia endócrina múltipla 2 (Cap. 24); neste caso, são frequentemente múltiplos e algumas vezes bilaterais. Os tumores do corpo carotídeo, muitas vezes, recorrem após uma ressecção incompleta, e apesar de sua aparência benigna, podem metastatizar para linfonodos regionais e a distância. Cerca de 50% são fatais, geralmente por seu crescimento infiltrativo. Infelizmente, é praticamente impossível prever o curso clínico dos tumores de corpo carotídeo a partir do seu

estudo histopatológico — mitoses, pleomorfismo e mesmo a invasão vascular não são indicadores confiáveis.

Conceitos-chave

Pescoço

- Os **cistos branquiais** se desenvolvem na região da segunda bolsa branquial e são encontrados geralmente em adultos jovens.
- Os **cistos do Ducto Tireoglosso** surgem como um resultado da descida incompleta da tireoide primitiva a partir do forame cego na base da língua.
- Setenta por cento dos **paragangliomas** são observados na região da cabeça e pescoço, desenvolvendo-se na 5ª década de vida. Apesar de serem aparentemente esporádicos, eles podem estar associados à síndrome de neoplasia endócrina múltipla 2 (NEM2).

Glândulas salivares

Existem três glândulas salivares maiores — parótida, submandibulares e sublinguais — assim como inúmeras glândulas salivares menores distribuídas por toda a mucosa da cavidade oral. As doenças inflamatórias ou neoplásicas podem se desenvolver em qualquer uma delas.

Xerostomia

A xerostomia é definida como *boca seca* resultante da diminuição na produção de saliva. Sua incidência em várias populações foi relatada como tão alta quanto 20% em indivíduos acima dos 70 anos. É uma das principais características da doença autoimune síndrome de Sjögren (Cap. 6), que é geralmente acompanhada de olhos secos. A falta da secreção salivar é também uma das complicações principais da radioterapia. Contudo, a xerostomia geralmente é um efeito colateral de muitas medicações comumente prescritas, incluindo anticolinérgicos, antidepressivos/antipsicóticos, diuréticos, anti-hipertensivos, sedativos, relaxantes musculares e medicamentos anti-histamínicos. A xerostomia pode se apresentar como mucosa seca e/ou atrofia das papilas da língua, com fissuras e ulcerações. Em condições como a síndrome Sjögren, o aumento inflamatório concomitante das glândulas salivares também pode ser observado. Complicações da xerostomia incluem incidência aumentada de cáries dentárias, candidíase, bem como dificuldade na deglutição e na fala.

Inflamação (Sialoadenite)

A sialoadenite pode ser induzida por trauma, infecção viral ou bacteriana ou doença autoimune. As mucoceles são os tipos mais comuns de lesão inflamatória das glândulas salivares. A forma mais comum de sialoadenite viral é a caxumba, na qual as glândulas salivares maiores, particularmente as parótidas, são afetadas (Cap. 8) Outras glândulas (p. ex., pâncreas e testículos) também podem estar envolvidas. Como discutido, a autoimunidade é o fundamento da síndrome de Sjögren, na qual a disseminação da inflamação nas glândulas salivares e outras glândulas secretoras de muco da mucosa induz à xerostomia. O envolvimento concomitante das glândulas lacrimais na síndrome de Sjögren também pode produzir olhos secos — *ceratoconjuntivite seca*.

Mucocele

É a lesão mais comum das glândulas salivares. Resulta tanto do bloqueio quanto da ruptura de um ducto de glândula salivar, com consequente vazamento de saliva para o estroma de tecido conjuntivo adjacente. As mucoceles são mais frequentemente encontradas no lábio inferior e são resultantes de trauma (Fig. 16-14*A*). Elas ocorrem em todas as idades, mas são mais comuns em crianças pequenas, adultos jovens e idosos, que são mais propensos a quedas. Clinicamente, apresentam-se com tumefações flutuantes do lábio inferior que possuem uma coloração azulada translúcida. Os pacientes podem relatar uma história de variação no tamanho da lesão,

particularmente associando-a aos momentos de refeição. Histologicamente, as mucoceles são pseudocistos revestidos por tecido de granulação ou tecido conjuntivo fibroso. O espaço cístico é preenchido por mucina e células inflamatórias, particularmente macrófagos (Fig. 16-14*B*). É necessária a excisão completa do cisto e do lóbulo da glândula salivar menor acompanhante, pois a excisão incompleta leva à recorrência.

FIGURA 16-14 Mucocele. **A,** Lesão preenchida com fluido no lábio inferior, subsequente a trauma. **B,** Cavidade semelhante a um cisto preenchida com material mucinoso e revestida por tecido de granulação organizado.

Rânula é o termo reservado para cistos revestidos por epitélio que surgem quando o ducto da glândula sublingual foi danificado. A rânula pode se tornar tão grande, que evolui para uma "rânula profunda", que é uma descrição exagerada de um cisto que foi dissecado através do estroma do tecido conjuntivo entre os dois ventres do músculo milo-hióideo.

Sialolitíase e Sialoadenite Inespecífica

A sialoadenite bacteriana inespecífica, mais frequentemente envolvendo as glândulas salivares maiores, particularmente as submandibulares, é uma condição comum, em geral, secundária à obstrução ductal produzida por cálculos (*sialolitíase*). Os agentes causadores mais comuns são o *S. aureus* e o *Streptococcus viridans*. A formação do cálculo, algumas vezes, está relacionada à obstrução dos orifícios das glândulas salivares por restos alimentares impactados ou por edema em torno do orifício após alguma lesão. Frequentemente, nenhuma causa de base pode ser detectada. A diminuição da função secretora também pode predispor a invasão bacteriana secundária como, às vezes, ocorre em pacientes que fazem uso de fenotiazidas por longos períodos, suprimindo a secreção salivar. A diminuição das secreções salivares causada pela desidratação pode desencadear o desenvolvimento de uma parotidite bacteriana supurativa em pacientes idosos com história recente de grandes cirurgias torácicas ou abdominais.

Qualquer que seja sua origem, o processo obstrutivo e a invasão bacteriana desencadeiam uma inflamação inespecífica na glândula afetada, que pode ser predominantemente intersticial, ou, quando induzida por estafilococos ou outro piógeno, estar associada à necrose supurativa evidente e formação de abscessos. O envolvimento unilateral de uma única glândula é a regra. O envolvimento inflamatório causa aumento doloroso e, algumas vezes, descarga ductal purulenta.

Neoplasias

Apesar de sua morfologia relativamente simples, as glândulas salivares dão origem a nada menos que 30 tumores histologicamente distintos. Uma classificação e a incidência relativa dos tumores benignos e malignos estão listadas na Tabela 16-4; não foram incluídos nessa lista os raros tumores mesenquimais malignos e benignos.

Tabela 16-4

Classificação Histológica e Incidência dos Tumores Benignos e Malignos mais Comuns nas Glândulas Salivares

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (50%) (tumor misto)	Carcinoma mucoepidermoide (15%).
Tumor de Warthin (5%-10%)	Adenocarcinoma (SOE) (10%)
Oncocitoma (1%)	Carcinoma de células acinares (5%)
Outros adenomas (5%-10%) Adenoma de células basais Adenoma canalicular	Carcinoma adenoide cístico (5%) Tumor maligno misto (3%-5%) Carcinoma de células escamosas (1%)
Papilomas ductais	Outros carcinomas (2%)

SOE, Sem outra especificação.

Dados do Ellis GL, Auclair PL: Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology, Fourth Series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 2008.

Como descrito na Tabela 16-4, um número pequeno de neoplasias perfaz mais de 90% dos tumores das glândulas salivares, portanto nossa discussão será restrita a eles. De maneira geral, essas neoplasias são relativamente incomuns e representam menos de 2% de todos os tumores em seres humanos. Cerca de 65% a 80% são originados nas parótidas, 10% nas glândulas submandibulares e o restante nas glândulas salivares menores, incluindo as glândulas sublinguais. Aproximadamente 15% a 30% dos tumores na glândula parótida são malignos. Em contraste, aproximadamente 40% dos tumores diagnosticados na glândula submandibular, 50% dos tumores das glândulas salivares menores e 70% a 90% daqueles na glândula sublingual são malignos. **A probabilidade, então, de um tumor na glândula salivar ser maligno é mais ou menos inversamente proporcional ao tamanho da glândula.**

Esses tumores geralmente ocorrem em adultos, com discreta predominância no sexo feminino, mas em torno de 5% ocorrem em crianças com menos de 16 anos. Tumores de Warthin ocorrem muito mais frequentemente em homens do que em mulheres, refletindo, talvez, a maior prevalência do tabagismo, um fator de predisposição, entre os homens. Os tumores benignos aparecem mais frequentemente em torno da 5ª a 7ª décadas de vida. Os tumores malignos tendem a aparecer de certa forma mais tarde. Qualquer que seja o padrão histopatológico, os tumores da glândula parótida produzem aumentos característicos na frente e abaixo da orelha. De forma geral, quando são diagnosticados pela primeira vez, tanto os tumores benignos quanto os malignos variam entre 4 e 6 cm de diâmetro e são móveis à palpação, exceto no caso dos tumores malignos negligenciados. Embora os tumores benignos sejam conhecidos por já estarem presentes por muitos meses ou mesmo vários anos antes de chamarem a atenção clinicamente, os cânceres geralmente são detectados mais rapidamente pelo seu crescimento mais rápido. Finalmente, contudo, não há critérios clínicos confiáveis que diferenciem as lesões benignas das malignas.

Adenoma Pleomorfo

Os adenomas pleomorfos são tumores benignos que consistem em uma mistura de células ductais (epiteliais) e mioepiteliais e, portanto, demonstram diferenciação epitelial e mesenquimal. Por sua notável diversidade histopatológica, essas neoplasias foram chamadas também de *tumores mistos*. Representam cerca de 60% dos tumores das glândulas parótidas, sendo menos comuns nas glândulas submandibulares e relativamente raros nas glândulas salivares menores. Apresentam elementos epiteliais dispersos por toda a matriz, a qual exibe proporções variáveis de tecido condroide (cartilaginoso), hialino, mixoide e até mesmo ósseo. Em alguns tumores, os elementos epiteliais são predominantes; em outros, estão presentes somente em focos bastante esparsos.

Conhece-se pouco sobre a origem desses tumores, exceto que a exposição à radiação aumenta o risco. A histogênese de seus vários componentes também é igualmente incerta. Acredita-se atualmente que todos os elementos neoplásicos, incluindo aqueles que parecem mesenquimais, originem-se de células de reserva ductal ou mioepiteliais (por isso a designação *adenoma*). Um grande número de casos está associado a rearranjos cromossômicos envolvendo o gene *PLAG1*, que codifica um fator de transcrição que é superexpresso como resultado desses rearranjos. A superexpressão do PLAG1 parece aumentar a expressão de outros genes que

aumentam o crescimento da célula, tais como os componentes da via de sinalização do receptor do fator de crescimento.

Morfologia

A maioria dos adenomas pleomorfos se apresenta como massas arredondadas bem demarcadas, raramente excedendo 6 cm em sua maior dimensão (Fig. 16-15). Embora sejam encapsulados, em alguns locais (particularmente o palato) a cápsula não está totalmente desenvolvida e o crescimento expansivo produz protrusões na glândula adjacente, o que pode levar a recorrências se o tumor for simplesmente enucleado. A superfície de corte é branco-acinzentada com áreas mixoides e translúcidas azuladas de material condroide (semelhante à cartilagem).

FIGURA 16-15 Adenoma pleomorfo. **A,** Neoplasia com crescimento lento na glândula parótida com duração de muitos anos. **B,** Tumor seccionado ao meio, circunscrito, amarelo-esbranquicado, pode ser visto cercado de tecido de glândula salivar normal.

A característica histológica predominante é a grande heterogeneidade mencionada. Os elementos epiteliais assemelham-se a células ductais ou mioepiteliais dispostas em formações ductais, ácinos, túbulos irregulares, cordões ou lençóis de células. Esses elementos estão tipicamente dispersos em um fundo semelhante ao mesênquima, constituído por tecido mixoide frouxo, contendo ilhas de cartilagem e, raramente, focos de osso (Fig. 16-16). Algumas vezes as células epiteliais formam ductos bem desenvolvidos, revestidos por células cuboidais ou colunares com uma camada basal de células mioepiteliais pequenas, fortemente hipercromáticas. Em outras circunstâncias pode haver cordões ou lençóis de células mioepiteliais. Ilhas de epitélio escamoso bem diferenciado também podem estar presentes. Na maioria dos casos não há atividade mitótica evidente nem displasia epitelial. Não há diferença no comportamento biológico de tumores compostos amplamente por elementos epiteliais e aqueles compostos amplamente por elementos aparentemente mesenquimais.

FIGURA 16-16 Adenoma pleomorfo. **A,** Visão microscópica, apresentando um tumor bem demarcado com parênquima da glândula salivar normal adjacente. **B,** Visão macroscópica mostrando as células epiteliais e mioepiteliais dentro do material da matriz condroide.

Aspectos Clínicos

Esses tumores apresentam-se como massas bem delimitadas, móveis, indolores, de crescimento lento na parótida ou em áreas submandibulares ou na cavidade oral. A taxa de recidiva (talvez de meses a anos posteriores) com parotidectomia é de cerca de 4%; com enucleação simples chega a 25%.

Um carcinoma que se origina a partir de um adenoma pleomorfo pode ser denominado de formas diferentes, como *carcinoma ex-adenoma pleomorfo* ou *tumor misto maligno*. A incidência de transformação maligna aumenta com o tempo, sendo de 2% para tumores que se apresentam em menos de 5 anos e de quase 10% para aqueles com mais de 15 anos de duração. O câncer geralmente toma a forma de um adenocarcicoma ou de um carcinoma indiferenciado. Como os cânceres de outros locais, essas malignidades são altamente infiltrativas e tendem a infiltrar-se e substituir completamente os adenomas pleomorfos preexistentes. Isso pode dificultar o diagnóstico de carcinoma ex-adenoma pleomórfico, que requer que os elementos residuais do adenoma pleomorfo sejam reconhecidos. Lamentavelmente, quando esses cânceres aparecem, estão entre os mais agressivos entre os tumores malignos das glândulas salivares, com taxas de mortalidade de 30% a 50% em 5 anos.

Tumor de Warthin (Cistadenoma Papilar Linfomatoso)

Essa curiosa neoplasia benigna com seu intimidante nome histológico é a segunda neoplasia mais comum das glândulas salivares. Desenvolve-se quase *exclusivamente na glândula parótida* (praticamente o único tumor restrito à parótida) e ocorre mais comumente no sexo masculino do que no feminino, em geral na 5ª a 7ª décadas de vida. Cerca de 10% deles são multifocais e 10% bilaterais. Os tabagistas apresentam risco oito vezes maior de desenvolver este tumor do que os não tabagistas.

Morfologia

A maioria dos tumores de Warthin é de massas encapsuladas, com forma arredondada a oval, de 2 a 5 cm de diâmetro, geralmente surgindo na porção superficial da glândula parótida, onde são facilmente palpáveis. A transecção revela uma superfície cinza-clara salpicada por espaços císticos estreitos ou semelhantes a fendas, preenchidos com secreções mucinosas ou serosas. No exame microscópico, esses espaços apresentam-se revestidos por uma camada dupla de células epiteliais neoplásicas que repousam sobre um estroma linfoide denso, algumas vezes com centros germinativos (Fig. 16-17). Os espaços frequentemente são estreitados por projeções polipoides de elementos linfoepiteliais. As duas camadas de células de revestimento são distintas; a camada superior consiste em células colunares em paliçada com citoplasma abundante, eosinofílico, finamente

granular, enquanto a camada inferior é composta de células cuboidais a poligonais. A aparência granular do citoplasma da camada superior se deve à presença de numerosas mitocôndrias, uma característica referida como "oncocítica". Células secretoras estão dispersas na camada de células colunares, contribuindo para as secreções dentro das luzes dilatadas. Ocasionalmente, há focos de metaplasia escamosa.

FIGURA 16-17 Tumor de Warthin. **A**, Visão microscópica mostrando elementos linfoides e epiteliais. Perceba o centro germinativo folicular embaixo do epitélio. **B,** Espaços císticos separam os lóbulos do epitélio neoplásico, consistindo em uma camada dupla de células epiteliais eosinofílicas sobre um estroma linfoide reativo.

A histogênese desses tumores tem sido longamente debatida. O componente epitelial do tumor parece ser neoplásico, e essas células presumivelmente produzem fatores que servem de atrativos para as células linfoides, que se acredita serem reativas. Raramente, os tumores de Warthin se originam dentro de linfonodos cervicais, um achado que não deve ser confundido com metástase. Essas neoplasias são benignas, com taxas de recorrência de apenas 2% após ressecção.

Carcinoma Mucoepidermoide

Essas neoplasias são compostas de misturas variáveis de células escamosas, células secretoras de muco e células intermediárias. Representam cerca de 15% de todos os tumores de glândulas salivares e, embora ocorram principalmente (60% a 70%) nas parótidas, são responsáveis por uma fração grande de neoplasias em outras glândulas salivares, particularmente nas glândulas salivares menores. Em mais da metade dos casos esse tumor está associado a uma translocação cromossômica balanceada (11;19) (q21;p13), que gera um gene fusionado composto por porções dos genes *MECT1* e *MAML2*. Acredita-se que a fusão dos genes *MECT1-MAML2* desempenhe um papel fundamental na origem desse tumor, possivelmente por perturbar as vias de sinalização Notch e AMP cíclico-dependentes. De maneira geral, ele é a forma mais comum de tumor maligno primário das glândulas salivares.

Morfologia

Os carcinomas mucoepidermoides podem crescer tanto quanto 8 cm de diâmetro, e embora sejam aparentemente circunscritos, não apresentam a cápsula bem definida e têm frequentemente margens infiltrativas. Apresentam-se pálidos e branco-acinzentados aos cortes e muitas vezes contêm cistos pequenos preenchidos por mucina. O padrão histopatológico básico é o de cordões, lençóis ou formações císticas de células escamosas, mucinosas ou intermediárias (Fig 16-18*A*). Os tipos celulares híbridos, muitas vezes, apresentam características escamosas, com vacúolos grandes e pequenos preenchidos por muco, mais bem visualizados por meio de colorações especiais para mucina (Fig. 16-18*B*). As células tumorais podem ter aparência regular e benigna ou, de maneira diversa, parecer altamente anaplásicas e inconfundivelmente malignas. Dessa forma, os carcinomas mucoepidermoides são subclassificados em baixo, intermediário ou alto grau.

FIGURA 16-18 **A**, Carcinoma mucoepidermoide crescendo em ninhos compostos de células escamosas com células vacuoladas claras contendo mucina. **B,** O mucicarmim cora a mucina em rosa-avermelhado.

O curso clínico e o prognóstico dependem do grau da neoplasia. Os tumores de baixo grau podem invadir localmente e recidivam em uma taxa de 15% dos casos, mas só raramente metastatizam e, por isso, apresentam taxa de sobrevida em 5 anos maior que 90%. Em contrapartida, os tumores de alto grau e, até certo ponto, os tumores de grau intermediário são invasivos e difíceis de ressecar, apresentando recidiva em cerca de 25% a 30% dos casos, e em 30% dos casos metastatizam a distância. A taxa de sobrevida em 5 anos de pacientes com esses tumores é de somente 50%.

Outros Tumores de Glândulas Salivares

Duas neoplasias menos comuns merecem uma breve descrição: o carcinoma adenoide cístico e o carcinoma de células acinares.

O *carcinoma adenoide cístico* é um tumor relativamente incomum, que em aproximadamente 50% dos casos é encontrado nas glândulas salivares menores (particularmente nas glândulas do palato). As localizações mais comuns entre as glândulas salivares maiores são as parótidas e as submandibulares. Neoplasias similares foram relatadas no nariz, nos seios da face, nas vias aéreas superiores, na mama e em outros locais.

Morfologia

Macroscopicamente, de uma forma geral, são lesões pequenas, mal encapsuladas, infiltrativas e de coloração róseo-acinzentada. No exame histológico são compostas de células pequenas com núcleo compacto, hipercromático e citoplasma escasso. Essas células tendem a estar dispostas em padrões tubular, sólido ou cribiforme, semelhantes a cilindromas originados de anexos cutâneos (Cap. 25). Os espaços entre as células tumorais são preenchidos por um material hialino, que parece representar excesso de membrana basal (Fig. 16-19*A*). Os padrões histopatológicos menos comuns foram designados como variantes tubular e sólida.

FIGURA 16-19 Carcinoma adenoide cístico de glândula salivar. **A**, Visão microscópica. As células tumorais apresentam um padrão cribiforme englobando secreções. **B**, Invasão perineural por células tumorais.

Apesar do crescimento lento, os carcinomas adenoides císticos são tumores imprevisíveis, com tendência a invadir espaços perineurais (Fig. 16-19*B*), e são insistentemente recidivantes. Por fim, 50% ou mais se disseminam para locais a distância, como ossos, fígado e encéfalo, algumas décadas após a tentativa de remoção. Dessa forma, embora as taxas de sobrevida em 5 anos sejam de 60% a 70%, diminuem para 30% em 10 anos, e para 15% em 15 anos. As neoplasias que se originam em glândulas salivares menores possuem, em média, um prognóstico pior do que aquelas que surgem nas glândulas parótidas.

O *carcinoma de células acinares* é composto por células que se assemelham a células acinares serosas normais das glândulas salivares. É relativamente incomum, representando somente 2% a 3% dos tumores de glândulas salivares. A maior parte se origina nas parótidas e o restante nas glândulas submandibulares. Raramente envolve as glândulas salivares menores, as quais apresentam normalmente um número escasso de células serosas. Assim como o tumor de Warthin, é ocasionalmente bilateral e muticêntrico. Em geral, os tumores são pequenos, bem delimitados, e podem parecer encapsulados. Microscopicamente revelam arquitetura e morfologia celular variáveis. Caracteristicamente, as células apresentam citoplasma claro, mas algumas vezes podem ser sólidas e outras vezes, vacuoladas. As células tumorais estão dispostas em lençóis ou em padrões microcístico, glandular, folicular ou papilar. Existem, geralmente, leve anaplasia e poucas mitoses, mas alguns tumores ocasionalmente apresentam-se ligeiramente mais pleomorfos.

O comportamento clínico dessas neoplasias, de certa forma, depende do grau de pleomorfismo. De forma

geral, a recorrência após a ressecção é incomum, mas cerca de 10% a 15% dessas neoplasias metastatizam para linfonodos. A taxa de sobrevida em 5 anos está em torno de 90% e de 60% em 20 anos.

Conceitos-chave

Doenças das Glândulas Salivares

- A **sialoadenite** (inflamação das glândulas salivares) pode ser causada por trauma, infecção ou doença autoimune.
- As **mucoceles** são causadas por trauma ou obstrução do ducto salivar com consequente vazamento de saliva para o estroma de tecido conjuntivo adjacente.
- O **adenoma pleomorfo** é uma neoplasia benigna, de crescimento lento, composto de uma mistura heterogênea das células mesenquimais e epiteliais.
- O **carcinoma mucoepidermoide** é uma neoplasia maligna de agressividade biológica variável, composta por uma mistura de células mucinosas e escamosas.

Leituras sugeridas

Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P., et al. *Pathology and genetics of head and neck tumors*. WHO, IARC; 2005. [Chapter 6, Odontogenic Tumors, pp 284-327]. *[Este capítulo representa o mais recente consenso sobre epidemiologia, etiologia, aspectos clínicos e classificação dos tumores odontogênicos.]*

Dardick, I. *Color Atlas/Text of Salivary Gland Pathology*. New York: Igaku-Shoin; 1996. *[Atlas colorido que discute tanto a morfologia da glândula salivar normal como a patologia. Além disso, propõe hipóteses sobre a função da diferenciação no desenvolvimento, bem como o exame histopatológico de neoplasia da glândula salivar.]*

Ellis, G. L., Auclair, P. L. *Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology*. Silver Spring MD: ARP Press; 2008. [Third series, Fascicle 9]. *[Livro abrangente considerado como sendo o padrão-ouro sobre a patologia da glândula salivar.]*

Gillison, M. L., Broutian, T., Pickard, R. K., et al. Human papilloma virus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011; 29:4294. *[Um estudo utilizando o Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (Programa de Repositórios de Tecidos Residuais Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais), que demonstrou que o aumento na incidência de nível populacional e sobrevida de câncer da orofaringe nos Estados Unidos desde 1984 é causado por infecção pelo HPV.]*

Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., Brakenhoff, R. H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2011; 11:9. *[Uma discussão atualizada sobre a biologia molecular do câncer de cabeça e pescoço.]*

Lingen, M. W., Xiao, W., Schmitt, A., et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2013; 49:1. *[Manuscrito que estimou a fração etiológica para HPV entre carcinomas espinocelulares consecutivos e incidentes na cavidade oral em quatro hospitais norte-americanos, e que determinou que a fração etiológica dos casos HPV-positivos era significativamente menor que na orofaringe.]*

Phillipsen, H. P., Reichart, P. A. A revision of the 1992-edition of the WHO histological typing of odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31:253. *[Um artigo de análise que sugere revisões e atualizações da nomenclatura dos tumores odontogênicos.]*

Regezi, J. A., Sciubba, J. J., Jordan, R. C.K. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, 6th edition. Elsevier; 2011. *[Uma abordagem clínica e patológica combinada em um texto em estilo de atlas que descreve as principais doenças da cavidade oral.]*

CAPÍTULO 17

O Trato Gastrointestinal

Jerrold R. Turner

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O trato gastrointestinal (GI) é um tubo oco, estendendo-se desde a cavidade oral até o ânus, que consiste em segmentos anatomicamente distintos, incluindo esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto e ânus. Cada um desses segmentos apresenta funções únicas, complementares e altamente integradas, as quais em conjunto servem para regular a ingestão, o processamento e a absorção dos nutrientes ingeridos e a remoção dos produtos residuais. As variações regionais na estrutura e na função são refletidas nas doenças do trato GI, as quais frequentemente afetam um ou outro segmento preferencialmente. Consequentemente, após a consideração das diversas anormalidades congênitas importantes, a discussão é organizada anatomicamente. Os distúrbios que afetam mais de um segmento do trato GI, tais como a doença de Crohn, são discutidos com a região envolvida mais frequentemente.

Anormalidades Congênitas

Dependendo da natureza e do tempo da lesão durante a gestação, uma variedade de anomalias do desenvolvimento pode afetar o trato GI. É importante ressaltar que, pelo fato de muitos órgãos se desenvolverem simultaneamente durante a embriogênese, a presença de distúrbios GI congênitos deve incitar a avaliação de outros órgãos. Alguns defeitos estão comumente associados a lesões gastrointestinais.

Atresias, Fístulas e Duplicações

Atresias, fístulas e duplicações podem ocorrer em qualquer parte do trato GI. Quando presentes dentro do esôfago, elas são descobertas rapidamente após o nascimento, geralmente devido à regurgitação durante a alimentação. Caso não seja feita uma cirurgia de reparação rápida, essas lesões tornam-se incompatíveis com a vida. A ausência, ou *agenesia*, do esôfago é extremamente rara, mas a *atresia*, na qual o desenvolvimento é incompleto, é mais comum. Na atresia esofágica, um cordão fino e não canalizado substitui o segmento do esôfago, causando uma obstrução mecânica (Fig. 17-1*A*). A atresia ocorre mais comumente próxima a ou na própria bifurcação traqueal e geralmente está associada a uma *fístula* conectando as bolsas esofágicas, superior ou inferior, a um brônquio ou à traqueia (Fig. 17-1*B*). Em outros casos, a fístula pode se apresentar sem atresia (Fig. 17-1*B*, *C*). Qualquer forma de fístula pode resultar em aspiração, sufocamento, pneumonia e desiquilíbrios de eletrólitos e fluidos com gravidade. Anormalidades do desenvolimento do esôfago estão associadas a defeitos cardíacos congênitos, malformações geniturinárias e doenças neurológicas. A atresia intestinal é menos comum do que a atresia esofágica, mas frequentemente envolve o duodeno. O *ânus imperfurado*, a forma mais comum de atresia intestinal congênita, é decorrente da não involução do diafragma cloacal.

FIGURA 17-1 Atresia esofágica e fístula traqueoesofágica. **A,** Esôfagos superior e inferior cegos, com um pequeno cordão de tecido conjuntivo ligando os dois segmentos. **B,** Esôfago superior cego, com fístula entre o segmento inferior e a traqueia. **C,** Fístula (sem atresia) entre o esôfago patente e a traqueia. A anomalia de desenvolvimento apresentada em **B** é a mais comum. (Adaptada de Morson BC, Dawson IMP, eds: Gastrointestinal Pathology. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972, p. 8.)

A *estenose* é uma forma incompleta de atresia na qual a luz está marcantemente reduzida no seu calibre como resultado de um espessamento fibroso da parede. Isso resulta em obstrução parcial ou completa. Além das formas congênitas, a estenose pode ser adquirida como uma consequência de cicatrização inflamatória, como as causadas por refluxo gastroesofágico crônico, irradiação, esclerose sistêmica ou lesões cáusticas. A estenose pode envolver qualquer parte do trato GI, mas o esôfago e o intestino delgado são mais frequentemente afetados.

Hérnia Diafragmática, Onfalocele e Gastroquise

A hérnia diafragmática ocorre quando a formação incompleta do diafragma permite que as vísceras abdominais se projetem para dentro da cavidade torácica. Quando grave, o efeito da ocupação do espaço pelas vísceras deslocadas pode causar hipoplasia pulmonar, que é incompatível com a vida. A *onfalocele* ocorre quando o fechamento da musculatura abdominal é incompleto e as vísceras abdominais projetam-se para dentro de um saco membranoso ventral. Isso pode ser reparado cirurgicamente, mas cerca de 40% das crianças com onfalocele apresentam outros defeitos ao nascimento. A *gastrosquise* é similar à onfalocele, exceto pelo fato de que ela

envolve todas as camadas da parede abdominal, desde o peritônio até a pele.

Ectopia

Tecidos ectópicos (restos do desenvolvimento) são comuns no trato GI. O local mais frequente de *mucosa gástrica ectópica* é o terço superior do esôfago, onde ela é referida como um *patch de entrada*. Embora seja geralmente assintomática, o ácido liberado pela mucosa gástrica dentro do esôfago pode resultar em disfagia, esofagite, esôfago de Barrett, ou, raramente, adenocarcinoma. O *tecido pancreático ectópico* ocorre com menos frequência e pode ser encontrado no esôfago ou estômago. Como os *patches* de entrada, esses nódulos são quase sempre assintomáticos, mas podem gerar danos e inflamações locais, em alguns casos. Quando o tecido pancreático ectópico está presente no piloro, a inflamação e a cicatrização podem levar a obstrução. Como os restos podem estar presentes dentro de qualquer camada da parede gástrica, eles podem mimetizar um câncer invasivo. A *heterotopia gástrica*, pequenas placas de mucosa gástrica ectópica no intestino delgado ou cólon, pode se apresentar com perda de sangue oculta decorrente da ulceração péptica da mucosa adjacente.

Divertículo de Meckel

Um divertículo verdadeiro é uma evaginação cega do trato alimentício que se comunica com a luz e inclui todas as três camadas da parede intestinal. *O tipo verdadeiro mais comum é o divertículo de Meckel, que ocorre no íleo*.

O divertículo de Meckel ocorre como resultado de uma involução fracassada do ducto vitelínico, o qual conecta a luz do intestino em desenvolvimento ao saco vitelínico. Esse divertículo solitário estende-se a partir do lado antimesentérico do intestino (Fig. 17-2). A "regra dos 2" é bastante usada para ajudar a lembrar as características dos divertículos de Meckel, os quais:

FIGURA 17-2 Divertículo de Meckel. A bolsa cega está localizada na parte antimesentérica do intestino delgado.

- Ocorrem em 2% da população.
- Geralmente apresentam-se a 60 cm da válvula ileocecal.
- Possuem 5 cm de comprimento.
- São duas vezes mais comuns em homens.
- São frequentemente mais sintomáticos até os 2 anos de idade (apenas 4% são sempre sintomáticos).

A mucosa que reveste o divertículo de Meckel pode se assemelhar à do intestino delgado normal, mas tecidos

pancreáticos ou gástricos ectópicos também podem estar presentes. O último pode secretar ácido, causar ulceração péptica da mucosa do intestino delgado adjacente e se apresentar com sangramento oculto ou dor abdominal, assemelhando-se à apendicite aguda ou à obstrução intestinal.

Menos comumente, os divertículos congênitos ocorrem em outras partes do intestino delgado ou do cólon ascendente. Praticamente todos os outros divertículos são adquiridos, e ou não possuem a muscular inteira ou possuem uma muscular própria atenuada. O local mais comum dos divertículos adquiridos é o cólon sigmoide (ver adiante).

Estenose Pilórica

A estenose pilórica hipertrófica congênita é de três a cinco vezes mais comum em homens e ocorre em um de 300 a 900 nascidos vivos. Gêmeos monozigóticos possuem uma alta taxa de concordância, com um risco 200 vezes maior caso um gêmeo seja afetado. A incidência de estenose pilórica hipertrófica congênita também aumenta em gêmeos dizigóticos e parentes de indivíduos afetados, apesar de que, neste caso, o risco apenas aumenta em 20 vezes, refletindo um padrão multifatorial complexo de herança. Consistente com uma base genética, a síndrome de Turner e a trissomia do 18 também conferem um risco maior de estenose pilórica hipertrófica congênita. Embora os mecanismos subjacentes não sejam compreendidos, a exposição à eritromicina ou azitromicina, seja oral ou através do leite materno, nas 2 primeiras semanas de vida, tem sido associada à incidência do aumento da doença.

A estenose pilórica hipertrófica congênita geralmente apresenta-se entre a 3ª e a 6ª semana de vida, como uma regurgitação recente, em forma de vômito não bilioso e projetável após a amamentação, e frequentes demandas para uma nova amamentação. O exame físico revela uma massa abdominal firme e ovoide de 1 a 2 cm. Em alguns casos, a hiperperistalse anormal da esquerda para a direita é evidente durante a alimentação e imediatamente antes do vômito. Essa constelação de descobertas decorre da hiperplasia da muscular própria pilórica, a qual obstrui o trato de saída gástrico. Edema e alterações inflamatórias na mucosa e submucosa podem agravar o estreitamento. A separação cirúrgica da muscular (miotomia) é curativa. A estenose pilórica adquirida ocorre em adultos como consequência de gastrite antral ou de úlceras pépticas próximas ao piloro. Carcinomas do estômago distal e do pâncreas também podem estreitar o canal pilórico devido à fibrose ou infiltração maligna.

Doença de Hirschsprung

A doença de Hirschsprung ocorre em aproximadamente um de 5.000 nascidos vivos. Ela pode ser isolada ou ocorrer em combinação com outras anormalidades do desenvolvimento; 10% de todos os casos ocorrem em crianças com síndrome de Down, e anormalidades neurológicas graves estão presentes nos outros 5%.

Patogenia

O plexo neuronal entérico se desenvolve a partir de células da crista neural que migram para dentro da parede intestinal durante a embriogênese. A doença de Hirschsprung, também conhecida como megacólon agangliônico congênito, ocorre quando a migração normal das células da crista neural do ceco para o reto é interrompida prematuramente ou quando as células ganglionares sofrem morte prematura. Isso produz um segmento intestinal distal que não apresenta os plexos submucoso de Meissner e mioentérico de Auerbach (“aganglionose”). As contrações peristálticas coordenadas estão ausentes e ocorre obstrução funcional, resultando em dilatação ao segmento afetado.

Os mecanismos subjacentes à migração defeituosa das células da crista neural na doença de Hirschsprung são desconhecidos, mas um componente genético está presente em quase todos os casos, e 4% dos irmãos dos pacientes são afetados. As mutações de perda de função heterozigótica no receptor tirosina-cinase *RET* estão relacionadas à maioria dos casos familiares e 15% dos casos esporádicos. Mutações em pelo menos sete outras proteínas codificadoras de genes envolvidas no neurodesenvolvimento entérico, incluindo o fator neurotrófico derivado das gliais ligantes de RET, endotelina e o receptor de endotelina, também foram descritas. No entanto, estes representam menos de 30% dos pacientes, sugerindo que muitos outros defeitos ainda precisam ser descobertos. Como a penetrância é incompleta, a modificação de genes ou fatores ambientais também deve ser

importante. Além disso, fica claro que o fator relacionado ao sexo existe, já que a doença é mais comum em homens, mas quando ocorre em mulheres, tende a envolver maiores segmentos anganglionares.

Morfologia

O diagnóstico da doença de Hirschsprung requer a documentação da ausência de células ganglionares dentro do segmento afetado Além de suas morfologias características nos cortes corados por hematoxilina e eosina, as células ganglionares podem ser identificadas usando-se as colorações imuno-histoquímicas para acetilcolinesterase.

O reto é sempre afetado, mas o comprimento dos segmentos adicionais envolvidos varia bastante, do reto até o cólon sigmoide, na maioria dos casos, até o cólon inteiro nos casos graves. A região aganglionar pode ter uma aparência macroscopicamente normal ou contraída. Em contrapartida, o cólon proximal normalmente inervado pode se tornar progressivamente dilatado (Fig. 17-3), e com o tempo tornar-se maciçamente distendido (**megacólon**), alcançando até 20 cm de diâmetro. A dilatação poderá estirar e afinar a parede do cólon a ponto de ela se romper, o que ocorre mais frequentemente próximo ao ceco. Inflamação da mucosa ou úlceras superficiais também podem estar presentes em segmentos normalmente inervados, tornando difícil a identificação macroscópica da extensão da aganglionose. Portanto, a análise intraoperatória, por congelação, é comumente utilizada para confirmar a presença de células ganglionares na margem anastomótica.

FIGURA 17-3 Doença de Hirschsprung. **A,** Estudo de enema de bário, pré--operatório, revelando o reto estreitado (parte inferior da imagem) e o cólon sigmoide dilatado. **B,** Fotografia intraoperatória correspondente mostrando a constrição do reto e a dilatação do cólon sigmoide. (Cortesia da Dra. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, EUA.)

Aspectos Clínicos

A doença de Hirschsprung tipicamente apresenta-se com uma falha em passar o mecônio no período pós-natal imediato. A obstrução ou constipação vem em seguida, frequentemente com peristaltismo visível e ineficaz, e pode progredir para uma distensão abdominal e vômitos biliosos. Quando apenas alguns centímetros do reto estão envolvidos, uma passagem ocasional de fezes pode ocorrer e obscurecer o diagnóstico. As principais ameaças à vida são a enterocolite, os desequilíbrios de fluidos e eletrólitos, a perfuração e a peritonite. O modo primário de tratamento é a ressecção cirúrgica do segmento aganglionar, seguida por anastomose do cólon normal proximal ao reto. Mesmo após a cirurgia bem-sucedida, pode levar anos para que a função e continência intestinais normais possam ser obtidas.

Contrariamente ao megacólon congênito da doença de Hirschsprung, o megacólon adquirido pode ocorrer em qualquer idade como resultado da doença de Chagas, obstrução por neoplasia ou estreitamento inflamatório, megacólon tóxico complicante da colite ulcerativa, miopatia visceral ou em associação com distúrbios psicossomáticos funcionais. Destes, somente a doença de Chagas (ver adiante) está associada à perda de células ganglionares.

Conceitos-chave

Malformações congênitas do trato GI

- O trato GI é um local comum para o desenvolvimento de anormalidades. Nesses casos, defeitos de outros órgãos que desenvolvem-se no mesmo período embriônico devem ser procurados.
- A **atresia e as fístulas** são anormalidades de desenvolvimento que interrompem o trânsito gastrointestinal normal e, geralmente, apresentam-se no começo da vida. O **ânus imperfurado** é a forma mais comum de atresia intestinal congênita, enquanto o esôfago é o local mais comum de fistulização.
- A **estenose** pode ser desenvolvida ou adquirida. Ambas as formas são caracterizadas por uma parede espessa e obstrução completa ou parcial da luz. Formas adquiridas ocorrem frequentemente devido à cicatrização inflamatória.
- A **hérnia diafragmática** é caracterizada pelo desenvolvimento incompleto do diafragma e herniação dos órgãos abdominais no tórax. Isso frequentemente resulta em hipoplasia pulmonar. A **onfalocele** e **gastrosquise** referem-se à herniação ventral dos órgãos abdominais.
- A **ectopia** refere-se à presença de tecidos normalmente formados em um local anormal. Ela é comum no trato gastrointesinal, com **mucosa gástrica ectópica** no terço superior do esôfago sendo a forma mais comum.
- O **divertículo de Meckel** é um divertículo verdadeiro, definido pela presença de todas as três camadas da parede intestinal, a qual reflete a involução fracassada do ducto vitelino. Ele é comum e é um local frequente para a ectopia gástrica, o que pode resultar em sangramento oculto.
- A **estenose pilórica hipertrófica congênita** é uma forma de obstrução que se apresenta entre a 3ª e a 6ª semana de vida. Há um componente genético mal definido nessa doença, que é mais comum no sexo masculino.
- A **doença de Hirschsprung** é causada pela ausência das células ganglionares derivadas da crista neural, dentro do cólon. Ela causa obstrução funcional no segmento intestinal afetado e dilatação proximal. O defeito sempre começa no reto, mas estende-se proximalmente por extensões variáveis.

Esôfago

O esôfago se desenvolve da porção cranial do intestino anterior e é reconhecível por volta da 3ª semana de gestação. Ele é um tubo muscular oco, altamente distensível, que se estende da epiglote, na faringe, até a junção gastroesofágica. As doenças adquiridas do esôfago vão desde cânceres altamente letais até “azias” persistentes do refluxo gastroesofágico que podem ser crônicas e incapacitantes ou meramente um incômodo ocasional.

Obstrução Esofágica

O esôfago é, essencialmente, um tubo que transporta alimentos sólidos e fluidos ingeridos para o estômago. Isto

pode ser impedido através de obstruções estruturais (mecânicas) ou funcionais. As obstruções funcionais resultam da interrupção das ondas coordenadas das contrações peristálticas que ocorrem após a deglutição. A manometria esofágica permite a separação da dismotilidade esofágica em três formas principais, chamadas de esôfago em quebra-nozes, espasmo esofagiano difuso e esfíncter esofágico inferior hipertenso.

- O *esôfago em quebra-nozes* descreve pacientes com contrações de alta amplitude do esôfago distal que são, em parte, devido à perda de coordenação normal das contrações do músculo liso das camadas circular interna e longitudinal externa.
- O *espasmo esofágico difuso* é caracterizado por contrações simultâneas e repetitivas do músculo liso esofágico distal.
- A disfunção do esfíncter esofágico inferior, da mesma forma que a alta pressão de repouso ou relaxamento incompleto, está presente em muitos pacientes com esôfago em quebra-nozes ou espasmo esofagiano difuso. Na falta de padrões alterados da contração esofágica, essas anormalidades do esfíncter são chamadas de *esfíncter esofágico inferior hipertenso.* Conforme discutido, elas podem ser distinguidas da acalásia pelo fato de que a última inclui contrações peristálticas esofágicas reduzidas.

Como a tensão da parede aumenta, a dismotilidade esofágica pode resultar no desenvolvimento de pequenos divertículos, primeiramente os epifrênicos localizados logo acima do esfíncter esofágico inferior. Da mesma forma, a interrupção do relaxamento e espasmo do músculo cricofaríngeo, após a deglutição, pode resultar no aumento da pressão dentro da faringe distal e no desenvolvimento do divertículo de Zenker (divertículo faringoesofágico), o qual é localizado logo acima do esfíncter esofágico superior. Os divertículos de Zenker são raros, mas geralmente desenvolvem-se após os 50 anos e podem chegar a muitos centímetros. Quando pequenos, eles podem ser assintomáticos, mas os divertículos de Zenker grandes podem acumular quantidades significativas de alimentos, produzindo uma massa e sintomas que incluem a regurgitação e halitose.

Ao contrário da obstrução funcional, a obstrução mecânica, que pode ser causada por estenose ou câncer, apresenta-se como uma disfagia progressiva que começa com a dificuldade de engolir alimentos sólidos. Com a progressão da doença, a ingestão de líquidos também é afetada. Como a obstrução se desenvolve de forma lenta, os pacientes podem modificar subconscientemente sua dieta, privilegiando alimentos moles e líquidos, sem perceber sua condição até que a obstrução esteja completa.

A *estenose esofágica* benigna, ou estreitamento da luz, geralmente é causada pelo espessamento fibroso da submucosa e está associada à atrofia da muscular própria, assim como a danos epiteliais secundários. Embora ocasionalmente congênita, a estenose é, muitas vezes, decorrente de inflamação e cicatrização, que podem ser causadas por refluxo gastroesofágico crônico, irradiação ou lesões cáusticas. No geral, pacientes com obstrução funcional ou estenose benigna mantêm seu apetite e peso, enquanto, conforme discutiremos depois, as estenoses malignas estão frequentemente associadas à perda de peso.

As *membranas de mucosa esofágicas* são protrusões idiopáticas de mucosa que podem causar obstrução. Essas lesões raras tipicamente ocorrem em mulheres acima dos 40 anos e podem ser associadas ao refluxo gastroesofágico, doença crônica do enxerto *versus* hospedeiro ou doenças que formam bolhas na pele. No esôfago superior, as membranas podem vir acompanhadas pela anemia por deficiência de ferro, glossite e queilose como parte da *síndrome de Paterson-Brown-Kelly* ou de *Plummer-Vinson.* Em geral, membranas esofágicas são lesões semicircunferenciais que protruem menos de 5 mm, possuem uma espessura de 2 a 4 mm e são compostas de tecido conjuntivo fibrovascular e recoberto por epitélio. O principal sintoma das membranas é a disfagia não progressiva, associada a alimentos mastigados incompletamente.

Anéis esofágicos, ou *anéis de Schatzki*, são similares às membranas, mas são circunferenciais, mais grossos e incluem a mucosa, submucosa e ocasionalmente a muscular própria hipertrófica. Quando presentes no esôfago distal, acima da junção gastroesofágica, eles são chamados de *anéis A* e são cobertos por uma mucosa escamosa; contrariamente, aqueles localizados na junção escamocolunar do esôfago inferior são designados como *anéis B* e podem ter uma mucosa gástrica do tipo cárdico em sua superfície inferior.

Acalásia

O tônus aumentado do esfíncter esofágico inferior (EEI), como resultado do relaxamento prejudicado do músculo liso, é uma causa importante da obstrução esofágica. Normalmente, a liberação de óxido nítrico e polipeptídios intestinais vasoativos dos neurônios inibitórios, juntamente com a interrupção da sinalização colinérgica normal,

permite que o EEI relaxe durante a deglutição. *A acalásia é caracterizada pela tríade de relaxamento incompleto do EEI, tônus aumentado do EEI e aperistalse do esôfago.* Os sintomas incluem disfagia para sólidos e líquidos, dificuldade para eructar e dor torácica. Apesar de haver alguns riscos elevados para câncer esofágico, eles não são considerados grandes o suficiente para sugerir uma endoscopia para vigilância.

A acalásia primária é o resultado da degeneração dos neurônios inibidores esofágicos distais, ou seja, da célula ganglionar. Isso acarreta aumento do tônus, falta de capacidade de relaxamento do esfíncter esofágico inferior e aperistalse esofágica. Alterações degenerativas no nervo vago extraesofágico ou núcleo motor dorsal do vago também podem ocorrer. A causa é desconhecida; casos familiares raros têm sido descritos.

A acalásia secundária pode surgir na doença de Chagas, na qual a infecção por Trypanosoma cruzi causa a destruição do plexo mioentérico, falha no peristaltismo e dilatação esofágica. Plexos duodenais, colônicos e uretéricos também podem ser afetados na doença de Chagas. Doenças do tipo acalásia podem ser causadas por neuropatia autonômica diabética; distúrbios infiltrativos como tumor maligno, amiloidose ou sarcoidose; lesões dos núcleos motores dorsais, especialmente poliomielite ou ablação cirúrgica; em associação com a síndrome de Down; ou como parte da síndrome de Allgrove (do triplo A), um distúrbio recessivo autossômico caracterizado por acalasia, ausência de lágrima e insuficiência adrenal resistente a hormônios adrenocorticotróficos. A associação de alguns casos da acalásia com infecção remota pelo vírus herpes simples 1 (HSV1), ligação dos polimorfismos do gene imunorregulador da acalásia, e coexistência ocasional da síndrome de Sjögren ou doença tireoidiana autoimune sugere que a acalásia também é impulsionada pela destruição imunomediada dos neurônios esofágicos inibidores. As modalidades de tratamento para a acalásia primária e secundária têm como objetivo vencer a obstrução mecânica, e incluem a miotomia laparoscópica e a dilatação com balão pneumático. A injeção de neurotoxina botulínica (Botox), para inibir os neurônios colinérgicos do EEI, também pode ser efetiva.

Esofagite

Lacerações

As lacerações longitudinais da mucosa, próximas à junção gastroesofágica, são denominadas *lacerações de Mallory-Weiss* e estão mais frequentemente associadas a ânsias e vômitos graves, secundários à intoxicação aguda por álcool. Normalmente, o relaxamento reflexo da musculatura gastroesofágica precede a onda contrátil antiperistáltica associada ao vômito. Especula-se que esse relaxamento fracasse durante o vômito prolongado, fazendo com que conteúdos do refluxo gástrico forcem a abertura gástrica e levem a parede esofágica a se distender e se romper. As grosseiras lacerações lineares da síndrome de Mallory-Weiss são longitudinalmente orientadas e variam em comprimento desde milímetros até vários centímetros. Essas lacerações geralmente cruzam a junção gastroesofágica e podem também estar localizadas na mucosa gástrica proximal. Mais de 10% dos sangramentos GI superiores, os quais frequentemente se apresentam como hematêmese (Tabela 17-1), resultam de lacerações esofágicas superficiais, tais como aquelas associadas à síndrome de Mallory-Weiss. Estas geralmente não requerem intervenção cirúrgica e a cura tende a ser rápida e completa. Em contrapartida, a síndrome de Boerhaave é um distúrbio bem menos comum mas muito mais sério, caracterizado pela laceração transmural e ruptura do esôfago distal. Esse evento catastrófico produz mediastinite grave e geralmente precisa de intervenção cirúrgica. Como os pacientes podem apresentar severa dor no peito, taquipneia e choque, o diagnóstico inicial diferencial pode incluir o infarto do miocárdio.

Tabela 17-1

Causas de Hematêmese Esofagiana

Causas de Hematêmese Esofagiana
Lacerações (síndrome de Mallory-Weiss)
Perfuração do esôfago (câncer ou síndrome de Boerhaave)
Varizes (cirrose)
Fístula esofagoaórtica (geralmente com câncer)
Esofagite química e por pílula
Esofagite infecciosa (*Candida*, herpes)
Estenose benigna
Vasculite (autoimune, citomegalovírus)
Esofagite por refluxo (erosiva)

Esofagite eosinofílica
Úlcera no esôfago (muitas etiologias)
Esôfago de Barrett
Adenocarcinoma
Carcinoma escamoso
Hérnia hiatal

Esofagite Química e Infecciosa

A mucosa escamosa estratificada do esôfago pode ser lesada por uma variedade de irritantes, incluindo álcool, ácidos e álcalis corrosivos, fluidos excessivamente quentes e fumo intensivo. Os sintomas variam de uma dor autolimitada, especialmente ao engolir, ou seja, *odinofagia*, até a hemorragia, estenose ou perfuração, em casos graves.

Em crianças, a lesão química esofágica geralmente é secundária a uma ingestão acidental de produtos de limpeza; danos graves podem ocorrer após tentativa de suicídio em adultos. Lesões químicas menos graves na mucosa esofágica também podem ocorrer quando pílulas medicinais se alojam e dissolvem no esôfago em vez de chegarem até o estômago intactas, uma condição chamada de *esofagite induzida por pílula.* A lesão esofágica iatrogênica pode ser causada por quimioterapia citotóxica, terapia radioativa ou doença do enxerto-*versus*-hospedeiro. O esôfago também pode estar envolvido em doenças descamativas da pele, como penfigoide bolhoso, epidermólise bolhosa e, raramente, a doença de Crohn.

Infecções esofágicas em indivíduos que outrora eram saudáveis são raras, e ocorrem mais frequentemente devido ao vírus do herpes simples. Infecções em pacientes debilitados ou imunossuprimidos, devido a doenças ou terapia, são mais comuns e podem ocorrer devido ao vírus do herpes simples, citomegalovírus (CMV) ou organismos fúngicos. Dentre os fungos, a candidíase é a mais comum, embora a mucormicose e a aspergilose também sejam observadas.

Morfologia

A morfologia das esofagites químicas e infecciosas varia conforme a etiologia. Infiltrados densos de neutrófilos estão presentes na maioria dos casos, mas podem estar ausentes nas lesões induzidas por químicos (lixívia, ácidos ou detergentes), o que pode resultar em necrose total da parede esofágica. A esofagite induzida por pílula ocorre frequentemente no local dos estrangulamentos que impedem a passagem dos conteúdos luminais. Quando presente, a ulceração é acompanhada pela necrose superficial com tecido de granulação e fibrose eventual.

A irradiação esofágica causa lesões similares àquelas observadas em outros tecidos e inclui proliferação da íntima e estreitamento da luz de vasos sanguíneos submucosos e murais. O dano na mucosa é, em parte, secundário a essa lesão vascular induzida por radiação, como discutido no Capítulo 9.

A infecção por fungos ou bactérias pode tanto causar lesões quanto complicar uma úlcera preexistente. Bactérias orais não patogênicas são frequentemente encontradas no leito da úlcera, enquanto os organismos patogênicos, os quais são responsáveis por cerca de 10% das esofagites infecciosas, podem invadir a lâmina própria e causar necrose da mucosa sobrejacente. A candidíase, na sua forma mais avançada, é caracterizada por **pseudomembranas** aderentes e acinzentadas, compostas de hifas fúngicas densamente entrelaçadas e células inflamatórias, recobrindo a mucosa esofágica.

A aparência endoscópica geralmente fornece uma pista sobre o agente infeccioso na esofagite viral. Os vírus do herpes tipicamente causam úlceras em saca-bocados (Fig. 17-4*A*). Amostras de biópsias demonstram inclusões virais nucleares dentro de um halo de células epiteliais em degeneração na borda da úlcera (Fig. 17-4*B*). Contrariamente, o CMV causa ulcerações superficiais e inclusões citoplasmáticas e nucleares características dentro das células endoteliais capilares e estromais (Fig. 17-4*C*). Embora a aparência histológica seja característica, as colorações imuno-histoquímicas para antígenos vírus-específicos são ferramentas diagnósticas sensíveis e específicas.

FIGURA 17-4 Esofagite viral. **A,** Espécime pós-morte, com diversas úlceras herpéticas sobrepostas no esôfago distal. **B,** Células escamosas multinucleadas contendo inclusões nucleares do herpesvírus. **C,** Células endoteliais infectadas pelo citomegalovírus, com inclusões nucleares e citoplasmáticas.

As características histológicas da **doença esofágica do enxerto-*versus*-hospedeiro** são similares àquelas na pele e incluem apoptose de células epiteliais basais, atrofia da mucosa e fibrose da submucosa com significativo infiltrado inflamatório agudo. As aparências microscópicas do envolvimento esofágico no penfigoide bolhoso, na epidermólise bolhosa e na doença de Crohn também são similares àquelas encontradas na pele (Cap. 25).

Esofagite de Refluxo

O epitélio pavimentoso estratificado do esôfago é resistente à abrasão dos alimentos, mas é sensível ao ácido. As glândulas submucosas, as quais são mais abundantes no esôfago proximal e distal, contribuem para a proteção da mucosa por meio da secreção de mucina e bicarbonato. Ainda mais importante, o tônus do esfíncter esofágico inferior previne o refluxo de conteúdos gástricos acídicos, os quais estão sob pressão positiva e que, de outro modo, entrariam no esôfago. O refluxo de conteúdos gástricos no esôfago inferior é a causa mais frequente de esofagite e o diagnóstico GI mais comum em pacientes de ambulatório nos Estados Unidos. A condição clínica associada é chamada de *doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)*.

Patogenia

A causa mais comum de refluxo gastroesofágico é o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior. Assume-se de que ele é mediado por vias vagais e que pode ser desencadeado pela distensão gástrica, por gás ou alimentos, estimulação faríngea moderada que não induz a deglutição, e estresse. O refluxo gastroesofágico também pode ocorrer após relaxamento do esfíncter esofágico inferior induzido pela deglutição ou devido à abertura forçada do esfíncter esofágico inferior relativamente hipotensivo, a partir de um aumento repentino na pressão intra-abdominal, como quando o paciente tosse, faz esforços ou o movimento de curvar-se. Outras condições que diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior ou aumentam a pressão abdominal e contribuem para a DRGE incluem o uso de álcool e tabaco, obesidade, depressivos do sistema nervoso central, gravidez, hérnia do hiato (ver adiante), atraso no esvaziamento gástrico e volume gástrico aumentado. Em muitos casos, nenhuma causa definitiva é identificada. O refluxo dos sucos gástricos é central para o desenvolvimento de lesão na mucosa na DRGE. Nos casos graves, o refluxo de bile do duodeno pode exacerbar a lesão.

Morfologia

A simples hiperemia, evidente para o endoscopista como uma vermelhidão, pode ser a única alteração. Na DRGE leve, a histologia da mucosa é, quase sempre, aparentemente normal. No caso de uma doença mais significativa, os eosinófilos são recrutados para a mucosa escamosa, seguidos pelos neutrófilos, os quais estão geralmente associados a uma lesão mais grave (Fig. 17-5*A*). A hiperplasia da zona basal, excedendo 20% da espessura total do epitélio, e o alongamento das papilas da lâmina própria, de modo que elas se estendam para o terço superior do epitélio, também podem estar presentes.

FIGURA 17-5 Esofagite. **A,** Esofagite de refluxo com eosinófilos intraepiteliais dispersos e leve expansão da zona basal. **B,** A esofagite eosinofílica é caracterizada por diversos eosinófilos intraepiteliais. A maturação escamosa anormal também é visível.

Aspectos Clínicos

A DRGE é mais comum em indivíduos acima dos 40 anos de idade, mas também ocorre em bebês e crianças. Os sintomas clínicos mais frequentes são azia, disfagia e regurgitação de conteúdos gástricos com sabor ácido.

Raramente, a DRGE crônica é pontuada por ataques de dor torácica aguda que podem ser confundidos com doenças cardíacas. O tratamento com inibidores de bomba de prótons, os quais substituíram os antagonistas do receptor de histamina H_2, para reduzir a acidez gástrica, tipicamente fornece alívio dos sintomas. Embora a severidade dos sintomas não esteja intimamente relacionada ao grau de lesões histológicas, estas tendem a aumentar com a duração da doença. As complicações da esofagite de refluxo incluem ulceração, hematêmese, melena, desenvolvimento de estreitamento e esôfago de Barrett.

A hérnia de hiato pode desencadear sintomas como azias e regurgitação de sucos gástricos, os quais são semelhantes aos da DRGE. Ela é caracterizada pela separação da crura (pilares) diafragmática e protrusão do estômago para dentro do tórax através da fenda resultante. As hérnias de hiato congênitas são evidenciadas em bebês e crianças, mas muitas são adquiridas ao longo da vida. Ela é sintomática em menos de 10% dos adultos, mas pode ser uma causa de funcionamento deficiente do esfíncter esofágico inferior.

Esofagite Eosinofílica

A incidência da esofagite eosinofílica está aumentando significativamente. Os sintomas incluem impactação dos alimentos e disfagia em adultos e intolerância à alimentação ou sintomas semelhantes à DRGE em crianças. A característica histológica cardinal é o grande número de eosinófilos intraepiteliais, em particular superficialmente (Fig. 17-5*B*). Sua abundância pode ajudar a diferenciar a esofagite eosinofílica da DRGE, da doença de Crohn e de outras causas de esofagite. Além disso, diferentemente de pacientes com DRGE, o refluxo ácido não é proeminente e altas doses de inibidores de bomba de próton geralmente não trazem alívio. *A maioria dos indivíduos com esofagite eosinofílica é atópica* e muitos têm dermatite atópica, rinite alérgica, asma ou eosinofilia periférica moderada. Os tratamentos incluem restrições na dieta para evitar a exposição a alérgenos dos alimentos, tais como produtos do leite de vaca e da soja, e corticosteroides tópicos ou sistêmicos.

Varizes Esofágicas

O sangue venoso do trato GI passa pelo fígado através da veia porta, antes de voltar para o coração. Esse padrão circulatório é responsável pelo efeito de primeira passagem no qual os medicamentos e outros materiais absorvidos nos intestinos são processados pelo fígado antes de entrarem na circulação sistêmica. As doenças que impedem esse fluxo causam uma hipertensão portal e podem levar ao desenvolvimento de varizes esofágicas, uma causa importante de sangramento esofágico.

Patogenia

A hipertensão portal resulta no desenvolvimento de canais colaterais nos locais onde os sistemas porta e cava se comunicam. Essas veias colaterais permitem que alguma drenagem ocorra, mas, ao mesmo tempo, levam ao desenvolvimento de plexos venosos subepiteliais e submucosos congestos dentro do esôfago distal e do estômago proximal. Essas veias, chamadas de *varizes*, se desenvolvem, na grande maioria dos pacientes cirróticos, mais comumente associadas a doença hepática alcoólica. Por todo o mundo, a esquistossomose hepática é a segunda maior causa de varizes. Será feita uma análise mais detalhada da hipertensão portal no Capítulo 18.

Morfologia

As varizes são veias dilatadas, tortuosas, que ficam primariamente dentro da submucosa do esôfago distal e estômago proximal (Fig. 17-6*A*). Os canais venosos, diretamente abaixo do epitélio esofágico, também podem se tornar acentuadamente dilatados. As varizes podem não ser claramente óbvias em amostras cirúrgicas ou pós-morte, porque elas colapsam na ausência de fluxo sanguíneo (Fig. 17-6*B*) e são obscurecidas pela mucosa sobrejacente (Fig. 17-6*C*). A ruptura das varizes resulta em hemorragia na luz ou na parede esofágica, caso em que a mucosa sobrejacente aparece ulcerada e necrótica. Se a ruptura ocorreu no passado, trombose venosa, inflamação e vestígios de terapia anterior também podem estar presentes.

FIGURA 17-6 Varizes esofágicas. **A,** Apesar de não ser mais utilizado como abordagem diagnóstica, este angiograma revela diversas varizes esofágicas sinuosas. **B,** Varizes colapsadas presentes neste espécime pós-morte correspondendo ao angiograma em **A**. As áreas polipoides representam áreas de hemorragia prévia das varizes, que foram ligadas com fios. **C,** Varizes dilatadas sob a mucosa escamosa intacta.

Aspectos Clínicos

As varizes gastroesofágicas estão presentes em quase metade dos pacientes com cirrose, e 25%-40% deles desenvolvem hemorragia de varizes. Aproximadamente 12% das varizes, anteriormente assintomáticas, sofrem hemorragias a cada ano. A hemorragia de varizes é uma emergência que pode ser tratada medicamentosamente através da indução da vasoconstrição esplâncnica, ou endoscopicamente através da escleroterpia (injeção de agentes trombóticos), tamponamento por balão ou ligação de varizes. Apesar dessas intervenções, 30% ou mais dos pacientes com hemorragia de varizes morrem como consequência direta de hemorragias como choque hipovolêmico, coma hepático ou outras complicações. Além disso, mais de 50% dos pacientes que sobrevivem a um primeiro sangramento de varizes apresentam hemorragias recorrentes dentro de 1 ano, e isso faz com que a taxa de mortalidade seja semelhante à do primeiro episódio. Dessa forma, pacientes com fatores de risco para hemorragia, incluindo varizes grandes, gradiente de pressão venosa hepática elevado, sangramento anterior e doença hepática avançada podem ser tratados profilaticamente com β-bloqueadores, para reduzir o fluxo de sangue portal, e com ligação endoscópica de varizes. Apesar da frequência e riscos de hemorragia de varizes, é importante reconhecer que pacientes com cirrose e varizes pequenas, que nunca tenham tido sangramento, possuem um risco relativamente pequeno para hemorragia e morte, e que, mesmo quando as varizes estão presentes, elas são apenas uma das causas graves de hematêmese.

Esôfago de Barrett

O esôfago de Barrett é uma complicação da DRGE crônica, caracterizada por metaplasia intestinal dentro da mucosa escamosa esofágica. A incidência do esôfago de Barrett está aumentando, e estima-se que ocorra em cerca de 10% dos indivíduos com DRGE sintomática. O esôfago de Barrett é mais comum em homens brancos e se apresenta tipicamente entre 40 e 60 anos de idade. *A maior preocupação no esôfago de Barrett é que ele confere um grande risco de adenocarcinoma esofágico.* O sequenciamento genômico das biópsias envolvidas pelo esôfago de Barrett tem revelado a presença de mutações compartilhadas com o adenocarcinoma esofágico, mantendo a ideia de que o esôfago de Barrett é uma lesão precursora do câncer. Mutações potencialmente oncogênicas são mais numerosas quando biópsias demonstram displasia, que é detectada em 0,2% a 2% das pessoas que possuem esôfago de Barrett, todos os anos. A presença de displasia, uma alteração pré-invasiva, está associada a sintomas prolongados, comprimento alongado do segmento, idade avançada do paciente e pessoas caucasianas. Embora a vasta maioria dos adenocarcinomas esofágicos esteja associada ao esôfago de Barrett, é importante lembrar que a maioria dos indivíduos com esôfago de Barrett não desenvolve tumores esofágicos.

Morfologia

O esôfago de Barrett pode ser reconhecido como uma ou várias línguas ou placas vermelhas de mucosa aveludada, se estendendo para cima, a partir da junção gastroesofágica. Essa mucosa metaplásica se alterna com uma mucosa escamosa (esofágica) lisa, pálida, e se conecta com uma mucosa colunar (gástrica) marrom-clara, distalmente (Fig. 17-7*A* e *B*). Os endoscópios de alta resolução têm aumentado a sensibilidade da detecção do esôfago de Barrett. Isso levou a uma subclassificação do esôfago de Barrett como segmento longo, o qual envolve 3 cm ou mais, ou como segmento curto, no qual menos de 3 cm estão envolvidos. Dados disponíveis sugerem que o risco de displasia está correlacionado com o comprimento do esôfago afetado.

FIGURA 17-7 Esôfago de Barrett. **A,** Junção gastroesofágica normal. **B,** Esôfago de Barrett. Note as pequenas ilhas de mucosa escamosa residual pálida, dentro da mucosa de Barrett. **C,** Aparência histológica da junção gastroesofágica no esôfago de Barrett. Note a transição entre a mucosa escamosa esofágica (à esquerda) e a metaplasia de Barrett, com células caliciformes metaplásicas abundantes (à direita).

O diagnóstico do esôfago de Barrett requer evidência endoscópica da mucosa colunar metaplásica acima da junção gastroesofágica. Microscopicamente, a metaplasia do tipo intestinal é vista como uma substituição do epitélio esofágico escamoso, com células caliciformes. Estas são diagnósticas do esôfago de Barrett e possuem distintos vacúolos de muco, com coloração azul-clara devido à hematoxilina e eosina, e apresentam o formato de um cálice de vinho no citoplasma restante (Fig. 17-7*C*). Células colunares não caliciformes, como as células gástricas tipo foveolar, também podem estar presentes. No entanto, se as últimas são suficientes para o diagnóstico ainda é motivo de discussão.

Quando a **displasia** está presente, ela é classificada como de baixo grau ou de alto grau. Mitoses atípicas, hipercromasia nuclear, cromatina agrupada irregularmente, razão núcleo-citoplasma aumentada e a não maturação das células epiteliais ao longo de sua migração para a superfície esofágica estão presentes em ambos os graus de displasia (Fig. 17-8*A*). A arquitetura glandular é frequentemente anormal e é caracterizada por

brotamento, formas irregulares e aglomeração de células. A displasia de alto grau (Fig. 17-8*B*) exibe alterações mais graves na citologia e na arquitetura. Com a progressão, as células epiteliais podem invadir a lâmina própria, uma característica que define o carcinoma intramucoso.

FIGURA 17-8 Displasia em esôfago de Barrett. **A,** Transição abrupta da metaplasia de Barrett para displasia leve (*seta*). Note a estratificação nuclear e a hipercromasia. **B,** Irregularidades arquiteturais, incluindo glândula-dentro de glândula ou cribriforme, observadas em displasia de alto grau.

Aspectos Clínicos

O esôfago de Barrett só pode ser identificado por meio de endoscopia e biópsia, as quais são geralmente realizadas pelos sintomas da DRGE. Uma vez diagnosticado, o melhor caminho de tratamento é um assunto em debate. Muitos apoiam a endoscopia periódica com biópsia, para o monitoramento da displasia. No entanto, estudos randomizados falharam em demonstrar que o monitoramento melhora a taxa de sobrevida do paciente. Além disso, incertezas em relação ao potencial da displasia, especialmente a de baixo grau, para regredir espontaneamente e informações limitadas sobre o risco de progressão complicam as decisões clínicas.

Para carcinoma intramucoso ou invasivo, é necessário realizar uma intervenção terapêutica. As opções de tratamento incluem ressecção cirúrgica, ou esofagectomia, assim como novas modalidades, tais como terapia fotodinâmica, ablação por *laser* e mucosectomia endoscópica. A displasia multifocal de alto grau, que carrega um risco significativo de progressão de carcinoma intramucoso para invasivo, é tratada como carcinoma intramucoso. Muitos médicos acompanham displasias de baixo grau ou um simples foco de displasia de alto grau com endoscopia e biópsia a intervalos frequentes. No entanto, o tratamento da displasia esofágica está evoluindo, e espera-se que um melhor entendimento molecular da progressão neoplásica possa permitir o desenvolvimento de abordagens quimiopreventivas que reduzam a incidência do adenocarcinoma esofágico.

Tumores Esofágicos

A vasta maioria dos cânceres esofágicos distribui-se em dois tipos: o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. O carcinoma de células escamosas é mais comum em todo o mundo, mas o adenocarcinoma está crescendo nos Estados Unidos e outros países do Ocidente. Outros tumores malignos do esôfago são bem

menos comuns e incluem formas raras do adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, tumor carcinoide, melanoma, linfoma e sarcoma; estes não são discutidos aqui. Tumores benignos do esôfago geralmente são mesenquimais e surgem dentro da parede do esôfago, sendo que os leiomiomas são os mais comuns. Fibromas, lipomas, hemangionas, neurofibromas e linfangiomas também ocorrem.

Adenocarcinoma

A maioria dos adenocarcinomas esofágicos surge do esôfago de Barrett. Dessa forma, o aumento das taxas de adenocarcinoma esofágico pode ter como motivo parcial o aumento da incidência do refluxo gastroesofágico relacionado à obesidade e o esôfago de Barrett. Fatores de risco adicionais incluem tabagismo e exposição à radiação. Por outro lado, o risco é reduzido em dietas ricas em frutas frescas e vegetais. Alguns sorótipos de *Helicobacter pylori* estão associados à diminuição do risco de adenocarcinoma esofágico, pois eles causam atrofia gástrica, a qual, por sua vez, resulta na redução da secreção ácida e refluxo, e uma incidência reduzida do esôfago de Barrett. Portanto, as taxas reduzidas de infecção por *Helicobacter pylori* também podem ser um fator na incidência do aumento do adenocarcinoma esofágico.

O adenocarcinoma esofágico ocorre mais frequentemente em caucasianos e mostra uma tendência de gênero, sendo sete vezes mais comum em homens. No entanto, a incidência varia de forma muito ampla por todo o mundo, com taxas mais altas em países que incluem os Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Austrália, Holanda e Brasil, e com taxas mais baixas na Coreia, Tailândia, Japão e Equador. Nos países onde os adenocarcinomas de esôfago são mais comuns, a incidência tem aumentado de modo significativo desde 1970 mais rapidamente do que quase todos os outros cânceres. Por motivos desconhecidos, esses aumentos têm sido restritos a homens brancos e hispânicos e a mulheres brancas nos Estados Unidos. Como resultado, o adenocarcinoma esofágico, que representou menos de 5% dos cânceres esofágicos antes de 1970, agora é responsável por mais da metade de todos os cânceres esofágicos nos Estados Unidos.

Patogenia

Estudos moleculares sugeriram que a progressão do esôfago de Barrett para o adenocarcinoma ocorre durante um longo período, com aquisição gradual de alterações genéticas e epigenéticas. Esse modelo é justificado pela observação de que clones epiteliais identificados na metaplasia de Barrett não displásica persistem e acumulam mutações durante a progressão para a displasia e para carcinoma invasivo. Anormalidades cromossômicas, mutação do *TP53* e a regulação negativa do inibidor de cinase dependente da ciclina *CDKN2A*, também conhecido como *p16/INK4a*, são detectadas nos estágios inicias. No caso do *CDKN2A*, tanto a perda alélica quanto o silenciamento epigenético induzido por hipermetilação têm sido descritos. Em fases mais avançadas, durante a progressão, há uma amplificação dos genes *EGFR*, *ERBB2*, *MET*, *ciclina D1* e *ciclina E*.

Morfologia

O adenocarcinoma esofágico geralmente ocorre no terço distal do esôfago e pode invadir a cárdia adjacente (Fig. 17-9*A*). Inicialmente surgindo como placas planas ou elevadas, na mucosa anteriormente intacta, grandes massas de 5 cm ou mais de diâmetro podem se desenvolver. Alternativamente, os tumores podem se infiltrar difusamente ou ulcerar e invadir profundamente. Microscopicamente, o esôfago de Barrett frequentemente aparece adjacente ao tumor. Os tumores produzem mais comumente mucina e formam glândulas (Fig. 17-10*A*), geralmente com morfologia semelhante ao tipo intestinal; menos frequentemente, os tumores são compostos de células em anel de sinete, infiltrantes, difusas (similares àquelas vistas nos cânceres gástricos difusos) ou, em casos raros, células pequenas, pouco diferenciadas (similares ao carcinoma de pequenas células do pulmão).

A B

FIGURA 17-9 Câncer esofágico. **A,** O adenocarcinoma geralmente ocorre distalmente e, conforme nesse caso, com frequência envolve a cárdia gástrica. **B,** O carcinoma de células escamosas frequentemente ocorre na parte intermediária do esôfago, onde em geral causa um estreitamento.

FIGURA 17-10 Câncer esofágico. **A,** Adenocarcinoma esofágico constituído por glândulas encostadas umas às outras (*back to back*). **B,** Carcinoma de células escamosas composto por ninhos de células malignas que imitam, parcialmente, a organização do epitélio escamoso.

Aspectos Clínicos

Embora os adenocarcinomas esofágicos sejam ocasionalmente descobertos na avaliação da DRGE, ou na vigilância do esôfago de Barrett, eles se apresentam mais comumente com dor ou dificuldade de deglutição, perda de peso progressiva, hematêmese, dor torácica ou vômitos. Quando os sintomas aparecem, o tumor geralmente já disseminou-se para os vasos linfáticos submucosos. Como o diagnóstico é feito em um estádio avançado, a sobrevida acima de 5 anos é inferior a 25%. Em contraste, a sobrevida em 5 anos se aproxima dos 80% nos poucos pacientes com adenocarcinoma limitado à mucosa ou submucosa.

Carcinoma de Células Escamosas

Nos Estados Unidos, o carcinoma de células escamosas ocorre em adultos acima dos 45 anos e é quatro vezes mais frequente em homens do que em mulheres. Fatores de risco incluem uso de álcool e tabaco, pobreza, lesões esofágicas cáusticas, acalásia, tilose, síndrome de Plummer-Vinson, dietas deficientes em frutas e vegetais e o consumo frequente de bebidas muito quentes. Radiação prévia do mediastino também predispõe os indivíduos ao carcinoma esofágico, o qual, na maioria dos casos, ocorre de 5 a 10 anos, ou mais, após a exposição. O carcinoma de células escamosas esofágicas é quase oito vezes mais comum em afro-americanos do que em caucasianos, uma marcante disparidade de risco que reflete as diferenças nas taxas de uso de álcool e tabaco, bem como de outros fatores mal compreendidos.

A incidência do carcinoma de células escamosas do esôfago varia até 180 vezes entre e dentro dos países, sendo mais comum em áreas rurais e subdesenvolvidas. As regiões com maior incidência são Irã, China central, Hong Kong, Brasil e África do Sul. Uma incidência extremamente alta do carcinoma de células escamosas do esôfago, no oeste do Quênia, inclui pacientes abaixo dos 30 anos de idade e tem sido relacionada ao consumo de um leite fermentado tradicional conhecido como *mursik*, que contém o carcinógeno acetaldeído (Cap. 9).

Patogenia

A maioria dos carcinomas de células escamosas do esôfago, na Europa e nos Estados Unidos, está relacionada ao uso de álcool e tabaco, os quais aumentam o risco de modo sinérgico. No entanto, o carcinoma de células escamosas do esôfago também é comum em algumas regiões onde o uso de álcool e tabaco é incomum. Portanto, deficiências nutricionais, assim como hidrocarbonetos policíclicos, nitrosaminas e outros compostos mutagênicos, tais como aqueles encontrados em alimentos contaminados por fungos, também devem ser consideradas. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) também pode estar implicada no carcinoma de células escamosas do esôfago nas áreas de maior risco, mas não em áreas de menor risco. A patogenia molecular do carcinoma de células escamosas esofágicas continua incompletamente definida, mas anormalidades recorrentes incluem a amplificação do gene do fator de transcrição *SOX2* (o qual se acredita estar envolvido na autorrenovação e sobrevivência das célula-tronco); a superexpressão da ciclina D1 reguladora do ciclo celular; e mutações de perda de função nos genes supressores de tumor *TP53, caderina-E e NOTCH1.*

Morfologia

Em contraste ao adenocarcinoma, metade dos carcinomas de células escamosas ocorre no terço médio do esôfago (Fig. 17-9*B*). O carcinoma de células escamosas se inicia como uma lesão *in situ* chamada de **displasia escamosa** (esta lesão é conhecida como uma neoplasia intraepitelial ou carcinoma *in situ* em outras regiões). Lesões iniciais aparecem como espessamentos pequenos, acinzentados, semelhantes a placas. Ao longo dos anos, elas se tornam massas tumorais polipoides ou exofíticas e se projetam para dentro da luz, obstruindo-a. Os outros tumores ou são lesões ulceradas ou difusamente infiltrativas, que se espalham dentro da parede esofágica e causam espessamento, enrijecimento e estreitamento da luz. Eles podem invadir as estruturas circundantes, incluindo a árvore respiratória, causando pneumonia, a aorta, causando exsanguinação catastrófica, ou o mediastino e o pericárdio.

A maioria dos carcinomas de células escamosas varia de moderadamente diferenciado até bem diferenciado (Fig. 17-10*B*). Variantes histológicas menos comuns incluem o carcinoma de células escamosas verrucoso, o carcinoma de célula fusiforme e o carcinoma de células escamosas basaloides. Independentemente da histologia, os tumores sintomáticos são geralmente muito grandes no momento do diagnóstico e já invadiram a parede

esofágica. A rica rede linfática promove a disseminação circunferencial e longitudinal, e nódulos intramurais tumorais podem estar presentes a vários centímetros de distância da massa principal. Os locais de metástases nos linfonodos variam conforme a localização do tumor: cânceres no terço superior do esôfago acometem os linfonodos cervicais; aqueles no terço médio acometem os linfonodos mediastínicos, paratraqueais e traqueobronquiais; e aqueles no terço inferior comprometem os linfonodos gástricos e celíacos.

Aspectos Clínicos

O início do carcinoma de células escamosas esofágicas é insidioso e apresenta-se mais comumente com disfagia, odinofagia (dor à deglutição) ou obstrução. Os pacientes se adaptam subconscientemente à obstrução, que aumenta progressivamente, alterando suas dietas de alimentos sólidos para líquidos. Perda de peso proeminente e debilitação resultam tanto da alimentação prejudicada quanto dos efeitos do próprio tumor. Hemorragia e sepse podem acompanhar a ulceração do tumor e sintomas de deficiência de ferro são frequentemente presentes. Ocasionalmente, os primeiros sintomas são causados por aspiração da comida via fístula traqueoesofágica.

A prevalência aumentada do mapeamento endoscópico levou à detecção mais rápida do carcinoma de células escamosas esofágicas. Isso é crítico, porque as taxas de sobrevida em 5 anos são de 75% em indivíduos com carcinoma de células escamosas esofágicas superficial, mas muito mais baixas em pacientes com tumores mais avançados. As metástases nos linfonodos, que são comuns, estão associadas com um prognóstico desfavorável. A taxa geral de sobrevida em 5 anos nos Estados Unidos continua abaixo dos 20% e varia de acordo com o estádio do tumor, além da idade, raça e sexo do paciente.

Conceitos-chave

Doenças Esofágicas

- Anormalidades da motilidade esofágica incluem **esôfago em quebra-nozes** e **espasmo esofágico difuso.**
- A **acalásia**, caracterizada pelo relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior (EEI), aumento do tônus do EEI e aperistalse, é uma forma comum de obstrução esofágica funcional. Ela pode ser primária ou secundária, sendo que a última forma ocorre com mais frequência devido à infecção por *Trypanosoma cruzi*.
- As **lacerações mucosas de Mallory-Weiss** na junção gastroesofágica desenvolvem-se como resultado de ânsias ou vômito grave.
- A **esofagite** pode resultar de lesões químicas ou infecciosas na mucosa. A infecção é mais comum em indivíduos com imunidade comprometida.
- A principal causa de esofagite é a **doença do refluxo gastroesofágico** (DRGE).
- A **esofagite eosinofílica** está fortemente associada à alergia a alimentos, rinite alérgica, asma ou eosinofilia periférica moderada. Ela é uma causa comum de sintomas parecidos com DRGE em crianças que vivem em países desenvolvidos.
- **Varizes gastroesofágicas** são uma consequência da hipertensão portal e estão presentes em quase metade dos pacientes com cirrose.
- O **esôfago de Barrett** se desenvolve em pacientes com DRGE crônica e representa a metaplasia colunar da mucosa escamosa esofágica.
- O esôfago de Barrett é um fator de risco para o desenvolvimento do **adenocarcinoma esofágico.**
- O **carcinoma de células escamosas esofágicas** está associado ao uso de álcool e tabaco, pobreza, lesões esofágicas cáusticas, acalásia, tilose e síndrome de Plummer-Vinson.

Estômago

Os distúrbios do estômago são causa frequente de doenças clínicas, em que lesões inflamatórias e neoplásicas são particularmente comuns. Nos Estados Unidos, as doenças relacionadas ao estômago são responsáveis por quase um terço de todos os cuidados médicos gastos com doenças GI. Além disso, a despeito de uma incidência decrescente em certas localidades como os Estados Unidos, o câncer gástrico permanece como uma das principais causas de morte pelo mundo.

O estômago é dividido em quatro regiões anatômicas principais: a cárdia, o fundo, o corpo e o antro. A cárdia e o antro são revestidos principalmente por células foveolares secretoras de mucina que formam as pequenas glândulas. As glândulas antrais são similares, mas também contêm células endócrinas, tais como as células G, que liberam gastrina para estimular a secreção luminal de ácido pelas células parietais dentro do fundo e do corpo gástrico. As glândulas bem desenvolvidas do corpo e do fundo também contêm células principais que produzem e secretam enzimas digestivas, tais como a pepsina.

Gastropatia e Gastrite Aguda

A gastrite é um processo inflamatório da mucosa. Quando há a presença de neutrófilos, a lesão é conhecida como gastrite aguda. Quando células inflamatórias são raras ou estão ausentes, o termo *gastropatia* é aplicado; ele inclui um conjunto diverso de distúrbios, marcado por lesão ou disfunção gástrica. Agentes que causam a gastropatia incluem AINEs, álcool, bile e lesões por estresse. Erosão ou hemorragia mucosa aguda, como úlceras de Curling, ou lesões após o interrompimento do fluxo sanguíneo gástrico, por exemplo, na hipertensão portal, também causam a gastropatia que tipicamente progride para a gastrite. O termo *gastropatia hipertrófica* é aplicado para um grupo específico de doenças exemplificado pelas doenças de Ménétrier e síndrome de Zollinger-Ellison (ver adiante).

Tanto a gastropatia quanto a gastrite aguda podem ser assintomáticas ou causar graus variáveis de dor epigástrica, náusea e vômito. Em muitos casos graves pode haver erosão da mucosa, ulceração, hemorragia, hematêmese, melena ou, raramente, perda sanguínea maciça.

Patogenia

A luz gástrica possui um pH próximo de 1, mais do que um milhão de vezes mais ácido do que o sangue. Esse ambiente hostil contribui para a digestão, mas também tem o potencial de danificar a mucosa gástrica. Múltiplos mecanismos têm evoluído para proteger a mucosa gástrica (Fig. 17-11). A mucina, secretada pelas células foveolares da superfície, forma uma camada fina de muco e fosfolipídios que evita que partículas grandes de alimento toquem diretamente o epitélio. A camada de muco também promove a formação de uma camada “inerte” de fluido sobre o epitélio que protege a mucosa e tem pH neutro, como resultado da secreção do íon bicarbonato pelas células epiteliais da superfície. Sob o muco, uma camada contínua de células epiteliais gástricas forma uma barreira física que limita a retrodifusão de ácido e o vazamento de outros materiais luminais, incluindo a pepsina, na lâmina própria. A substituição completa das células foveolares da superfície, a cada 3 a 7 dias, é essencial para a manutenção da camada epitelial e para a secreção do muco e bicarbonato dessas células. Nas áreas do estômago em que há secreção de ácido, uma “onda alcalina” capilar é gerada conforme as células parietais secretam o ácido clorídrico na luz gástrica e bicarbonato nos vasos sanguíneos. Além de fornecer bicarbonato, o rico suprimento vascular da mucosa libera oxigênio e nutrientes enquanto remove o ácido que foi retrodifundido na lâmina própria.

FIGURA 17-11 Mecanismos de lesão e proteção gástricas. Este diagrama ilustra a progressão das formas mais leves de lesão até ulcerações, que podem ocorrer com gastrite aguda ou crônica. As úlceras incluem camadas de necrose (N), inflamação (I) e tecido de granulação (G), mas cicatrizes fibrosas (C), as quais levam certo tempo para se desenvolver, ocorrem apenas em lesões crônicas.

A gastropatia, gastrite aguda e gastrite crônica podem ocorrer como consequência da perda de um desses mecanismos protetores.

- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inibem a síntese de prostaglandinas E2 e I2 dependente da ciclo-oxigenase (COX), as quais estimulam quase todos os mecanismos de defesa relatados, incluindo o muco, o bicarbonato e a secreção de fosfolipídios, fluxo sanguíneo da mucosa e restituição epitelial, enquanto reduz a secreção de ácido. Apesar de a COX-1 ter um papel mais importante do que a COX-2, ambas as isoenzimas contribuem para a proteção da mucosa. Portanto, enquanto o risco de lesão gástrica induzida por AINE é maior com inibidores não seletivos, como por exemplo a aspirina, ibuprofeno e naproxeno, a inibição de COX-2 seletiva, como no caso do celecoxibe, também pode resultar em gastropatia ou gastrite.
- A lesão gástrica que ocorre nos pacientes urêmicos e naqueles infectados com *H. pylori* secretor de urease pode ser decorrente da inibição dos transportadores gástricos de bicarbonato pelos íons amônio.
- A redução da secreção de mucina e de bicarbonato tem sido sugerida como um fator que explica o aumento da suscetibilidade de adultos mais velhos em relação à gastrite.
- A queda na liberação de oxigênio pode concorrer para uma incidência aumentada de gastrite aguda em altas atitudes.

A ingestão de químicos agressivos, particularmente ácidos ou bases, tanto acidentalmente quanto por uma tentativa de suicídio, também resulta em lesão gástrica grave, predominantemente como resultado da lesão direta da mucosa epitelial e das células estromais. Danos celulares diretos também contribuem para a gastrite induzida pelo consumo excessivo de álcool, AINEs, terapia radioativa e quimioterapia. Agentes que inibem a síntese de DNA ou o aparelho mitótico, incluindo os utilizados na quimioterapia, podem causar danos generalizados na mucosa devido à renovação epitelial insuficiente.

Morfologia

Histologicamente, a gastropatia e a gastrite aguda leve podem ser difíceis de reconhecer, já que a lâmina própria apresenta apenas edema moderado e congestão vascular leve. O epitélio superficial fica intacto, mas a hiperplasia de células foveolares, com perfis característicos de saca-rolhas e a proliferação epitelial, está

tipicamente presente. Os neutrófilos não são abundantes, mas alguns podem ser encontrados entre as células epiteliais ou dentro das glândulas da mucosa no caso da gastrite. Há poucos linfócitos e plasmócitos.

A presença de neutrófilos acima da membrana basal, em contato direto com células epiteliais, é anormal em todas as partes do trato GI e significa uma inflamação ativa, ou, nesse caso, gastrite (em vez da gastropatia). O termo "inflamação ativa" é preferido à inflamação aguda, já que a inflamação ativa pode estar presente nos estados agudo e crônico da doença. Com danos mais graves à mucosa, erosões e hemorragia se desenvolvem. A erosão denota na perda do epitélio, resultando em um defeito superficial na mucosa. Esta é acompanhada por um infiltrado neutrofílico pronunciado na mucosa e um exsudato purulento contendo fibrina na luz. A hemorragia pode ocorrer e causar pontos escuros na mucosa hiperêmica. Erosão e hemorragia simultâneas são chamadas de **gastrite hemorrágica erosiva aguda.** Grandes áreas da superfície gástrica podem estar desnudas, embora o envolvimento seja tipicamente superficial. Quando as erosões se estendem profundamente, elas podem progredir para úlceras, como descrito posteriormente.

Aspectos Clínicos

A apresentação da gastropatia e gastrite aguda varia de acordo com a etiologia, e as duas não podem ser distinguidas com base clínica. Pacientes com gastropatia induzida por AINEs podem ser assintomáticos ou apresentar dor epigástrica persistente, a qual responde a antiácidos ou inibidores de bomba de próton. Por outro lado, a dor associada ao refluxo da bile é tipicamente refratária em tais terapias, e pode vir acompanhada por vômito bilioso ocasional.

Doença da Mucosa Relacionada ao Estresse

A doença da mucosa relacionada ao estresse ocorre em pacientes com traumas graves, queimaduras extensas, doenças intracranianas, que realizaram cirurgias de grande porte, que apresentam sérias doenças clínicas e outras formas de estresse fisiológico grave. Mais de 75% dos pacientes em situação crítica desenvolvem lesões gástricas visíveis por endoscopia durante os primeiros 3 dias de suas doenças. Em alguns casos, as úlceras associadas recebem nomes específicos com base na localização e nas associações clínicas. Por exemplo:

- As *úlceras de estresse* são mais comuns em indivíduos com choque, sepse ou trauma grave.
- As úlceras que ocorrem no duodeno proximal e estão associadas a queimaduras graves ou traumas são chamadas de *úlceras de Curling.*
- Úlceras gástricas, duodenais e esofágicas que surgem em pessoas com doença intracraniana são chamadas de *úlceras de Cushing* e apresentam alta incidência de perfuração.

Patogenia

A patogenia da lesão da mucosa gástrica relacionada ao estresse é mais comumente relacionada à isquemia local. Isto pode ocorrer devido à hipotensão sistêmica ou fluxo sanguíneo reduzido, causado pela vasoconstrição esplâncnica induzida por estresse. A regulação da óxido-nítrico sintase induzível e o aumento da liberação da endotelina-1 vasoconstritora também contribuem para lesões isquêmicas da mucosa gástrica, enquanto o aumento da expressão COX-2 aparenta protegê-la.

Sabe-se que as lesões associadas a lesões intracraniais são causadas pela estimulação direta dos núcleos vagais, o que causa uma hipersecreção de ácido gástrico. A acidose sistêmica, um achado frequente em tais condições, também pode contribuir para lesão na mucosa pela diminuição do pH intracelular das células mucosas.

Morfologia

As lesões da mucosa gástrica relacionadas ao estresse variam desde erosões superficiais causadas por danos epiteliais superficiais até lesões profundas que penetram a profundidade da mucosa. As úlceras agudas são redondas e com menos de 1 cm de diâmetro. A base da úlcera é frequentemente corada de marrom a negro pela digestão ácida do sangue extravasado e pode estar associada a inflamação transmural e serosite local. Diferentemente das úlceras pépticas, as quais surgem na condição de lesão crônica, as úlceras de estresse agudas são encontradas em qualquer parte do estômago e são mais comumente múltiplas. Microscopicamente, as

úlceras de estresse agudas são nitidamente demarcadas, com uma mucosa adjacente normal, essencialmente. Pode haver uma sufusão de sangue na mucosa e submucosa e uma reação inflamatória associada. Estão visivelmente ausentes a cicatrização e o espessamento dos vasos sanguíneos que caracterizam as úlceras pépticas crônicas. A cicatrização com reepitelização completa ocorre desde alguns dias até semanas após a remoção dos fatores que resultaram na lesão.

Aspectos Clínicos

Os pacientes mais criticamente doentes admitidos nas unidades de terapia intensiva dos hospitais apresentam evidências histológicas de danos à mucosa gástrica. O sangramento de erosões gástricas superficiais ou de úlceras que podem requerer transfusões desenvolve-se em 1% a 4% desses pacientes. Outras complicações, incluindo perfuração, também podem ocorrer. Os inibidores de bombas de prótons profiláticos podem aliviar o impacto da ulceração por estresse, mas o determinante mais importante do resultado clínico é a habilidade de corrigir a condição subjacente. A mucosa gástrica pode se recuperar completamente se o paciente não sucumbir à doença primária.

Outras causas não relacionadas ao estresse para a hemorragia gástrica incluem a *lesão de Dieulafoy* e a *ectasia vascular antral gástrica* (EVAG).

- A lesão de Dieulafoy é causada por uma artéria submucosa que não se ramificou adequadamente dentro da parede do estômago. Isto resulta em uma artéria, na mucosa, com um diâmetro de até 3 mm, ou 10 vezes o tamanho dos capilares das mucosas. As lesões de Dieulafoy são mais comumente encontradas ao longo da curvatura menor, próximas à junção gastroesofágica. A erosão do epitélio sobrejacente pode causar hemorragia gástrica, a qual, apesar de geralmente ser autolimitada, pode ser abundante. A hemorragia está comumente associada com o uso de AINEs e pode ser recorrente.
- A EVAG é responsável por 4% das hemorragias gastrointestinais superiores não varicosas. Ela pode ser reconhecida através de endoscopia como listras longitudinais de mucosa eritematosa e edematosa que se alternam com mucosa menos gravemente afetada e mais clara, o que geralmente é conhecido como estômago em melancia. As listras eritematosas são criadas por vasos ectásicos na mucosa. Histologicamente, a mucosa antral mostra uma gastropatia reativa com capilares dilatados contendo trombos de fibrina. Apesar de ser frequentemente idiopática, em sua maioria, a EVAG também pode ser associada à cirrose e esclerose sistêmica. Pacientes podem apresentar sangue oculto fecal ou anemia por deficiência de ferro.

Gastrite Crônica

A causa mais comum de gastrite crônica é a infecção com o bacilo *H. pylori*. A gastrite autoimune, a causa mais comum de gastrite atrófica difusa, representa menos de 10% dos casos de gastrite crônica, mas é a forma mais comum de gastrite crônica em pacientes sem infecção por *H. pylori*. No entanto, é importante reconhecer que infecções duradouras por *H. pylori* também podem resultar em gastrite atrófica, geralmente em um padrão multifocal em vez de um padrão difuso. Causas menos comuns de gastrite crônica incluem lesão por radiação, refluxo biliar crônico, lesão mecânica (p. ex., um tubo nasogástrico) e envolvimento por doenças sistêmicas, tais como a doença de Crohn, amiloidose ou doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.

Em contraste à gastrite aguda, os sintomas associados à gastrite crônica são tipicamente menos graves, porém mais persistentes. Náuseas e dores abdominais superiores são típicas, algumas vezes com vômito, mas a hematêmese é incomum.

Gastrite por *Helicobacter pylori*

H. pylori são bacilos em forma de espiral ou curva presentes em amostras de biópsia gástrica de quase todos os pacientes com úlceras duodenais, bem como na maioria dos indivíduos com úlceras gástricas ou gastrite crônica. A infecção por *H. pylori* não produz sintomas suficientes para que haja um alerta para cuidados médicos, na maioria dos casos; é a gastrite crônica que, por fim, faz com que o indivíduo busque tratamento. Organismos *H. pylori* estão presentes em 90% dos indivíduos com gastrite crônica que afeta o antro.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a infecção por *H. pylori* está associada à pobreza, à superpopulação doméstica, à educação limitada, à etnia afro-americana ou méxico-americana, à residência em áreas rurais e ao nascimento fora dos Estados Unidos. Humanos são os transportadores primários, o que sugere que a transmissão é primeiramente feita através da via fecal-oral. A infecção é tipicamente adquirida na infância, e persiste por toda a vida, caso não haja tratamento. A melhora na higiene, nos Estados Unidos, explica a redução acentuada das taxas de infecção por *H. pylori* entre pessoas mais jovens, como resultado de um esforço conjunto. Por exemplo, a prevalência de infecção por *H. pylori* em pessoas abaixo dos 12 anos de idade diminuiu em 15% em relação à prevalência de 50% a 60% nas pessoas acima dos 60 anos de idade. Dessa forma, as taxas de colonização variam de menos de 10% a mais de 80% em todo o mundo, de acordo com a idade e geografia.

Patogenia

A infecção por *H. pylori* apresenta-se, mais frequentemente, como uma gastrite predominantemente antral, com produção de ácido normal ou elevada. A produção de gastrina local pode ser aumentada, mas a hipergastrinemia (aumento do nível sérico da gastrina) é rara. Quando a inflamação permanece limitada ao antro, o aumento da produção de ácido resulta em um risco maior de úlcera péptica duodenal (ver adiante). Em outros pacientes, a gastrite progride para envolver o corpo gástrico e o fundo. Essa *gastrite atrófica multifocal* está associada a placas de atrofia da mucosa, redução da massa de células parietais e da secreção de ácido, metaplasia intestinal e risco aumentado de adenocarcinoma gástrico. Dessa forma, há um relacionamento inverso entre a úlcera duodenal e o adenocarcinoma gástrico, o qual se correlaciona com o padrão da gastrite. Os fatores bacterianos e do hospedeiro que determinam quais padrões desenvolvem-se em um paciente serão discutidos posteriormente.

Os organismos *H. pylori* se adaptaram ao nicho ecológico fornecido pelo muco gástrico. Sua virulência está relacionada aos seguintes fatores:

- *Flagelos,* os quais permitem que a bactéria seja móvel no muco viscoso.
- *Urease*, que gera amônia da ureia endógena e assim eleva o pH gástrico local e aumenta a taxa de sobrevivência bacteriana.
- *Adesinas,* que acentuam a aderência bacteriana à superfície das células foveolares.
- *Toxinas*, como o gene A associado à citotoxina (*CagA*), que pode estar envolvido na progressão da doença.

A variação neste e em outros fatores bacterianos está fortemente relacionada ao resultado. Por exemplo, o gene *CagA* e as ilhas de patogenicidade de 20 genes estão presentes em 50% de todos os isolados de *H. pylori*, mas 90% dos isolados de *H. pylori* são encontrados em populações com risco de câncer gástrico elevado. Isso pode, em parte, ocorrer devido às cepas expressando CagA, as quais podem efetivamente colonizar o corpo gástrico e causar a gastrite atrófica multifocal.

Fatores do hospedeiro também têm um papel importante na infecção por *H. pylori.* Polimorfismos genéticos, que resultam no aumento da expressão do fator de necrose tumoral (TNF), de citocinas pró-inflamatórias e interleucina-1β (IL-1β), ou a queda de expressão da citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10), estão associados ao desenvolvimento de pangastrite, atrofia e câncer gástrico. A deficiência de ferro também pode ser um fator de risco para o câncer gástrico associado ao *H. pylori.* A rota da gastrite por *H. pylori* é, dessa forma, o resultado da interação entre as defesas das mucosas gastroduodenais, respostas inflamatórias e fatores de virulência bacteriana.

Morfologia

As amostras de biópsias gástricas geralmente demonstram o *H. pylori* em indivíduos infectados. O organismo está concentrado no muco superficial que recobre as células epiteliais, nas regiões da superfície e do colo. A distribuição pode ser irregular, com áreas de intensa colonização adjacentes àquelas com poucos organismos. Em casos extremos, os organismos formam um tapete nas superfícies luminais das células foveolares e mucosas do colo, e podem até mesmo se estender para dentro das criptas gástricas. Os organismos são mais facilmente demonstrados com colorações especiais (Fig. 17-12*A*). O *H. pylori* exibe um tropismo pelo epitélio gástrico e geralmente não é encontrado em associação com a metaplasia intestinal ou com o epitélio duodenal.

FIGURA 17-12 Gastrite por *Helicobacter pylori.* **A,** As bactérias *H. pylori* helicoidais são evidenciadas nessa coloração de Warthin-Starry. Os organismos são abundantes dentro do muco superficial. **B,** Neutrófilos intraepiteliais e da lâmina própria são proeminentes. **C,** Agregados linfoides com centros germinativos e células plasmáticas subepiteliais, abundantes dentro da lâmina própria superficial, são uma característica da gastrite causada por *H. pylori.*

Dentro do estômago, os *H. pylori* são geralmente encontrados no antro (Tabela 17-2). Apesar de frequentemente haver concordâncias entre a colonização do antro e cárdia, a infecção da cárdia ocorre em taxas mais baixas. O *H. pylori* é menos comum na mucosa oxíntica (produtora de ácido) do fundo e do corpo. Logo,

uma biópsia antral é preferida para a avaliação da gastrite por *H. pylori*. Quando vista endoscopicamente, a mucosa antral infectada por *H. pylori* é geralmente eritematosa e tem uma aparência grosseira ou mesmo nodular. O infiltrado inflamatório geralmente inclui números variáveis de neutrófilos dentro da lâmina própria, incluindo alguns que cruzam a membrana basal para assumir uma localização intraepitelial (Fig. 17-12*B*) e se acumulam na luz das criptas gástricas para criar os abscessos de criptas. Além disso, a lâmina própria superficial contém um grande número plasmócitos, frequentemente em grupos ou lâminas, e número aumentado de linfócitos e macrófagos. Neutrófilos intraepiteliais e plasmócitos subepiteliais são características da gastrite por *H. pylori*. Quando intensos, os infiltrados inflamatórios podem criar pregas rugosas espessadas, que mimetizam a aparência de cânceres em estágio inicial. Os agregados linfoides, alguns com centros germinativos, estão frequentemente presentes (Fig. 17-12*C*) e representam uma forma induzida de tecido linfoide associado à mucosa, ou MALT, que tem um potencial de se transformar em linfoma.

Tabela 17-2

Características de Gastrite Associada a *Helicobacter pylori* e Autoimune

	Associada a *Helicobacter pylori*	Autoimune
Localização	Antro	Corpo
Infiltrado inflamatório	Neutrófilos, células plasmáticas subepiteliais	Linfócitos, macrófagos
Produção de ácido	Aumentada a ligeiramente reduzida	Reduzida
Gastrina	Normal a reduzida	Aumentada
Outras lesões	Pólipos hiperplásicos/inflamatórios	Hiperplasia neuroendócrina
Sorologia	Anticorpos para *H. pylori*	Anticorpos para as células parietais (H^+, K^+-ATPase, fator intrínseco)
Sequelas	Úlcera péptica, adenocarcinoma, MALToma	Atrofia, anemia perniciosa, adenocarcinoma, tumor carcinoide
Associações	Baixo nível socioeconômico, pobreza, residência em áreas rurais	Doença autoimune; tireoidite, diabetes melito, doença de Graves

Uma gastrite por *H. pylori* com longa duração pode se estender e envolver o corpo e o fundo, e a mucosa pode se tornar atrófica, com perda das células principais e parietais. Isto faz com que a mucosa oxíntica tenha a aparência da mucosa antral. Ao contrário da gastrite autoimune, este é um típico processo focal, e biópsias do corpo gástrico podem mostrar glândulas oxínticas intactas adjacentes às glândulas do tipo antral. O desenvolvimento da atrofia é tipicamente associado à presença de metaplasia intestinal e aumento do risco de adenocarcinoma gástrico.

Aspectos Clínicos

Além da identificação histológica dos organismos, diversos testes diagnósticos têm sido desenvolvidos, inclusive testes sorológicos, não invasivos, para anticorpos para *H. pylori*, detecção bacteriana fecal, e o teste da respiração de ureia, baseado na geração de amônia pela urease bacteriana. As amostras de biópsia gástrica também podem ser analisadas pelo teste rápido da urease, cultura bacteriana ou detecção de DNA bacteriano por PCR.

Tratamentos eficazes para a infecção por *H. pylori* incluem combinações de antibióticos e inibidores de bombas de prótons. Indivíduos com gastrite por *H. pylori* apresentam melhora após o tratamento, apesar de outros episódios poderem ocorrer após a erradicação incompleta ou uma nova infecção, o que é comum em regiões com altas taxas de colonização endêmica. O desenvolvimento de vacinas profiláticas e terapêuticas ainda está no estágio inicial.

Gastrite Autoimune

A gastrite autoimune é responsável por menos de 10% dos casos de gastrite crônica. Ao contrário da gastrite associada ao *H. pylori*, a gastrite autoimune tipicamente poupa o antro e está associada à hipergastrinemia (Tabela 17-2). A gastrite autoimune é caracterizada por:

- Anticorpos para células parietais e fatores intrínsecos que podem ser detectados no soro e nas secreções gástricas.
- Concentração sérica de pepsinogênio I reduzida.

• Hiperplasia de células endócrinas.
• Deficiência de vitamina B_{12}.
• Secreção alterada de ácido gástrico (acloridria).

Patogenia

A gastrite autoimune está associada à perda de células parietais, as quais são responsáveis pela secreção de ácido gástrico e fator intrínseco. A ausência da produção de ácido estimula a liberação de gastrina, resultando na hipergastrinemia e hiperplasia das células G antrais, produtoras de gastrina. A falta do fator intrínseco impede a absorção ileal de vitamina B_{12}, levando, por fim, à deficiência de vitamina B_{12} e à anemia megaloblástica de início lento (*anemia perniciosa*). A reduzida concentração sérica de pepsinogênio I resulta da destruição de células principais. Apesar de a infecção por *H. pylori* poder causar atrofia gástrica e hipocloridria, ela não está associada à acloridria ou anemia perniciosa. Isto ocorre porque, diferentemente da atrofia difusa da gastrite autoimune, os danos da gastrite por *H. pylori* são multifocais e deixam áreas de células principais e parietais residuais.

As células T CD4+ direcionadas contra os componentes da célula parietal, incluindo a H +,K + -ATPase, são consideradas as principais agentes de lesões na gastrite autoimune. Isso é fundamental pela observação de que a transferência das células T CD4+ reativas para H +,K + -ATPase,para camundongos normais resulta em gastrite e produção de anticorpos contra H +,K + -ATPase. Não há evidência de uma reação autoimune às células principais, sugerindo que estas podem ter sido perdidas em virtude da destruição das glândulas gástricas durante o ataque autoimune às células parietais. Se a destruição autoimune for controlada pela imunossupressão, as glândulas podem repovoar-se, demonstrando que as células-tronco gástricas sobrevivem e são capazes de se diferenciar em células parietais e principais.

Os anticorpos aos componentes das células parietais, mais proeminentemente a H^+,K^+-ATPase ou a bomba de próton, além do fator intrínseco, estão presentes em até 80% dos pacientes com gastrite autoimune. No entanto, acredita-se que estes anticorpos não sejam patogênicos, porque nem o fator intrínseco secretado nem a bomba de prótons orientada para a luz estão acessíveis aos anticorpos circulantes, e a transferência passiva desses anticorpos não produz gastrite em animais experimentais. Todavia, a presença destes anticorpos é uma ferramenta útil para o diagnóstico.

Morfologia

A gastrite autoimune é caracterizada por lesão difusa à mucosa oxíntica (produtora de ácido) dentro do corpo e do fundo. A lesão ao antro ou à cárdia é tipicamente ausente ou leve. Com atrofia difusa, a mucosa oxíntica do corpo e do fundo se apresenta notavelmente reduzida, e as pregas rugosas são perdidas. Se a deficiência de vitamina B_{12} for grave, ocorre hipertrofia nuclear (mudança megaloblástica) nas células epiteliais. Neutrófilos podem estar presentes, mas o infiltrado inflamatório é tipicamente composto de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, frequentemente em associação com agregados linfoides e folículos. Os plasmócitos da lâmina própria superficial, típicos da gastrite por *H. pylori*, estão ausentes, e a reação inflamatória é geralmente profunda e centralizada nas glândulas gástricas (Fig. 17-13*A*). A perda de células parietais e principais pode ser extensa. Quando a atrofia é incompleta, ilhas residuais da mucosa oxíntica podem dar a aparência de múltiplos pequenos pólipos ou nódulos. Em outras áreas, pequenas elevações da superfície podem representar áreas de metaplasia intestinal, caracterizada pela presença de células caliciformes e células absortivas colunares (Fig. 17-13*B*). Apesar de estar presente na maioria dos pacientes, a hiperplasia de células endócrinas pode ser difícil de ser identificada em secções coradas com hematoxilina e eosina. Essa hiperplasia, que pode ser claramente demonstrada com imunocoloração para proteínas como a cromogranina A, faz um paralelo com o grau de atrofia mucosa e é uma resposta fisiológica à queda de produção de ácido. Ao longo do tempo, a hipergastrinemia pode estimular a hiperplasia das células endócrinas no fundo e no corpo. Raramente, esta pode progredir até formar tumores pequenos, multicêntricos e neuroendócrinos de baixo grau (carcinoides).

FIGURA 17-13 Gastrite autoimune. **A,** Imagem, em pequeno aumento, do corpo gástrico, mostrando infiltrado inflamatório profundo, composto principalmente por linfócitos, e atrofia glandular. **B,** Metaplasia intestinal, reconhecível pela presença de células caliciformes em meio ao epitélio foveolar gástrico.

Aspectos Clínicos

Anticorpos para células parietais e fator intrínseco estão presentes no início do curso da doença. A progressão para atrofia gástrica provavelmente ocorre ao longo de 2 a 3 décadas, e a anemia é vista somente em alguns poucos pacientes. Graças ao início lento e à progressão variável, os pacientes são geralmente diagnosticados somente após terem sido afetados por muitos anos. A idade média no diagnóstico é de 60 anos. As mulheres são levemente mais afetadas do que os homens. A anemia perniciosa e a gastrite autoimune estão geralmente associadas a outras doenças autoimunes, incluindo a tireoidite de Hashimoto, diabetes melito dependente de insulina (tipo I), doença de Addison, insuficiência ovariana primária, hipoparatireoidismo primário, doença de Graves, vitiligo, miastenia *gravis* e síndrome de Lambert-Eaton. Essas associações, juntamente com a concordância em alguns gêmeos monozigóticos e o agrupamento de doenças em famílias, dão respaldo à predisposição genética. Geralmente, cerca de 20% dos parentes de indivíduos com anemia perniciosa também têm gastrite autoimune, embora eles possam ser assintomáticos. A despeito da forte influência genética, a gastrite autoimune permanece à parte de muitas outras doenças autoimunes, visto que há poucas evidências da ligação a alelos HLA específicos.

A apresentação clínica pode estar ligada aos sintomas da anemia (Cap. 14). A deficiência de vitamina B_{12} também pode causar glossite atrófica, na qual a língua fica lisa, robusta e vermelha, megaloblastose epitelial,

diarreia por má absorção, neuropatia periférica, lesões da coluna vertebral e disfunção cerebral. Alterações neuropáticas incluem desmielinização, degeneração axonal e morte neuronal. As manifestações mais frequentes de neuropatia periférica são as parestesias e o entorpecimento. As lesões da coluna resultam da desmielinação dos tratos espinais dorsal e lateral, dando origem ao quadro clínico que é frequentemente conhecido como *degeneração combinada subaguda da medula.* Ela está associada à mistura de perda de sentido de vibração e posição, ataxia sensorial com sinal de Romberg positivo, fraqueza dos membros, espasticidade e respostas plantares extensoras. As manifestações cerebrais variam de alterações leves de personalidade e perda de memória até psicose. Contrariamente à anemia, as alterações neurológicas não são revertidas pela terapia de reposição de vitamina B_{12}.

Formas Raras de Gastrite

Gastrite Eosinofílica

Esta forma de gastrite é caracterizada por lesão tecidual associada a densos infiltrados de eosinófilos na mucosa e na muscular, geralmente nas regiões antral e pilórica. A lesão também pode se apresentar em outras áreas dentro do trato GI e está associada a eosinofilia periférica e níveis séricos de IgE elevados. Reações alérgicas são uma das causas da gastrite eosinofílica, com o leite de vaca e proteínas da soja sendo os alérgenos mais comuns em crianças. A gastrite eosinofílica também pode ocorrer em associação com diversos distúrbios, como a esclerose sistêmica e polimiosite, infecções por parasitas e até infecção por *H. pylori.*

Gastrite Linfocítica

Esta doença afeta preferencialmente mulheres e produz sintomas abdominais não específicos. Ela é idiopática, mas aproximadamente 40% dos casos são associados a doença celíaca, sugerindo uma patogenia mediada pela imunidade. A gastrite linfocítica tipicamente afeta todo o estômago e é frequentemente conhecida como *gastrite varioliforme,* com base na aparência distinta por endoscopia (criptas espessas cobertas por pequenos nódulos com ulceração aftosa central). Histologicamente, há um aumento acentuado do número de linfócitos T intraepiteliais.

Gastrite Granulomatosa

Este termo descritivo é aplicado a qualquer gastrite que contenha granulomas bem formados, ou agregados de macrófagos epitelioides. Ele abrange um grupo diverso de doenças com características clínicas e patológicas que variam amplamente. Muitos casos são idiopáticos. Em populações do Ocidente, o envolvimento gástrico devido à doença de Crohn é a causa específica mais comum de gastrite granulomatosa, seguida por sarcoidose e infecções (incluindo micobactérias, fungos, CMV e *H. pylori*). Além da presença de granulomas histologicamente evidentes, o estreitamento e a rigidez do antro gástrico podem ocorrer secundariamente às inflamações granulomatosas transmurais.

Complicações da Gastrite Crônica

Doença Ulcerosa Péptica

A doença ulcerosa péptica (DUP) refere-se à ulceração crônica da mucosa, que afeta o duodeno ou o estômago. Quase todas as úlceras pépticas estão associadas à infecção por *H. pylori*, AINEs ou ao consumo de cigarros. A forma mais comum da DUP ocorre dentro do antro gástrico ou duodeno, como resultado de uma gastrite antral induzida por *H. pylori*, a qual é associada com o aumento da secreção ácida gástrica, e com a queda da secreção de bicarbonato duodenal. Em contrapartida, a DUP dentro do fundo ou corpo gástrico geralmente vem acompanhada por menos secreção ácida, resultante da atrofia da mucosa (associada, em alguns casos, com a gastrite crônica autoimune ou induzida por *H. pylori*, conforme discutido anteriormente). Apesar de esses pacientes ainda secretrarem mais ácido do que indivíduos normais, eles são incapazes de secretar as grandes quantidades necessárias para vencer os mecanismos de defesa que “protegem” a mucosa duodenal e do antro. Dessa forma, indivíduos com atrofia da mucosa gástrica são geralmente protegidos contra úlceras antrais e duodenais. A DUP também pode ser causada pela secreção ácida da mucosa gástrica ectópica dentro do duodeno ou por um divertículo de Meckel ileal. A DUP pode ocorrer também no esôfago como resultado da DRGE ou da secreção de ácido pela mucosa gástrica ectópica esofágica

(*inlet patch*).

Epidemiologia

A incidência da DUP está caindo em países desenvolvidos, juntamente com a redução da prevalência de infecções por *H. pylori*. No entanto, um novo grupo de pacientes com DUP duodenal, acima dos 60 anos, tem emergido como resultado do aumento do uso de AINEs. Isto é particularmente verdadeiro quando baixas doses de aspirinas (para benefícios cardiovasculares) são combinadas com outros AINEs. Caso haja infecção por *H. pylori* concomitante, esse processo é facilitado. A DUP tem sido associada ao uso de cigarros e doenças cardiovasculares, provavelmente devido à diminuição do fluxo sanguíneo, da oxigenação e da cicatrização da mucosa. Outros fatores de risco da DUP estão listados na Tabela 17-3.

Tabela 17-3

Fatores de Risco para a Doença Ulcerosa Péptica

Fatores de Risco
• Infecção por *H. pylori*
• Uso de cigarros (estabelece sinergia com *H. pylori* para a DUP gástrica)
• Doença pulmonar obstrutiva crônica
• Drogas ilícitas, p. ex., cocaína, que reduz o fluxo sanguíneo da mucosa
• AINEs (potencializados por corticosteroides)
• Cirrose alcoólica (principalmente DUP duodenal)
• Estresse psicológico (pode aumentar a secreção de ácido gástrico)
• Hiperplasia de células endócrinas (pode estimular o crescimento de células parietais e a secreção de ácido gástrico)
• Síndrome de Zollinger-Ellison (DUP do estômago, duodeno e jejuno)
• Infecção viral (CMV, vírus do herpes simples)

Patogenia

A DUP resulta de desiquilíbrios entre os mecanismos de defesa da mucosa e fatores lesivos que causam a gastrite crônica (discutidos anteriormente). Logo, a DUP geralmente se desenvolve em um ambiente de gastrite crônica. As razões pelas quais algumas pessoas desenvolvem somente a gastrite crônica enquanto outras desenvolvem a DUP, são pouco entendidas. No entanto, assim como ocorre com a gastrite por *H. pylori*, é provável que fatores de hospedeiros, bem como a variação entre cepas bacterianas, estejam envolvidos.

Morfologia

Úlceras pépticas ocorrem no contexto da gastrite crônica, mas a maioria é mais comum no duodeno proximal, onde pode ocorrer a poucos centímetros da válvula pilórica e envolver a parede duodenal anterior. As úlceras pépticas gástricas são predominantemente localizadas junto à curvatura menor, próxima à interface do corpo e do antro.

As úlceras pépticas são solitárias em mais de 80% dos pacientes. As lesões de menos de 0,3 cm de diâmetro tendem a ser superficiais, enquanto aquelas acima de 0,6 cm tendem a ser mais profundas. A úlcera péptica clássica é um **defeito em saca-bocado, arredondado a oval** (Fig. 17-14*A*). A margem da mucosa pode projetar levemente a base, rticularmente no lado de cima, mas geralmente está nivelada com a mucosa circundante. Em contraste, **margens proeminentes são mais características de cânceres.** A profundidade das úlceras pode ser limitada pela espessa muscular própria gástrica ou pelo pâncreas aderente, pela gordura omental ou pelo fígado. Hemorragia e deposição de fibrina estão frequentemente presentes na serosa gástrica. A **perfuração** para a cavidade peritoneal é uma emergência cirúrgica, que pode ser identificada pela detecção de ar livre abaixo do diafragma nas radiografias verticais do abdome.

FIGURA 17-14 Perfuração gástrica aguda em paciente com ar livre sob o diafragma. **A**, Defeito na mucosa com margens limpas. **B,** A base necrótica da úlcera é composta por tecido com granulação.

A base das úlceras pépticas é lisa e limpa, como resultado da digestão péptica do exsudato. Úlceras ativas podem ser revestidas por uma fina camada de restos fibrinoides, acima do infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico. Abaixo desta, um tecido de granulação infiltrado com leucócitos mononucleares e uma cicatriz fibrosa ou colagenosa formam a base da úlcera (Fig. 17-14*B*). As paredes dos vasos, na área em cicatrização, são tipicamente espessadas e estão ocasionalmente trombosadas. O sangramento dos vasos danificados, dentro da base da úlcera, pode causar **hemorragia** com risco de morte. A cicatrização pode envolver a espessura inteira da parede e enrugar a mucosa circundante, em pregas que se irradiam externamente.

O tamanho e a localização não se diferenciam entre úlceras benignas e malignas. No entanto, a aparência macroscópica das úlceras pépticas crônicas é, na prática, diagnóstica. **A transformação maligna das úlceras pépticas ocorre raramente,** caso ocorra, e relatos da transformação provavelmente representam casos nos quais a lesão que se pensava ser uma úlcera péptica crônica era, na verdade, um carcinoma ulcerado desde o início.

Aspectos Clínicos

As úlceras pépticas podem ser lesões crônicas, recorrentes, com morbidade significativa. A maioria das úlceras pépticas chama a atenção clínica por causa da *queimação epigástrica ou dor forte*, embora uma fração significativa apresente complicações como *anemia por deficiência de ferro, hemorragia ou perfuração* (Tabela 17-4). A dor tende a ocorrer de 1 a 3 horas após as refeições durante o dia, sendo pior à noite (geralmente entre às 11 da noite até as 2 da manhã) e é aliviada por álcalis ou alimentos. Náusea, vômito, distensão, arrotos e perda de peso significativa são manifestação adicionais. Com úlceras penetrantes, a dor é ocasionalmente referida às costas, o quadrante esquerdo superior, ou ao tórax, onde pode ser interpretada erroneamente como de origem cardíaca.

Tabela 17-4

Complicações da Doença Ulcerosa Péptica
Sangramento
Ocorre em 15% a 20% dos pacientes
Complicação mais frequente
Pode ser fatal
Responsável por 25% das mortes por úlcera
Pode ser a primeira indicação de uma úlcera
Perfuração
Ocorre em até 5% dos pacientes
É responsável por dois terços das mortes por úlcera
Raramente é a primeira indicação de uma úlcera
Obstrução
Principalmente em úlceras crônicas
Secundária a edema ou cicatrização
Ocorre em aproximadamente 2% dos pacientes
Na maioria das vezes associada a úlceras do canal pilórico
Pode ocorrer com úlceras duodenais
Causa cólica abdominal incapacitante
Raramente pode causar obstrução total e vômitos intratáveis

As terapias atuais para DUP têm como objetivo a erradicação do *H. pylori* e a neutralização do ácido gástrico, primeiramente com inibidores de bombas de prótons. Também é importante a retirada de outros agentes lesivos, como os AINEs, incluindo os inibidores de COX-2 seletivos, que podem interferir na cicatrização da mucosa. Enquanto úlceras pépticas eram anteriormente notórias devido à sua recorrência, a taxa de recorrência agora está abaixo dos 20%, devido à eliminação bem-sucedida do *H. pylori.*

Diversas abordagens cirúrgicas foram utilizadas antes para tratar a DUP, incluindo a antrectomia para

remover células produtoras de gastrina e a vagotomia para evitar os efeitos estimulantes de ácido mediados pelo nervo vago. No entanto, o sucesso dos inibidores de bombas de prótons e a erradicação do *H. pylori* têm relegado a intervenção cirúrgica como tratamento de hemorragia ou úlceras pépticas perfuradas.

Conceitos-chave

Gastrite

- A **gastrite** é um processo inflamatório da mucosa. Quando não há células inflamatórias, ou estas são raras, o termo **gastropatia** pode ser aplicado.
- O espectro da **gastrite aguda** varia entre a doença assintomática até a dor epigástrica moderada, náusea e vômitos. Os fatores causais incluem qualquer agente ou doença que interfira com os mecanismos protetores da mucosa gástrica.
- A gastrite aguda grave pode resultar em uma **ulceração gástrica aguda.**
- A causa mais comum da gastrite crônica é a **infecção por *H. pylori*.** Outros agentes incluem AINEs e álcool.
- A **gastrite por *H. pylori*** tipicamente afeta o antro e está associada ao aumento da produção do ácido gástrico. No estágio mais tardio da doença, o corpo também pode ser envolvido e a atrofia glandular secundária pode resultar em uma leve redução da produção de ácido. Respostas de imunidade do hospedeiro e características bacterianas determinam se a infecção continua sendo antral ou se ela progride para a **pangastrite**.
- A **gastrite por *H. pylori* induz o tecido linfoide associado à mucosa (MALT)**, o qual pode dar origem aos linfomas de célula B (MALTomas).
- A **gastrite autoimune** é a etiologia mais frequente da gastrite crônica não infecciosa. Ela resulta na atrofia das glândulas oxínticas do corpo gástrico, o que desencadeia uma queda na produção do ácido gástrico, na hiperplasia da célula G antral, na acloridria e na deficiência de vitamina B_{12}. Anticorpos anticélulas parietais e antifator intrínseco estão tipicamente presentes.
- A **metaplasia intestinal** desenvolve-se em ambas as formas de gastrite crônica e é um fator de risco para o adenocarcinoma gástrico.
- A **doença ulcerosa péptica** geralmente ocorre após a gastrite crônica por *H. pylori* e a hipercloridria resultante. Úlceras podem desenvolver-se no estômago ou duodeno e geralmente curam-se após a supressão da produção do ácido gástrico e da erradicação do *H. pylori*.

Atrofia da Mucosa e Metaplasia Intestinal

A gastrite crônica, de longa duração, que envolve o corpo e o fundo pode, por fim, resultar na perda significativa de massa celular parietal. Essa atrofia oxíntica pode estar associada à metaplasia intestinal, reconhecida pela presença de células caliciformes, e está fortemente associada ao aumento do risco de adenocarcinoma gástrico. O risco de adenocarcinoma é maior na gastrite autoimune. Isso pode ocorrer porque a acloridria da atrofia da mucosa gástrica permite o crescimento excessivo de bactérias que produzem nitrosaminas carcinogênicas. A metaplasia intestinal também ocorre na gastrite crônica por *H. pylori* e pode regredir após a eliminação do organismo.

Displasia

A gastrite crônica expõe o epitélio às lesões por radicais livres e ao estímulo proliferativo relacionados à inflamação. Ao longo do tempo, essa combinação de estressores pode levar ao acúmulo de alterações genéticas que resultam em carcinoma. Lesões *in situ* pré-invasivas podem ser reconhecidas histologicamente como displasia. Os marcadores morfológicos da displasia são variações no tamanho, na forma e na orientação do epitélio, juntamente com a textura grosseira da cromatina, hipercromasia e hipertrofia nucleares. A distinção entre displasia e as alterações epiteliais regenerativas induzidas pela inflamação ativa pode ser um desafio para o patologista, já que a proliferação epitelial aumentada e as figuras mitóticas podem ser proeminentes em ambas. No entanto, as células epiteliais reativas amadurecem assim que atingem a superfície da mucosa, enquanto as lesões displásicas permanecem citologicamente imaturas.

Gastrite Cística

A gastrite cística é uma proliferação epitelial reativa, exuberante, associada ao aprisionamento de cistos revestidos pelo epitélio. Estes podem ser encontrados dentro da submucosa (gastrite cística poliposa) ou nas camadas mais profundas da parede gástrica (gastrite cística profunda). Por causa da associação com a gastrite crônica e a gastrectomia parcial, presume-se que a gastrite cística seja induzida por trauma, mas as razões para o desenvolvimento dos cistos epiteliais dentro das porções profundas da parede gástrica não estão claras. As mudanças epiteliais regenerativas podem ser proeminentes no epitélio aprisionado, e a gastrite cística pode, portanto, mimetizar um adenocarcinoma invasivo.

Gastropatias Hipertróficas

As gastropatias hipertróficas são doenças incomuns, caracterizadas por hipertrofia "cerebriforme" gigante das pregas rugosas em função da hiperplasia epitelial, sem inflamação. Como esperado, as gastropatias hipertróficas estão ligadas à liberação excessiva de fator de crescimento. Os dois exemplos mais bem definidos são a doença de Ménétrier e a síndrome de Zollinger-Ellison, cujas características morfológicas são comparadas com outras proliferações gástricas na Tabela 17-5.

Tabela 17-5

Gastropatias Hipertróficas e Pólipos Gástricos

Parâmetro	Doença de Ménétrier (Adulto)	Síndrome de Zollinger-Ellison	Pólipos Inflamatórios e Hiperplásicos	Gastrite Cística	Pólipos de Glândulas Fúndicas	Adenomas Gástricos
Média de idade dos pacientes (anos)	30-60	50	50-60	Variável	50	50-60
Localização	Corpo e fundo	Fundo	Antro >corpo	Corpo	Corpo e fundo	Antro >corpo
Tipo de célula predominante	Mucosa	Parietal >mucosa, endócrina	Mucosa	Mucosa, revestimento cístico	Parietal e principal	Displásica, intestinal
Infiltrado inflamatório	Limitado, linfócitos	Neutrófilos	Neutrófilos e linfócitos	Neutrófilos e linfócitos	Nenhum	Variável
Sintomas	Hipoproteinemia, perda de peso, diarreia	Úlceras pépticas	Similar à gastrite crônica	Similar à gastrite crônica	Nenhum, náusea	Similar à gastrite crônica
Fatores de risco	Nenhum	Neoplasia endócrina múltipla	Gastrite crônica, *H. pylori*	Trauma, cirurgia prévia	IBPs, PAF	Gastrite crônica, atrofia, metaplasia intestinal
Associação com adenocarcinoma	Sim	Não	Ocasional	Não	Somente a sindrômica (PAF)	Frequente

IBPs, Inibidores da bomba de prótons; PAF, polipose adenomatosa familiar.

Doença de Ménétrier

A doença de Ménétrier é um distúrbio raro, associado à secreção excessiva do fator transformante do crescimento-α (TGF-α). Ela é caracterizada por hiperplasia difusa do epitélio foveolar do corpo e fundo, e hipoproteinemia devido à enteropatia com perda proteica. Os sintomas secundários, tais como perda de peso, diarreia e edema periférico, estão comumente presentes. Os sintomas e as características patológicas da doença de Ménétrier em crianças são similares aos dos adultos, mas a doença pediátrica é geralmente autolimitada e frequentemente ocorre em seguida à infecção respiratória. O risco gástrico de adenocarcinoma é aumentado em adultos com a doença de Ménétrier.

Morfologia

A doença de Ménétrier é caracterizada por hipertrofia irregular das pregas gástricas. Algumas áreas podem parecer polipoides. As pregas alargadas estão presentes no corpo e no fundo (Fig. 17-15*A*), mas o antro geralmente é poupado. Histologicamente, o aspecto mais característico é a hiperplasia das células mucosas foveolares. As glândulas são alongadas e com uma aparência de saca-rolhas, e a dilatação cística é comum (Fig. 17-15*B*). A inflamação é, no geral, moderada, embora alguns casos mostrem uma linfocitose intraepitelial marcante. Uma atrofia glandular difusa ou focal, evidente como hipoplasia das células parietais e principais, é típica.

FIGURA 17-15 Doença de Ménétrier. **A,** Hipertrofia acentuada nas pregas gástricas. **B,** Hiperplasia foveolar com as glândulas alongadas e dilatadas focalmente. (Cortesia do Dr. M. Kay Washington, Vanderbilt University, Nashville, EUA.)

O tratamento da doença de Ménétrier é de suporte, com albumina intravenosa e suplementação nutricional

parenteral. Em casos graves, a gastrectomia pode ser necessária. Mais recentemente, os agentes que bloqueiam a ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico, mediada por TNF-α, mostraram-se promissores.

Síndrome de Zollinger-Ellison

A síndrome de Zollinger-Ellison é causada por tumores secretores de gastrina. Esses gastrinomas são mais comumente encontrados no intestino delgado ou pâncreas. Os pacientes apresentam-se frequentemente com úlceras duodenais ou diarreia crônica. No estômago, a característica mais marcante é a duplicação da espessura da mucosa oxíntica em função de um aumento de cinco vezes no número de células parietais. A gastrina também induz a hiperplasia das células mucosas do colo, a hiperprodução de mucinas e a proliferação das células endócrinas na mucosa oxíntica. Em alguns casos as células endócrinas podem formar pequenos nódulos displásicos ou, raramente, tumores carcinoides verdadeiros.

O tratamento de indivíduos com a síndrome de Zollinger-Ellison inclui o bloqueio da hipersecreção de ácido. Isto pode ser realizado em quase todos os pacientes, com inibidores de bombas de prótons. A supressão do ácido permite a cicatrização das úlceras pépticas e evita a perfuração gástrica, permitindo que o tratamento seja focalizado no gastrinoma, o qual se torna o principal determinante da sobrevida em longo prazo.

Embora eles cresçam lentamente, 60% a 90% dos gastrinomas são malignos. Os tumores são esporádicos em 75% dos pacientes. Estes tendem a ser solitários e podem ser removidos cirurgicamente. Os 25% restantes de pacientes com gastrinomas possuem a síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN I). Esses indivíduos frequentemente possuem múltiplos tumores ou doenças metastáticas e podem se beneficiar do tratamento com análogos da somatostatina. A detecção de tumores pode ser melhorada por meio do uso da cintilografia receptora de somatostatina ou ultrassonografia endoscópica.

Pólipos e Tumores Gástricos

Pólipos, nódulos ou massas que se projetam acima do nível da mucosa circundante são identificados em mais de 5% das endoscopias GI superiores. Os pólipos podem se desenvolver como resultado de hiperplasia de células epiteliais ou estromais, inflamação, ectopia ou neoplasia. Somente os tipos mais comuns de pólipos serão discutidos aqui (pólipos tipo Peutz-Jeghers e juvenis são discutidos com os pólipos intestinais). Estes são seguidos pela apresentação de tumores gástricos, incluindo adenocarcinomas, linfomas, tumores carcinoides e tumores estromais.

Pólipos Inflamatórios e Hiperplásicos

Até 75% de todos os pólipos gástricos são pólipos inflamatórios ou hiperplásicos. Como a inflamação crônica impulsiona o desenvolvimento de tais pólipos, a incidência depende parcialmente da prevalência regional da infecção por *H. pylori*. Esses pólipos são mais comuns em indivíduos entre os 50 e 60 anos de idade e geralmente desenvolvem-se em associação com a gastrite crônica, a qual inicia a lesão que resulta na hiperplasia reativa e no crescimento do pólipo. Entre os indivíduos com gastrite por *H. pylori*, os pólipos podem regredir após a erradicação bacteriana. Como o risco de displasia se correlaciona com o tamanho, os pólipos maiores do que 1,5 cm devem ser removidos e examinados histologicamente.

Morfologia

A maioria dos pólipos inflamatórios ou hiperplásicos é menor que 1 cm em diâmetro e é frequentemente múltipla, particularmente em indivíduos com gastrite atrófica. Esses pólipos são ovoides na forma e têm uma superfície lisa, embora erosões superficiais sejam comuns. Microscopicamente, os pólipos têm glândulas foveolares alongadas, irregulares e cisticamente dilatadas (Fig. 17-16*A*). A lâmina própria é tipicamente edematosa, com graus variáveis de inflamação aguda e crônica, e a ulceração superficial pode estar presente (Fig. 17-16*B*).

FIGURA 17-16 Pólipos gástricos. **A,** Pólipo hiperplástico contendo glândulas foveolares com aspecto em saca-rolhas. **B,** Pólipo hiperplástico, com ulceração (*seta*). **C,** Pólipo de glândula fúndica composto por glândulas cisticamente dilatadas, revestidas por células foveolares, parietais e principais. **D,** Adenoma gástrico reconhecido pela presença de displasia epitelial.

Pólipos de Glândula Fúndica

Os pólipos de glândula fúndica ocorrem esporadicamente e em indivíduos com polipose adenomatosa familiar (PAF). A prevalência dos pólipos de glândula fúndica tem aumentado marcantemente nos últimos anos, como resultado do aumento do uso da terapia com inibidores de bombas de prótons. Esses fármacos inibem a produção de ácido, o que resulta no aumento da secreção da gastrina e, por sua vez, no crescimento da glândula oxíntica. Os pólipos de glândula fúndica podem ser assintomáticos ou associados a náusea, vômito ou dor epigástrica.

Morfologia

Os pólipos de glândula fúndica ocorrem no corpo e fundo gástricos e são lesões bem circunscritas com uma superfície lisa. Eles podem ser solitários ou múltiplos e são compostos de glândulas cisticamente dilatadas, irregulares, delineadas por células parietais e principais achatadas. A inflamação é tipicamente ausente ou mínima (Fig. 17-16C). Displasia e até mesmo câncer ocorrem nos pólipos de glândula fúndica associada à PAF, mas pólipos de glândula fúndica esporádica não trazem nenhum risco de câncer.

Adenoma Gástrico

Os adenomas gástricos representam até 10% de todos os pólipos gástricos (Tabela 17-5). Sua frequência aumenta progressivamente com a idade, e há uma variação marcante na prevalência entre diferentes populações que se equipara à incidência de adenocarcinomas gástricos. Os pacientes geralmente estão entre 50 e 60 anos de idade e os homens são afetados três vezes mais do que as mulheres. Como os pólipos de glândulas fúndicas, a incidência de adenomas é maior em indivíduos com PAF. *Similarmente às outras formas de displasia gástrica, os adenomas quase sempre ocorrem em um ambiente de gastrite crônica com atrofia e metaplasia intestinal*. O risco de adenocarcinoma em adenomas gástricos está relacionado ao tamanho da lesão e é particularmente elevado em lesões maiores que 2 cm de diâmetro. No geral, o carcinoma pode estar presente em mais de 30% dos adenomas gástricos.

Morfologia

Os adenomas gástricos são geralmente lesões solitárias, com menos de 2 cm de diâmetro, mais comumente localizadas no antro. A maioria dos adenomas é composta pelo epitélio colunar do tipo intestinal, o qual apresenta diversos graus de displasia (Fig. 17-16*D*). A displasia pode ser classificada como sendo de baixo ou alto

grau, e ambos podem incluir o alargamento, o alongamento, a pseudoestratificação e a hipercromasia dos núcleos celulares epiteliais, além da aglomeração epitelial. A displasia de alto grau é caracterizada por atipia citológica mais grave e arquitetura irregular, incluindo brotamento glandular e estruturas de glândula-dentro-de-glândula, ou cribriformes. Da mesma forma que os adenomas intestinais, os adenomas gástricos são lesões neoplásticas pré-malignas. No entanto, o risco de transformação para um câncer invasivo é muito maior nos adenomas gástricos.

Adenocarcinoma Gástrico

O adenocarcinoma é a malignidade mais comum do estômago, compreendendo mais de 90% de todos os cânceres gástricos. Conforme será discutido com mais detalhes posteriormente, o adenocarcinoma gástrico é frequentemente separado morfologicamente em tipo intestinal, o qual tende a formar massas volumosas, e tipo difuso, que se infiltra na parede difusamente, espessando-a, e geralmente é composto por células em anel de sinete. Os primeiros sintomas de ambos os tipos de adenocarcinoma gástrico são similares aos da gastrite crônica e da doença ulcerosa péptica, incluindo dispepsia, disfagia e náusea. Como resultado, esses tumores são frequentemente descobertos em estágios avançados, quando os sintomas, tais como perda de peso, anorexia, plenitude gástrica (principalmente nos cânceres difusos), anemia e hemorragia, incitam avaliações diagnósticas adicionais.

Epidemiologia

A incidência de câncer gástrico varia marcantemente conforme a geografia. No Japão, Chile, Costa Rica e Europa Oriental, a incidência é mais de 20 vezes maior do que na América do Norte, norte da Europa, África e sudeste da Ásia. Programas de mapeamento endoscópico em massa têm sido bem-sucedidos em regiões onde a incidência é alta, tais como o Japão, onde 35% dos novos casos detectados são cânceres gástricos iniciais, limitados à mucosa e à submucosa. Infelizmente, os programas de mapeamento em massa não são financeiramente viáveis em regiões onde a incidência é baixa, e menos de 20% dos casos são detectados em um estágio inicial na América do Norte e no norte da Europa. Metástases são frequentemente detectadas no momento do diagnóstico. Os locais mais comumente envolvidos incluem o linfonodo sentinela supraclavicular (nódulo de Virchow), linfonodos periumbilicais (nódulo da Irmã Mary Joseph), linfonodo axilar esquerdo (nódulo de Irish), o ovário (tumor de Krukenberg) ou o saco de Douglas (massa de Blumer).

O câncer gástrico é mais comum em grupos socioeconômicos baixos e em indivíduos com atrofia mucosa multifocal e metaplasia intestinal. *Displasia e adenoma gástricos são lesões precursoras reconhecíveis associadas ao adenocarcinoma gástrico.* A DUP não apresenta alto risco de câncer gástrico, mas pacientes que tiveram gastrectomias parciais para DUP apresentam um risco levemente mais alto de desenvolver câncer na porção gástrica residual, possivelmente devido a hipocloridria, refluxo de bile e gastrite crônica.

Nos Estados Unidos, as taxas de câncer gástrico diminuíram em mais 85% durante o século XX. O adenocarcinoma do estômago foi a causa mais comum de morte por câncer nos Estados Unidos em 1930 e continua sendo uma causa líder de morte por câncer no mundo, mas agora é responsável por menos de 2,5% de mortes por câncer nos Estados Unidos. Quedas semelhantes têm sido relatadas em muitos outros países do Ocidente, sugerindo que fatores ambientais e de dieta contribuem para o desenvolvimento de cânceres gástricos. Consistente com essa conclusão, estudos de migrantes de regiões com alto e baixo riscos têm mostrado que as taxas de câncer gástrico em imigrantes de segunda geração são semelhantes às de seu novo país de residência.

A causa da redução geral do câncer gástrico é mais proximamente relacionada às quedas de prevalência de H. pylori. Outro contribuinte possível é o consumo decrescente de carcinógenos na dieta, tais como compostos N-nitrosos e benzo[α]pirenos, graças ao uso reduzido de sal e fumaça para a preservação de alimentos e a disponibilidade muito difundida de refrigeração de alimentos.

Embora a incidência total de adenocarcinoma gástrico esteja diminuindo, a de câncer da cárdia gástrica está aumentando. Isto está provavelmente relacionado ao esôfago de Barrett e pode refletir na incidência do aumento da DRGE crônica e obesidade. Consistentes com essa patogenia comum presumida, os adenocarcinomas esofágicos distais e adenocarcinomas da cárdia gástrica são semelhantes na morfologia, comportamento clínico e resposta terapêutica.

Patogenia

Enquanto a maioria dos cânceres gástricos não é hereditária, as mutações identificadas no câncer gástrico familiar têm fornecido informações importantes sobre os mecanismos de carcinogênese em casos esporádicos. O câncer gástrico familiar está fortemente associado a mutações de perda de função germinativa no gene supressor de tumor *CDH1*, o qual codifica a proteína de adesão celular E-caderina (discutida no Cap. 7). As mutações de perda de função em *CDH1* também estão presentes em cerca de 50% dos casos esporádicos de tumores gástricos difusos, enquanto a expressão de caderina-E é drasticamente diminuída nos demais, frequentemente pela hipermetilação e silenciamento do promotor do *CDH1. Logo, a perda da função da caderina-E é um passo-chave no desenvolvimento do câncer gástrico difuso.* As mutações do *CDH1* também são comuns nos carcinomas lobulares de mama, esporádicos e familiares, os quais, como o câncer gástrico difuso (ver adiante) tendem a se infiltrar como células isoladas, e indivíduos com mutações do *BRCA2* estão sob maior risco de desenvolver câncer gástrico difuso. A mutação do *TP53* também é encontrada na maioria dos cânceres gástricos esporádicos, tanto no tipo difuso quanto no tipo intestinal.

Em contraste com os cânceres gástricos difusos, os do tipo intestinal esporádico estão fortemente associados com mutações que resultam no aumento da via de sinalização Wnt. Estas incluem as mutações de perda de função no gene supressor de tumores na polipose adenomatosa coli (APC) e mutações de ganho de função no gene codificador da β-catenina. As mutações de perda de função ou silenciamento de diversos outros genes supressores de tumores também têm sido identificadas, incluindo as envolvidas na sinalização de TGFβ (TGFβRII), regulação da apoptose (BAX) e controle do ciclo celular (CDKN2A), todos os quais são discutidos com mais detalhes no Capítulo 7. Conforme esperado, pacientes com PAF que carregam mutações germinativas de APC possuem um risco maior de câncer gástrico do tipo intestinal. Isto é particularmente verdadeiro no Japão e outras áreas de alto risco, quando comparado com indivíduos com PAF que residem em áreas com baixa incidência de câncer gástrico. Dessa forma, tanto o plano de fundo genético do hospedeiro quanto os fatores ambientais afetam o risco. Conforme discutido no contexto da gastrite por *H. pylori*, as variantes genéticas de genes pró-inflamatórios e de resposta imune, incluindo os que codificam o IL-1β, TNF, IL-10, IL-8 e o receptor *Toll-like* 4 (TLR4), estão associadas com o risco elevado de câncer gástrico, quando acompanhadas pela infecção por *H. pylori.* Dessa forma, fica claro que a inflamação crônica promove a neoplasia gástrica. Outras associações entre a inflamação crônica e o câncer são discutidas no Capítulo 7.

Morfologia

Os adenocarcinomas gástricos são classificados de acordo com sua localização e morfologia macroscópica e histológica. A maioria deles envolve o antro gástrico; a pequena curvatura é envolvida com mais frequência do que a grande curvatura. **Tumores gástricos com uma morfologia intestinal,** os quais tendem a formar massas volumosas (Fig. 17-17*A*), são compostos por estruturas glandulares (Fig. 17-18*A*), enquanto cânceres com um **padrão de crescimento infiltrante difuso** (Fig. 17-17*B*) são mais comumente compostos por células em anel de sinete (Fig. 17-18*B*). Embora os adenocarcinomas do tipo intestinal possam penetrar a parede gástrica, eles crescem mais frequentemente formando amplas massas coesivas que constituem tanto massas exofíticas quanto um tumor ulcerado. As células neoplásicas frequentemente contêm vacúolos apicais de mucina, e a mucina abundante pode estar presente na luz das glândulas. Em contraste, o câncer gástrico difuso é geralmente composto de células não coesivas, provavelmente como resultado da perda de E-caderina. Essas células não formam glândulas, mas, em vez disso, apresentam grandes vacúolos de mucina que expandem o citoplasma e empurram o núcleo para a periferia, criando uma morfologia de célula em anel de sinete. Elas permeiam a mucosa e a parede do estômago, individualmente ou em pequenos grupos, e podem ser confundidas com células inflamatórias, tais como os macrófagos, em pequeno aumento. A liberação extracelular de mucina em qualquer tipo de câncer gástrico pode resultar na formação de grandes lagos de mucina que dissecam os planos teciduais.

FIGURA 17-17 Adenocarcinoma gástrico. **A**, Adenocarcinoma tipo intestinal consistindo em uma massa elevada com bordas amontoadas e ulceração central. Compare com a úlcera péptica da Figura 17-14*A*. **B,** Linite plástica. A parede gástrica apresenta-se acentuadamente espessada e as pregas rugais estão parcialmente perdidas.

A

B

FIGURA 17-18 Adenocarcinoma gástrico. **A,** Adenocarcinoma tipo intestinal, composto de células colunares e formadoras de glândulas, infiltrando o estroma desmoplásico. **B,** As células em anel de sinete podem ser reconhecidas por seus grandes vacúolos citoplasmáticos de mucina e pelos núcleos em formato de lua crescente, deslocados perifericamente.

Uma massa pode ser difícil de ser observada no câncer gástrico difuso, mas esses tumores infiltrativos frequentemente evocam uma reação **desmoplásica** que endurece a parede gástrica e pode fornecer uma pista diagnóstica valiosa. Quando existem grandes áreas de infiltração, um achatamento difuso das pregas e a parede espessada e rígida podem originar uma aparência de **cantil de couro** chamada de **linite plástica** (Fig. 17-17*B*).

Aspectos Clínicos

Cânceres gástricos do tipo intestinal predominam em áreas de alto risco e se desenvolvem a partir de lesões precursoras, incluindo a displasia plana e adenomas. A idade média de apresentação é 55 anos, e a razão homem:mulher é de 2:1. Em contraste, a incidência do câncer gástrico difuso é relativamente uniforme entre os países, não existem lesões precursoras identificadas e a doença ocorre em frequências similares em homens e mulheres. Notavelmente, a queda marcante na incidência de câncer gástrico se aplica somente ao tipo intestinal, o qual está mais intimamente associado à gastrite atrófica e à metaplasia intestinal. Como resultado, a incidência do câncer gástrico do tipo difuso, a qual era baixa anteriormente, agora é semelhante à do câncer gástrico do tipo intestinal.

A profundidade da invasão e a extensão das metástases nodais e a distância, no momento do diagnóstico, continuam sendo os indicadores mais poderosos do prognóstico do câncer gástrico. A invasão local no duodeno, pâncreas e retroperitônio é comum. Nesses casos, os esforços estão geralmente focalizados na quimioterapia, ou na radioterapia, e no cuidado paliativo. No entanto, quando possível, a amputação cirúrgica permanece como o tratamento preferido para o adenocarcinoma gástrico. Com a amputação cirúrgica, a taxa de sobrevida ao câncer gástrico inicial, em 5 anos, pode exceder 90%, mesmo se linfonodos metastatizados estiverem presentes. Em contrapartida, a taxa de sobrevida em 5 anos para o câncer gástrico avançado continua abaixo de 20%. Devido ao estágio avançado no qual a maioria dos cânceres gástricos é descoberto nos Estados Unidos, a taxa geral de sobrevida em 5 anos é menor do que 30%.

Linfoma

Embora os linfomas extranodais possam surgir em praticamente todos os tecidos, eles ocorrem mais comumente no trato GI, particularmente no estômago. Em pacientes que receberam células-tronco hematopoiéticas alogeneicas e transplantes de órgãos, o intestino também é o local mais frequente para linfoproliferações da célula B positiva ao vírus Epstein-Barr. Essa localização preferencial é mais provável porque os *deficits* da função da célula T, causados por agentes imunossupressores orais (p. ex., ciclosporina), são maiores nos locais do intestino onde ocorre a absorção do medicamento. Cerca de 5% de todas as malignidades gástricas são linfomas primários, sendo a maioria os linfomas indolentes de células B da zona marginal extranodal. *No intestino, esses tumores são comumente conhecidos como linfomas do tecido linfoide associado à mucosa (MALT), ou MALTomas.* Este e outros linfomas do intestino são discutidos no Capítulo 13.

Patogenia

Os linfomas de células B da zona marginal extranodal geralmente surgem em locais de inflamação crônica. Eles podem se originar no trato GI em locais de MALT preexistente, tais como as placas de Peyer do intestino delgado, mas surgem mais comumente em tecidos que são normalmente desprovidos de tecido linfoide organizado. *No estômago, o MALT é induzido, geralmente, como resultado de gastrite crônica.* A infecção por *H. pylori* é o indutor mais comum no estômago e, portanto, é encontrada em associação com a maioria dos casos de MALToma gástrico. Notavelmente, a erradicação do *H. pylori* resulta em remissões duradouras, com baixas taxas de recorrência na maioria dos pacientes com MALToma.

Três translocações estão associadas ao MALToma gástrico: a t(11;18)(q21;q21) e as menos comuns t(1;14)

(p22;q32) e t(14;18) (q32;q21). A translocação t(11;18)(q21;q21) traz junto com ela o gene inibidor de apoptose 2 (*API2*) no cromossomo 11 com o gene "mutado em linfoma MALT", ou *MLT*, no cromossomo 18. Isto cria um gene de fusão *API2-MLT* quimérico que codifica uma proteína de fusão API2-MLT. As translocações t(14;18) (q32;q21) e t(1;14)(p22;q32) causam aumento na expressão do MALT1 intacto e das proteínas BCL-10, respectivamente.

Cada uma das três translocações tem o mesmo efeito na prática: a ativação constitutiva do NF-κB, um fator de transcrição que promove o crescimento e a sobrevivência das células B. A ativação dependente de antígeno de NF-κB em células B e T normais requer tanto a BCL-10 quanto o MLT, os quais trabalham em conjunto em uma via paralela (*downstream*) dos receptores de antígenos das células B e T. Dessa forma, a inflamação induzida por *H. pylori* pode desencadear a ativação do NF-kB através da via MLT/BCL-10 nos MALTomas que não possuem tais translocações. A remoção do estímulo pode explicar o motivo de estes tumores tenderem a responder à erradicação do *H. pylori*. Em contraste, o NF-κB é constitutivamente ativo em tumores que carregam as translocações envolvendo o *MLT* ou *BCL-10*, e o tratamento contra o *H. pylori* não tem efeito. Outras características tumorais, incluindo a invasão da muscular própria ou mais além e o envolvimento do linfonodo, também correlacionam-se com a falha na erradicação do *H. pylori* para induzir a remissão.

Como ocorre com outros linfomas de baixo grau, os MALTomas podem transformar-se em tumores mais agressivos, os quais são histologicamente idênticos aos linfomas difusos de grandes células B. Isto é frequentemente associado com alterações genéticas adicionais, como a inativação dos genes supressores de tumores que codificam o p53 e p16. Presume-se que os MALTomas que tenham passado por tal transformação não respondam à erradicação do *H. pylori*.

Morfologia

Histologicamente, o MALToma gástrico toma a forma de um infiltrado linfocítico denso na lâmina própria (Fig. 17-19*A*). Caracteristicamente, os linfócitos neoplásicos se infiltram nas glândulas gástricas, focalmente, para criar **lesões linfoepiteliais diagnósticas** (Fig. 17-19*A*, inserção). Folículos de células B com aparência reativa podem estar presentes, e em cerca de 40% dos tumores a diferenciação plasmacítica é observada. Em outros locais, os linfomas GI podem se disseminar como pequenos nódulos distintos (Fig. 17-19*B*) ou infiltrar a parede difusamente (Fig. 17-19*C*).

FIGURA 17-19 Linfoma. **A,** Linfoma MALT gástrico, substituindo grande parte do epitélio gástrico. O detalhe mostra lesões linfoepiteliais, com linfócitos neoplásticos ao redor e infiltrados nas glândulas gástricas. **B,** Linfoma disseminado no intestino delgado, com diversos nódulos serosos. **C,** Linfoma B de grandes células, infiltrando-se na parede do intestino delgado e produzindo um espessamento difuso.

Como outros tumores de células B maduras, os MALTomas expressam os marcadores de células B, CD19 e CD20. Eles não expressam CD5 ou CD10, mas são positivos para CD43 em cerca de 25% dos casos, uma característica incomum que pode ser diagnosticamente útil. Em casos em que não existem lesões linfoepiteliais, a monoclonalidade pode ser demonstrada pela expressão restrita tanto das cadeias leves κ ou λ da imunoglobulina ou pela detecção molecular dos rearranjos clonais da IgH. Análises moleculares estão sendo crescentemente utilizadas para identificar tumores com translocações que predizem a resistência à terapia.

Aspectos Clínicos

Os sintomas que se apresentam mais comumente são a dispepsia e a dor epigástrica. Hematêmese, melena e sintomas constitucionais, tais como perda de peso, também podem estar presentes. Como os MALTomas gástricos e a gastrite por *H. pylori* geralmente coexistem e têm sintomas clínicos e aparências endoscópicas que se sobrepõem, algumas dificuldades diagnósticas podem surgir, particularmente em amostras de pequenas biópsias.

Tumor Carcinoide

Tumores carcinoides surgem de componentes difusos do sistema endócrino e agora são adequadamente conhecidos como *tumores neuroendócrinos bem diferenciados*. O termo carcinoide, ou "semelhante a carcinoma", foi aplicado porque esses tumores tendem a ter um curso clínico mais indolente do que os carcinomas GI. A maioria é encontrada no trato GI, e mais de 40% ocorrem no intestino delgado (Tabela 17-6). A árvore traqueobrônquica e pulmões são os outros locais mais comumente envolvidos. Os tumores carcinoides gástricos podem estar associados a hiperplasia de células endócrinas, gastrite atrófica crônica autoimune, MEN-I e síndrome de Zollinger-Ellison. Além da gastrite atrófica crônica autoimune, como já discutido, a hiperplasia das células endócrinas gástricas pode estar associada à terapia com inibidores de bombas de prótons, mas o risco de progressão para uma neoplasia neuroendócrina nessas circunstâncias é extremamente baixo.

Tabela 17-6

Características dos Tumores Carcinoides Gastrointestinais

Característica	Esôfago	Estômago	Duodeno Proximal	Jejuno e Íleo	Apêndice	Cólon e Reto
Percentual de carcinoides GI	<1%	<10%	<10%	> 40%	<25%	<25%
Idade média do paciente (em anos)	Raro	55	50	65	Todas as idades	60
Localização	Distal	Corpo e fundo	Terço proximal, periampular	Todo o segmento	Ponta	Reto> ceco
Tamanho	Dados limitados	1-2 cm, múltiplo; > 2 cm, solitário	0,5-2 cm	<3,5 cm	0,2-1 cm	> 5 cm (ceco); <1 cm (reto)
Produtos de secreção	Dados limitados	Histamina, a somatostatina, serotonina	Gastrina, somatostatina, colecistocinina	Serotonina, substância P, polipeptídio YY	Serotonina, polipeptídio YY	Serotonina, polipeptídio YY
Sintomas	Disfagia, perda de peso, refluxo	Gastrite, úlcera, incidental	Úlcera péptica, obstrução biliar, dor abdominal	Assintomático, obstrução, doença metastática	Assintomático, incidental	Dor abdominal, perda de peso, incidental
Comportamento	Dados limitados	Variável	Variável	Agressivo	Benigno	Variável
Associações a doenças	Nenhuma	Gastrite atrófica, MEN-I	Síndrome de Zollinger-Ellison, NF-1, esporádica	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma

MEN-I, Neoplasia endócrina múltipla tipo I; NF-1, neurofibromatose tipo I.

Morfologia

Macroscopicamente, os carcinoides são massas intramurais ou submucosas que criam pequenas lesões polipoides (Fig. 17-20*A*). No estômago, eles geralmente surgem dentro da mucosa oxíntica. Em todos os locais GI, a mucosa sobrejacente pode estar intacta ou ulcerada, e nos intestinos, os tumores podem invadir

profundamente para envolver o mesentério. Os carcinoides tendem a ser amarelos ou castanhos e são muito firmes, como consequência de uma reação desmoplásica intensa, o que pode causar torção e obstrução do intestino. Histologicamente, os carcinoides são compostos de ilhas, trabéculas, cordões, glândulas ou ninhos de células uniformes, com citoplasma granular rosado escasso e um núcleo pontilhado, de redondo a oval (Fig. 17-20). Na maioria dos tumores, há um pleomorfismo mínimo, mas anaplasia, atividade mitótica e necrose podem estar presentes em casos raros. Colorações imuno-histoquímicas são tipicamente positivas em marcadores de grânulos endócrinos, tais como sinaptofisina e cromogranina A.

FIGURA 17-20 Tumor carcinoide gastrointestinal (carcinoma neuroendócrino). **A,** Corte transversal, macroscópico de um nódulo tumoral submucoso. **B,** Microscopicamente, o nódulo é composto por células tumorais em meio a tecido fibroso denso. **C,** Em outras áreas, o tumor espalhou-se, extensamente, dentro dos canais linfáticos da mucosa. **D,** Imagem em grande aumento mostra a citologia simples dos tumores carcinoides. A textura de cromatina, com grânulos finos e grossos, é descrita frequentemente como sendo um padrão semelhante a "sal e pimenta". A despeito de sua aparência inócua, os carcinoides podem ser clinicamente agressivos. **E,** A microscopia eletrônica revela grânulos neurossecretores citoplasmáticos densos.

Aspectos Clínicos

O pico de incidência dos tumores carcinoides é na 6ª década, mas eles podem aparecer em qualquer idade. Os sintomas são determinados pelos hormônios produzidos. Por exemplo, *os tumores que produzem gastrina podem causar a síndrome de Zollinger-Ellison*, enquanto os tumores ileais podem causar síndrome carcinoide, a qual é caracterizada por ruborização cutânea, sudorese, broncospasmos, cólicas abdominais, diarreia e fibrose valvular cardíaca direita. A síndrome carcinoide ocorre em menos de 10% dos pacientes e é causada por substâncias vasoativas secretadas pelo tumor na circulação sistêmica. Quando os tumores são confinados ao intestino, as substâncias vasoativas liberadas são metabolizadas para formas inativas pelo fígado, um efeito de "primeira passagem" similar àquele exercido sobre os medicamentos orais. Isto pode ser ultrapassado por uma grande massa de tumor ou, mais comumente, quando tumores secretam hormônios na circulação venosa não portal. A síndrome carcinoide é, portanto, fortemente associada a doenças metastáticas no fígado, pois os produtos bioativos podem ser liberados diretamente na circulação sistêmica.

O fator prognóstico mais importante para os tumores carcinoides GI é a localização.

- *Tumores carcinoides do intestino anterior,* aqueles encontrados no estômago, duodeno próximo ao ligamento de Treitz e esôfago, raramente originam metástases e são geralmente curados pela ressecção. Isso é particularmente verdadeiro para os tumores carcinoides gástricos que surgem em associação com a gastrite atrófica, enquanto os tumores carcinoides sem fatores predisponentes geralmente são mais agressivos.
- Os *tumores carcinoides do intestino médio,* que surgem no jejuno e íleo, são frequentemente múltiplos e tendem a ser agressivos. Nesses tumores, a grande profundidade de invasão local, o tamanho aumentado e a presença de necrose e mitose estão associados a um pior prognóstico.
- Os *carcinomas do intestino inferior* que surgem no apêndice, no cólon e no reto são geralmente descobertos acidentalmente. Aqueles encontrados no apêndice ocorrem em qualquer idade e geralmente estão localizados

na extremidade. Esses tumores raramente têm mais de 2 cm de diâmetro e são quase sempre benignos. Os tumores carcinoides retais tendem a produzir hormônios polipeptídicos e, quando sintomáticos, apresentam dor abdominal e perda de peso. Como eles geralmente são descobertos quando pequenos, a metástase dos tumores carcinoide retais é rara.

Tumor Estromal Gastrointestinal

Uma ampla variedade de neoplasias mesenquimais pode surgir no estômago. Muitas são nomeadas de acordo com o tipo celular com o qual elas mais se parecem; por exemplo, os tumores de músculo liso são chamados *leiomiomas* ou *leiomiossarcomas,* os tumores da bainha do nervo são chamados de *schawnnomas,* e aqueles que se parecem com os corpos glômicos no leito ungueal e em outros locais são nomeados de *tumores glômicos.* Todos estes são raros e serão discutidos em maiores detalhes no Capítulo 26. **O *tumor estromal GI* (GIST, do inglês, *GI stromal tumor*) é o tumor mesenquimal mais comum do abdome**, com incidências anuais entre 11 e 20 a cada um milhão de pessoas. Mais da metade desses tumores ocorre no estômago. O termo estromal reflete uma confusão histórica sobre a origem deste tumor, o qual agora é reconhecido como oriundo de células intersticiais de Cajal, ou células marca-passo, na muscular própria gastrointestinal.

Epidemiologia

Clinicamente silenciosas, as proliferações microscópicas que podem representar precursores do GIST estão presentes em 10% a 30% dos estômagos removidos. Estas possuem um índice mitótico baixo e apresentam falta de pleomorfismo, além de outras características que sugerem malignidade. O risco de que essas proliferações benignas tornem-se um GIST é estimado em um a cada 2.000.

O pico etário no qual os GISTs são clinicalmente evidentes é de aproximadamente 60 anos, com menos de 10% ocorrendo em indivíduos abaixo dos 40 anos de idade. Dos incomuns GISTs em crianças, alguns estão relacionados à *tríade de Carney*, uma síndrome não hereditária, de etiologia desconhecida e observada principalmente em mulheres jovens, que inclui GISTs gástricos, paragangliomas e condroma pulmonar. Há também uma incidência aumentada de GISTs em indivíduos com neurofibromatose tipo 1.

Patogenia

Entre 75% e 80% de todos os GISTs possuem mutações oncogênicas de ganho de função no receptor tirosina-cinase KIT. Aproximadamente 8% dos GISTs possuem mutações que ativam um receptor α do fator de crescimento derivado de plaquetas da tirosina-cinase, proximamente relacionado. Por motivos desconhecidos, os GISTs portando mutações PDGFRA são mais frequentes no estômago. Mutações do gene *KIT* e *PDGFRA* são mutuamente exclusivas, refletindo suas atividades dentro da mesma via de transdução de sinal. Mutações germinativas nos mesmos genes estão presentes em raros GISTs familiares, nos quais o paciente desenvolve múltiplos GISTs e pode também apresentar hiperplasia difusa das células de Cajal. Tanto as mutações germinativas quanto as esporádicas resultam em receptores de tirosina-cinase de PDGFRA ou KIT constitutivamente ativos e produzem sinais intracelulares que promovem a proliferação e a sobrevivência das células tumorais (Cap. 7). Alguns GISTs sem mutações *KIT* ou *PDGFRA* possuem mutações em outros genes que funcionam nestas vias (*NF1*, *BRAF*, *HRAS* ou *NRAS*). No entanto, mais comuns são as mutações que ocorrem em genes que codificam os componentes do complexo da succinato-desidrogenase mitocondrial (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*). Essas mutações, as quais causam perda da função SDH, são comumente herdadas na germinação e conferem um aumento no risco de TEGI e paraganglioma (*síndrome de Carney-Stratakis* — não confundir com a tríade de Carney), com a segunda cópia do gene afetado tendo sofrido mutação ou sendo perdida no tumor. Os mecanismos através dos quais as mutações de SDH resultam no GIST não são claros; uma hipótese é a de que o acúmulo de succinato leva à desregulação do fator induzível por hipoxia 1α (HIF-1α), o qual resulta no aumento da transcrição dos genes do fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*) e no fator de crescimento semelhante à insulina-1 (*IGF1R*).

A mutação do KIT ou PDGFRA é um evento precoce nos GISTs esporádicos e é detectável em lesões com até 3 mm. Portanto, as mutações do *KIT* ou *PDGFRA*, sozinhas, são insuficientes para a gênese do tumor. Alterações associadas com a progressão para o GIST observável não são bem definidas, mas a perda ou supressão parcial dos cromossomos 14 e 22 é comum e as perdas e ganhos em outros cromossomos também ocorrem. Em

particular, a supressão de 9p resulta na perda do regulador do ciclo celular *CDKN2A*, um supressor de tumor envolvido em muitos cânceres. Além de estar potencialmente ligado à progressão, o aumento do número de alterações cromossômicas correlaciona-se com um prognóstico negativo.

Morfologia

Os GISTs gástricos primários podem ser bem grandes, com até 30 cm de diâmetro. Eles geralmente formam uma massa carnosa, bem circunscrita e solitária (Fig. 17-21*A*), coberta por uma mucosa intacta ou ulcerada (Fig. 17-21*B*), mas também podem se projetar para fora, em direção à serosa. O corte da superfície exibe um aspecto em espiral. As metástases podem tomar forma de múltiplos nódulos serosos por toda a cavidade peritoneal ou como um ou mais nódulos no fígado; a disseminação para fora do abdome é incomum, mas pode ocorrer. Os GISTs compostos de células delgadas e alongadas são classificados como tipo **celular fusiforme** (Fig. 17-21*C*), enquanto os tumores dominados por células aparentemente epiteliais são chamados de **tipo epitelioide**. Misturas dos dois padrões também ocorrem. O marcador de diagnósticos mais útil é o KIT, o qual é detectável em células de Cajal e em 95% dos GISTs gástricos, através das colorações imuno-histoquímicas.

FIGURA 17-21 Tumor estromal gastrointestinal. **A,** Em um corte transversal, a textura em espiral é evidente dentro do tumor esbranquiçado e carnoso. **B,** A massa é coberta pela mucosa intacta. **C,** Histologicamente, o tumor é composto primariamente por feixes, ou fascículos, de células tumorais fusiformes. (Cortesia do Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, EUA.)

Aspectos Clínicos

Os sintomas dos GISTs na apresentação podem estar relacionados aos efeitos de massa. A ulceração mucosa pode causar perda sanguínea, e aproximadamente metade dos indivíduos com GISTs apresentam anemia ou sintomas relacionados. Os GISTs também podem ser descobertos como achados incidentais durante exames radiológicos, endoscopia ou cirurgia abdominal, realizados por outras razões. Uma ressecção cirúrgica completa é o

tratamento primário para os GISTs gástricos localizados. O prognóstico se correlaciona com o tamanho tumoral, o índice mitótico e a localização, com GISTs gástricos sendo menos agressivos do que aqueles que surgem no intestino médio. A recorrência ou metástase é rara para GISTs gástricos menores de 5 cm, mas é comum para tumores mitoticamente ativos, com mais de 10 cm. Muitos deles caem em uma categoria intermediária, na qual o potencial maligno da lesão não pode ser previsto com certeza tendo como base apenas a histologia.

O fenótipo molecular é uma consideração importante no tratamento de pacientes com GISTs não ressecáveis, recorrentes ou metastáticos. Os que possuem mutações em *KIT* ou *PDGFRA* frequentemente respondem ao imatinib, um inibidor de tirosina-cinase. Em contrapartida, tumores sem essas mutações são geralmente resistentes. Além disso, mutações em *KIT* ou *PDGFRA* específicas estão associadas a diferentes sensibilidades a medicamentos. Em pacientes em tratamento, o desenvolvimento da resistência ao imatinib é comum. Isto ocorre devido a mutações secundárias de *KIT* ou *PDGFRA*. Tumores com mutações secundárias podem responder a outros inibidores de tirosina-cinase, bem como a terapias experimentais com o alvo em outras vias.

Conceitos-chave

Proliferações Neoplásicas e não Neoplásicas do Estômago

- A **doença de Ménétrier** é um raro distúrbio causado pelo excesso de secreção do fator transformante do crescimento-α (TGF-α) e caracterizado pela hiperplasia foveolar difusa e enteropatia com perda proteica.
- A **síndrome de Zollinger-Ellison** é causada por tumores secretores de gastrina que causam hiperplasia celular parietal e hipersecreção de ácido; entre 60% e 90% dos gastrinomas são malignos.
- A maioria dos pólipos gástricos são **pólipos inflamatórios ou hiperplásicos, lesões reativas** que são associadas à gastrite crônica.
- Os **pólipos de glândula fúndica** ocorrem de forma esporádica, frequentemente como uma consequência da terapia com inibidores de bombas de prótons e na polipose adenomatosa familiar (PAF).
- **Adenomas gástricos** desenvolvem-se em um contexto clínico de gastrite crônica e são particularmente associados à metaplasia intestinal e à atrofia mucosa (glandular). O adenocarcinoma é frequente em adenomas gástricos, os quais, dessa forma, precisam de terapias mais agressivas do que os adenomas do cólon.
- A incidência do adenocarcinoma gástrico varia conforme a geografia. Os tumores individuais são classificados de acordo com sua localização, macroscopia e morfologia histológica. Tumores gástricos com uma **histologia intestinal tendem a formar tumores volumosos** e podem ser ulcerados, enquanto aqueles compostos por **células em anel de sinete tipicamente exibem um padrão de crescimento infiltrativo difuso,** que pode engrossar a parede gástrica, sem formar uma massa nítida. Adenocarciomas gástricos estão ligados à gastrite crônica induzida por *H. pylori*.
- **Linfomas gástricos primários** são mais comumente derivados do tecido linfoide associado à mucosa (MALT), cujo desenvolvimento é induzido pela gastrite crônica, a qual é mais comumente relacionada ao *H. pylori*.
- **Tumores carcinoides** (tumores neuroendócrinos bem diferenciados) surgem de componentes difusos do sistema endócrino e são mais comuns no trato GI, especialmente no intestino delgado. O prognóstico tem como base o local. Tumores do intestino delgado tendem a ser mais agressivos, enquanto os do apêndice são tipicamente benignos.
- O **tumor estromal gastrointestinal (GIST)** é o tumor mesenquimal mais comum do abdome, ocorrendo com mais frequência no estômago, e está relacionado às células marca-passo benignas, ou células intersticiais de Cajal. Tumores geralmente possuem mutações ativadoras nas tirosina-cinases de KIT ou PDGFRA e respondem aos inibidores específicos da cinase.

Intestino Delgado e Cólon

O intestino delgado e o cólon são responsáveis pela maior parte do trato GI e são locais nos quais aloja-se uma ampla variedade de doenças. Algumas destas se relacionam ao transporte de nutrientes e água. A perturbação desses processos pode causar má absorção e diarreia. Os intestinos também são o principal local onde o sistema imunológico se encontra com um grupo diverso de antígenos presentes nos alimentos e nos micróbios intestinais. Realmente, as bactérias intestinais são mais numerosas do que as células eucarióticas em nossos corpos em cerca de 10 vezes. Logo, não é surpreendente que o intestino delgado e o cólon sejam frequentemente afetados em distúrbios infecciosos e inflamatórios. Finalmente, o cólon é o local mais comum de neoplasia GI nas populações ocidentais.

Obstrução Intestinal

A obstrução intestinal do trato GI pode ocorrer em qualquer nível, mas o intestino delgado está mais frequentemente envolvido por causa de sua luz relativamente estreita. Coletivamente, *hérnias, aderências intestinais, intussuscepção e vólvulos* representam 80% das obstruções mecânicas (Fig. 17-22), enquanto tumores, infarto e outras causas de estreitamentos, como a doença de Crohn, representam mais 10% a 15%. **As manifestações clínicas da obstrução intestinal incluem dor e distensão abdominais, vômito e constipação**. A intervenção cirúrgia geralmente é necessária em casos nos quais a obstrução possui uma base mecânica ou está associada ao infarto do intestino.

FIGURA 17-22 Obstrução intestinal. As quatro principais causas de obstrução intestinal são (1) a herniação de um segmento nas regiões umbilical ou inguinal, (2) a aderência entre as alças do intestino, (3) vólvulo e (4) intussuscepção.

Hérnias

Qualquer fraqueza ou defeito na parede abdominal pode permitir a protrusão de uma bolsa de peritônio revestida por serosa chamada de saco herniário. Hérnias adquiridas tipicamente ocorrem anteriormente, através dos canais inguinal e femoral, umbigo ou em locais onde há cicatrizes cirúrgicas, e são comuns, ocorrendo em até 5% da população. *Elas são a causa mais frequente de obstrução intestinal em todo o mundo*, e são a terceira maior causa de obstrução nos Estados Unidos. A obstrução geralmente ocorre devido à protrusão visceral (herniação externa) e está mais frequentemente associada a hérnias inguinais, as quais tendem a apresentar orifícios estreitos e sacos largos. As alças do intestino delgado estão tipicamente envolvidas, mas o omento ou o intestino grosso também se projetam, e qualquer um desses pode ficar aprisionado. A pressão no colo da bolsa pode prejudicar a drenagem venosa da víscera aprisionada. A estase e edema resultantes aumentam o volume da alça herniada, levando a um aprisionamento permanente (encarceramento) e, ao longo do tempo, comprometimento arterial e venoso (estrangulamento) e infarto (Fig. 17-23*A*).

FIGURA 17-23 Obstrução intestinal. **A,** Parte do intestino encarcerada dentro de uma hérnia inguinal. Note a serosa escurecida e a hemorragia que indicam lesões isquêmicas. **B,** Intussuscepção causada por um tumor. A camada mais externa do intestino com serosa externa foi removida, expondo a mucosa da segunda camada. A serosa da segunda camada está aposta à serosa do intestino invaginado. Uma massa tumoral (à direita, indicada pela palavra tumor) está presente na margem da intussuscepção. Compare com a Figura 17-22. (**B**, Cortesia do Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, EUA.)

Aderências

Os procedimentos cirúrgicos, infecções ou outras causas de inflamação peritoneal, tais como a endometriose, podem resultar no desenvolvimento de aderências entre os segmentos do intestino, a parede abdominal ou locais de cirurgia. Essas pontes fibrosas podem criar alças fechadas através das quais outras vísceras podem deslizar e

ficar aprisionadas, resultando em herniação interna. As sequelas, incluindo obstrução e estrangulamento, são bem parecidas com as de hérnias externas; *aderências são a causa mais comum de obstrução intestinal nos Estados Unidos*. Aderências fibrosas são mais comumente adquiridas, mas podem ser congênitas em raros casos. Portanto, a herniação interna deve ser considerada mesmo na ausência de um histórico de peritonite ou cirurgia.

Vólvulo

A torção de uma alça intestinal sobre seu ponto mesentérico de conexão é chamada de vólvulo; ela resulta tanto no comprometimento luminal quanto vascular. Logo, o vólvulo apresenta-se com características de obstrução e infarto. Ele ocorre mais frequentemente em grandes alças redundantes do cólon sigmoide, seguido em frequência pelo ceco, intestino delgado, estômago e, raramente, cólon transverso. Pelo fato de ser raro, o vólvulo pode ser esquecido clinicamente.

Intussuscepção

A intussuscepção ocorre quando o segmento do intestino, comprimido por uma onda de peristaltismo, se encaixa no segmento distal mais próximo. Uma vez aprisionado, o segmento invaginado é empurrado pelo peristaltismo e puxa o mesentério junto com ele. A intussuscepção não tratada pode progredir para obstrução intestinal, compressão de vasos mesentéricos e infarto.

A intussuscepção é a causa mais comum de obstrução intestinal em crianças abaixo dos 2 anos de idade. Nesses casos idiopáticos geralmente não há defeito anatômico subjacente e o paciente geralmente é saudável. Outras causas têm sido associadas com a infecção viral e vacinas contra o rotavírus, talvez devido à hiperplasia reativa das placas de Peyer e outros tecidos linfoides associados à mucosa, os quais podem agir como ponto principal para a intussuscepção. A intussuscepção é rara em crianças mais velhas e em adultos, e geralmente é causada por uma massa intraluminal ou tumor, que serve como ponto inicial da tração (Fig 17-23*B*). Os enemas de contraste podem ser utilizados, tanto diagnóstica quanto terapeuticamente, para a intussuscepção idiopática em bebês e crianças, nos quais os enemas de ar também pode reduzi-la eficazmente. No entanto, a intervenção cirúrgica é necessária quando uma massa está presente, como geralmente é o caso em crianças mais velhas e adultos.

Doença Intestinal Isquêmica

A maior parte do trato GI é suprida pelas artérias celíaca, mesentérica superior e mesentérica inferior. Ao se aproximarem da parede intestinal, as artérias mesentéricas, superior e inferior, se ramificam formando as arcadas mesentéricas. As interconexões entre as arcadas, bem como os fornecimentos colaterais das circulações celíacas proximais, pudenda distal e ilíacas tornam possível para o intestino delgado e cólon a tolerância à perda lenta e progressiva do fornecimento sanguíneo de uma artéria.

Em contrapartida à hipoperfusão progressiva e crônica, o comprometimento agudo de qualquer vaso maior pode resultar no infarto em diversos metros do intestino. Os danos podem incluir desde infarto da mucosa, estendendo-se até a muscular da mucosa; ao infarto mural da mucosa e da submucosa; ao infarto transmural envolvendo todas as três camadas da parede. Enquanto os infartos da mucosa ou murais podem ocorrer após a hipoperfusão aguda ou crônica, o infarto transmural é tipicamente causado por obstrução vascular aguda. As causas importantes de obstrução arterial aguda incluem aterosclerose grave (que é geralmente proeminente na origem das vasos mesentéricos), aneurisma aórtico, estado hipercoagulável, uso de contraceptivo oral e embolização de vegetações cardíacas ou ateromas aórticos. A hipoperfusão intestinal pode estar associada a falência cardíaca, choque, desidratação ou uso de fármacos vasoconstritores. As vasculites sistêmicas, tais como a poliarterite nodosa, a púrpura de Henoch-Schönlein, ou a granulomatose com poliangeítes (granulomatose de Wegener), também podem danificar as artérias intestinais. As tromboses venosas mesentéricas, as quais também podem levar à doença isquêmica, são incomuns, mas podem resultar de estados hipercoaguláveis hereditários ou adquiridos, neoplasias invasivas, cirrose, trauma ou massas abdominais que comprimem a drenagem portal.

Patogenia

As respostas intestinais à isquemia ocorrem em duas fases. A *lesão hipóxica* inicial ocorre no início do comprometimento vascular. Embora algumas lesões ocorram durante essa fase, as células epiteliais que revestem

o intestino são relativamente resistentes à hipoxia transitória. A segunda fase, a *lesão de reperfusão*, é iniciada pela restauração do suprimento de sangue e é neste momento que a lesão ocorre. Em casos graves, isso pode disparar falência múltipla dos órgãos. Enquanto os mecanismos subjacentes da lesão de reperfusão não são totalmente compreendidos, eles incluem a passagem de produtos bacterianos da luz intestinal, como o lipopolissacarídeo, na circulação sistêmica, a produção de radicais livres, a infiltração de neutrófilos e a liberação de mediadores inflamatórios adicionais (Cap. 2).

A gravidade do comprometimento vascular, a fração de tempo durante a qual ele se desenvolve, e os vasos afetados são as maiores variáveis na doença intestinal isquêmica. Dois aspectos da anatomia vascular intestinal também contribuem para a distribuição do dano isquêmico e são dignos de nota:

- Os segmentos intestinais no final de seus respectivos suprimentos arteriais são particularmente suscetíveis à isquemia. Estas *zonas vertentes* incluem a flexura esplênica, onde as circulações arteriais mesentéricas superior e inferior terminam, e, em menor grau, o cólon sigmoide e o reto, onde as circulações arteriais mesentérica inferior, pudenda e ilíaca terminam. A hipotensão ou hipoxemia generalizada pode, portanto, causar lesão localizada, e a doença isquêmica deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial da colite focal da flexura esplênica ou cólon retossigmoide.
- Os capilares intestinais correm ao longo das glândulas, desde a cripta até a superfície, antes de fazerem meia-volta e retornarem para esvaziarem-se nas vênulas pós-capilares. Esse arranjo faz com que a superfície do epitélio seja particularmente vulnerável à lesão isquêmica, em relação às criptas. A organização do fornecimento de sangue nesses padrões possui vantagens, já que ela protege as células-tronco epiteliais, as quais estão localizadas dentro das criptas e são necessárias para a recuperação da lesão epitelial. Logo, o padrão da atrofia da superfície epitelial, ou mesmo a necrose e a descamação, com criptas normais ou hiperproliferativas, é a assinatura morfológica da doença intestinal isquêmica.

Morfologia

Apesar de o cólon ser o local mais comum para a isquemia gastrointestinal, os infartos da mucosa ou murais podem envolver qualquer nível do intestino, desde o estômago até o ânus. As lesões podem ser contínuas, porém são mais frequentemente segmentadas e em placas (Fig. 17-24*A*). A mucosa é hemorrágica e pode estar ulcerada (Fig. 17-24*B*). A parede intestinal também é espessada pelo edema, que pode envolver a mucosa ou se estender até a submucosa e a muscular própria.

FIGURA 17-24 Doença isquêmica intestinal. **A**, Ressecção jejunal com a serosa escurecida de uma isquemia aguda (trombose mesentérica). **B,** A mucosa é impregnada por sangue após uma hemorragia. **C,** Epitélio viloso adelgaçado, característico, nesse caso de trombose mesentérica aguda. **D,** Isquemia colônica crônica com epitélio superficial atrofiado e lâmina própria fibrótica.

Porções substanciais do intestino estão geralmente envolvidas no **infarto transmural,** em função de obstrução arterial aguda. A demarcação entre o intestino normal isquêmico é nitidamente definida, e, no início, o intestino infartado está intensamente congesto e escurecido, até roxo-avermelhado. Posteriormente, o muco tingido de sangue ou o próprio sangue se acumulam na luz e a parede se torna edematosa, espessada e elástica.

Há necrose coagulativa da muscular própria dentro de 1 a 4 dias e uma perfuração pode ocorrer. A serosite, com exsudatos purulentos e deposição de fibrina, pode ser proeminente.

Na trombose venosa mesentérica, o sangue arterial continua a fluir por um tempo, levando a uma transição menos abrupta de intestino afetado para o normal. No entanto, a propagação do trombo pode levar ao envolvimento secundário do leito esplâncnico. O último resultado é similar àquele produzido pela obstrução arterial aguda, porque a drenagem venosa prejudicada acaba evitando que o sangue arterial oxigenado entre nos capilares.

O exame microscópico do intestino isquêmico demonstra a atrofia característica ou a descamação da superfície epitelial (Fig. 17-24*C*). Em contraste, as criptas podem ser hiperproliferativas. Os infiltrados inflamatórios estão inicialmente ausentes na isquemia aguda, mas os neutrófilos são recrutados dentro de algumas horas de reperfusão. A isquemia crônica é acompanhada por cicatrização fibrosa da lâmina própria (Fig. 17-24*D*) e, raramente, pela formação de estreitamento. Na isquemia aguda e crônica, superinfecção bacteriana e liberação de enterotoxinas podem induzir a **formação de pseudomembranas** que se assemelham à colite pseudomembranosa associada ao *Clostridium difficile* (ver adiante).

Aspectos Clínicos

A doença isquêmica do cólon é mais comum em pacientes acima dos 70 anos de idade, e ocorre com uma frequência levemente maior em mulheres. Apesar de estar frequentemente associada a uma doença vascular ou cardíaca coexistente, a isquemia também pode ser precipitada por vasoconstritores terapêuticos, algumas drogas ilícitas, como a cocaína, lesões endoteliais e oclusão dos pequenos vasos após infecção por citomegalovírus ou por *Escherichia coli* O157:H7, hérnia estrangulada ou comprometimento vascular devido à cirurgia anterior.

A isquemia colônica aguda tipicamente apresenta-se com um surgimento repentino de câimbra, dor abdominal no lado inferior esquerdo, vontade de defecar e eliminação de sangue ou diarreia com sangue. A perda de sangue geralmente não é suficiente para exigir uma transfusão, mas pacientes podem progredir para choque e colapso vascular em poucas horas, nos casos mais graves. Intervenções cirúrgicas, as quais são necessárias em aproximadamente 10% dos casos, devem ser consideradas caso sons peristálticos estejam diminuindo ou tenham desaparecido, ou seja, caso o íleo esteja paralítico ou existam outras características de infarto, como defesa e sensibilidade à descompressão. Como esses sinais físicos se sobrepõem aos de outras emergências abominais, inclusive da apendicite aguda, úlcera perfurada e colecistite aguda, o diagnóstico de necrose intestinal pode ser atrasado ou passar despercebido, tendo consequências desastrosas.

Com a condução apropriada, a mortalidade nos primeiros 30 dias é de aproximadamente 10%. Ela dobra em pacientes com doença colônica no lado direito, que possui um curso mais grave, no geral. Isto ocorre porque o lado direito do cólon é suprido pela artéria mesentérica superior, a qual também supre grande parte do intestino delgado. Dessa forma, a isquemia colônica do lado direito pode ser a apresentação final de uma doença mais grave, incluindo uma causada pela oclusão aguda da artéria mesentérica superior (Fig. 17-24). Outros indicadores de prognósticos negativos incluem a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) coexistente e a persistência de sintomas por mais de 2 semanas. Felizmente, a maioria dos pacientes se recupera totalmente e a isquemia colônica não é recorrente na maior parte dos casos. A seguir estão listadas algumas formas adicionais de isquemia do intestino, seus antecedentes e seus resultados.

- Os *infartos da mucosa e murais*, por si sós, podem não ser fatais. No entanto, estes frequentemente progridem para infartos mais extensos se o suprimento vascular não for restaurado pela correção da lesão ou, na doença crônica, pelo desenvolvimento de suprimento colateral adequado. O diagnóstico de colite e enterite isquêmica não oclusiva pode ser particularmente difícil, pois pode haver uma série confusa de sintomas abdominais não específicos, que incluem diarreia sanguinolenta intermitente e obstrução intestinal.
- A *isquemia crônica* pode estar mascarada como doença intestinal inflamatória, com episódios de diarreia hemorrágica intercalados com períodos saudáveis.
- A *infecção por CMV* causa doença GI isquêmica em função do tropismo viral para as células endoteliais. A infecção por CMV, a qual pode ser uma complicação da terapia imunossupressiva, é discutida mais profundamente no Capítulo 8.
- A *enterocolite por radiação* ocorre quando o trato GI é irradiado. Além do dano ao epitélio, lesões vasculares induzidas por radiação podem ser significativas e produzir mudanças que são similares à doença isquêmica.

Além do histórico clínico, a presença de “fibroblastos de radiação” altamente atípicos no estroma pode fornecer uma pista importante para a etiologia. A enterite aguda da radiação se manifesta com anorexia, cólicas abdominais e diarreia por má absorção, enquanto a colite ou enterite crônica por radiação são mais frequentemente indolentes e podem apresentar-se como uma enterocolite inflamatória.

- A *enterocolite necrosante* (ECN) é um distúrbio agudo dos intestinos delgado e grosso que pode resultar em necrose transmural. Ela é a emergência GI adquirida mais comum dos recém-nascidos, particularmente aqueles que nasceram prematuros ou abaixo do peso, e frequentemente apresenta-se no início da alimentação oral. A ECN é discutida com mais detalhes no Capítulo 10, mas é citada aqui porque considera-se que a lesão isquêmica contribua para a patogenia.

Angiodisplasia

A angiodisplasia, uma lesão caracterizada pelos vasos sanguíneos da mucosa e submucosa malformados, ocorre mais comumente no ceco ou no cólon direito, e geralmente apresenta-se após a 6ª década de vida. Embora a prevalência da angiodisplasia seja inferior a 1% na população adulta, ela é responsável por 20% dos principais episódios de sangramento intestinal inferior; a hemorragia intestinal pode ser crônica e intermitente ou aguda e maciça.

A patogenia da angiodisplasia permanece indefinida, mas tem sido atribuída a fatores mecânicos e congênitos. A distensão e contração normais podem obstruir intermitentemente as veias submucosas que penetram através da muscular própria e podem levar a dilatação e tortuosidade focais dos vasos da submucosa e da mucosa sobrejacentes. Como o ceco tem o maior diâmetro de todos os segmentos do cólon, ele desenvolve a maior tensão na parede. Isso pode explicar a distribuição preferencial das lesões angiodisplásicas no ceco e no cólon direito. Finalmente, alguns dados ligam a angiodisplasia com o divertículo de Meckel, sugerindo a possibilidade de um componente do desenvolvimento.

Morfologicamente, as lesões angiodisplásicas são caracterizadas por ninhos ectásicos de veias tortuosas, vênulas e capilares. Os canais vasculares podem estar separados da luz intestinal somente pela parede vascular e uma camada de células epiteliais reduzidas; a lesão limitada pode, portanto, resultar em sangramento significativo.

Má Absorção e Diarreia

A má absorção, que se apresenta mais comumente como diarreia crônica, é caracterizada pela absorção defeituosa de gorduras, vitaminas lipo e hidrossolúveis, proteínas, carboidratos, eletrólitos e minerais e água. A má absorção crônica pode ser acompanhada por perda de peso, anorexia, distensão abdominal, borborigmos e fraqueza muscular. Um marco da má absorção é a *esteatorreia*, caracterizada pela gordura excessiva nas fezes e por evacuação volumosa, espumante, gordurosa e de cor amarela ou de barro. Os distúrbios crônicos de má absorção, mais comumente encontrados nos Estados Unidos, são a insuficiência pancreática, a doença celíaca e a doença de Crohn (Tabela 17-7). A doença intestinal do enxerto-*versus*-hospedeiro é uma causa importante de má absorção e diarreia após o transplante alogenético de células-tronco hematopoiéticas.

Tabela 17-7

Alterações nas Doenças Diarreicas e de Má Absorção

Doença	Digestão Intraluminal	Digestão Terminal	Transporte Transepitelial	Transporte Linfático
Doença celíaca		+	+	
Enteropatia ambiental		+	+	
Pancreatite crônica	+			
Fibrose cística	+			
Má absorção primária de ácido biliar	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatia autoimune		+	+	
Deficiência de dissacaridase		+		
Doença de Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenterite viral		+	+	
Gastroenterite bacteriana		+	+	
Gastroenterite parasitária		+	+	
Doença inflamatória intestinal	+	+	+	

+ indica que o processo é anormal na doença relacionada. Os outros processos não são afetados.

A má absorção resulta do distúrbio em pelo menos uma das quatro fases da absorção de nutrientes:

- A *digestão intraluminal*, na qual proteínas, carboidratos e gorduras são quebrados em formas adequadas para a absorção.
- A *digestão terminal*, a qual envolve a hidrólise dos carboidratos e peptídios através das dissacaridases e peptidases da mucosa da borda em escova do intestino delgado.
- O *transporte transepitelial*, no qual nutrientes, fluido e eletrólitos são transportados e processados dentro do epitélio do intestino delgado; e
- O *transporte linfático dos lipídios absorvidos*.

Em muitos distúrbios de má absorção, um defeito em algum desses processos predomina, porém mais de um geralmente contribui. Como resultado, as síndromes da má absorção se assemelham mais umas com as outras do que apresentam diferenças entre si. Os sintomas gerais incluem diarreia (da má absorção de nutrientes e da secreção intestinal excessiva), flatos, dor abdominal e perda de peso. A absorção inadequada de vitaminas e de minerais pode resultar em anemia e mucosite em razão da deficiência de piridoxina, folato ou vitamina B_{12}; sangramento decorrente da deficiência de vitamina K; osteopenia e tetania decorrentes da deficiência de cálcio, magnésio ou vitamina D; ou neuropatia periférica devida às deficiências de vitamina A ou B_{12}. Uma variedade de distúrbios endócrinos e de pele também pode ocorrer.

A diarreia é definida como um aumento na massa, na frequência, ou na fluidez das fezes, tipicamente mais de 200 g por dia. Em casos graves, o volume de fezes pode exceder 14 L por dia e, sem a reposição de fluidos, resultar em morte. A diarreia dolorosa, sanguinolenta e de pequeno volume é conhecida como *disenteria*. A diarreia pode ser classificada em quatro categorias principais:

- A *diarreia secretória* é caracterizada por fezes isotônicas e permanece durante o jejum.
- A *diarreia osmótica*, tal como aquela que ocorre com a deficiência de lactase, é decorrente das forças osmóticas excessivas exercidas pelos solutos luminais não absorvidos. O fluido da diarreia está 50 mOsm mais concentrado do que o plasma e diminui com o jejum.
- A *diarreia de má absorção* ocorre como consequência de falha generalizada na absorção de nutrientes, está associada à esteatorreia e é aliviada pelo jejum.
- A *diarreia exsudativa* devido à doença inflamatória é caracterizada por fezes purulentas e sanguinolentas que continuam durante o jejum.

Fibrose Cística

A fibrose cística afeta muitos sistemas orgânicos, principalmente os pulmões, e é discutida com mais detalhes no Capítulo 10. Somente a má absorção associada à fibrose cística é considerada aqui. Em razão da ausência do regulador da condução transmembrana da fibrose cística (CFTR) epitelial, os indivíduos com fibrose cística têm defeitos na secreção de íons cloreto, e, em certos tecidos, na de bicarbonato. Isso interfere na secreção de bicarbonato, sódio e água, resultando, por fim, em hidratação luminal defeituosa. A hidratação reduzida pode ocasionalmente resultar na obstrução intestinal, mas é comum que resulte na formação de concreções intraductais pancreáticas. Estas últimas podem começar no útero, levando à obstrução do ducto, autodigestão crônica do pâncreas de baixo grau e, futuramente, insuficiência pancreática exócrina em mais de 80% dos pacientes. O resultado é a falência da fase intraluminal da absorção de nutrientes, que pode ser efetivamente tratada na maioria dos pacientes com suplementação enzimática oral.

Doença Celíaca

A doença celíaca também é conhecida coma espru celíaco ou enteropatia sensível ao glúten. Esta é uma enteropatia mediada pelo sistema imunológico, disparada pela ingestão de alimentos que contêm glúten, tais como trigo, centeio ou cevada, por indivíduos geneticamente predispostos. A doença celíaca possui uma incidência global de 0,6% a 1%, mas sua prevalência varia grandemente de acordo com o país e a região. Algumas das diferenças correlacionam-se com a variação no consumo de trigo, mas os motivos para outras disparidades não estão definidos. Apesar de ter sido rara, a incidência da doença celíaca nos países em desenvolvimento está crescendo, possivelmente como resultado da adoção de dietas do Ocidente.

Patogenia

A doença celíaca é desencadeada pela ingestão de glúten, a maior proteína de armazenamento do trigo e grãos similares. A fração solúvel em álcool do glúten, a *gliadina*, contém a maioria dos componentes que produzem a doença. O glúten é digerido pelas enzimas luminais e da borda em escova em aminoácidos e peptídios, incluindo um peptídio α-gliadina de 33 aminoácidos, que é resistente à degradação pelas proteases gástricas, pancreáticas e do intestino delgado (Fig. 17-25). Alguns peptídios da gliadina podem induzir células epiteliais a expressar IL-15, a qual, por sua vez, ativa e prolifera os linfócitos intraepiteliais CD8 + . Esses linfócitos expressam NKG2D, um marcador de células *natural killer* e receptor para MIC-A. Os enterócitos induzidos para expressar MIC-A na superfície, em resposta ao estresse, são atacados pelos linfócitos intraepiteliais expressando NKG2D. Os danos epiteliais resultantes podem aumentar a passagem de outros peptídios da gliadina para a lâmina própria, onde são desamidados pela transglutaminase tecidual. Esses peptídios da gliadina interagem com HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 nas células apresentadoras de antígeno, e, por sua vez, podem estimular as células T CD4+ a produzir citocinas que contribuem para a lesão tecidual.

FIGURA 17-25 O painel à esquerda ilustra as alterações morfológicas que podem estar presentes na doença celíaca, incluindo atrofia das vilosidades, aumento no número de linfócitos intraepiteliais (LIEs) e proliferação epitelial, com alongamento da cripta (compare com a Fig. 17-26). O painel à direita ilustra um modelo da patogenia da doença celíaca. Note que os mecanismos imunológicos, tanto inatos (Células T CD8+ intraepiteliais ativadas por IL 15) quanto adaptativos (Células T CD4+ e células B sensibilizadas à gliadina) estão envolvidos nas respostas dos tecidos à gliadina.

Embora quase todas as pessoas comam grãos e estejam expostas ao glúten e à gliadina, a maioria não desenvolve a doença celíaca. Logo, fatores do hospedeiro determinam se a doença vai se desenvolver. Entre estes, as proteínas HLA parecem ser críticas, já que quase todas as pessoas com a doença celíaca carregam o alelo HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 classe II. No entanto, o *locus* HLA é responsável por menos da metade dos componentes genéticos da doença celíaca. Outros fatores genéticos podem incluir polimorfismos de genes envolvidos na regulação imune e função epitelial. Essas variáveis genéticas também podem contribuir para associações entre a doença celíaca e outras doenças imunes, incluindo o diabetes tipo 1, a tireoidite, a síndrome de Sjögren, a nefropatia por IgA, bem como distúrbios neurológicos tais como ataxia, autismo, depressão, epilepsia, síndrome de Down e síndrome de Turner.

Morfologia

Amostras de biópsia da segunda porção do duodeno ou do jejuno proximal, os quais estão expostos às concentrações mais altas do glúten da dieta, são geralmente diagnósticas na doença celíaca. A histopatologia é caracterizada pelo número aumentado de linfócitos T CD8+ intraepiteliais (linfocitose intraepitelial), hiperplasia de cripta e atrofia das vilosidades (Fig. 17-26). Essa perda de área da superfície mucosa e da borda em escova provavelmente é responsável pela má absorção. Além disso, o aumento nas taxas de reposição epitelial, refletidas na atividade mitótica aumentada nas criptas, pode limitar a habilidade dos enterócitos absortivos de se diferenciarem completamente e de expressarem proteínas necessárias para a digestão terminal e o transporte transepitelial. Outras características da doença celíaca completamente desenvolvida incluem números aumentados de plasmócitos, mastócitos e eosinófilos, especialmente na porção superior da lâmina própria. Com o aumento da frequência de mapeamentos sorológicos e a detecção precoce de anticorpos associados a doenças, é

agora observado que um aumento no número de linfócitos intraepiteliais, especialmente nas vilosidades, é um marcador sensível para a doença celíaca, mesmo na ausência de lesões epiteliais e atrofia das vilosidades. No entanto, a linfocitose intraepitelial e a atrofia das vilosidades não são específicas para a doença celíaca e podem estar presentes em outras doenças, incluindo a enterite viral. Dessa forma, a combinação da histologia e da sorologia é mais específica para o diagnóstico da doença celíaca.

FIGURA 17-26 Doença celíaca. **A**, Casos avançados da doença celíaca apresentam a perda completa das vilosidades ou atrofia vilositária total. Note os densos infiltrados de células plasmáticas na lâmina própria. **B**, Infiltração do epitélio superficial por linfócitos T, os quais podem ser reconhecidos pelos núcleos densamente corados (indicados pela letra **T**). Compare com os núcleos epiteliais alongados e pálidos (indicados pela letra **E**).

A adesão a uma dieta sem glúten geralmente resulta na resolução dos sintomas, diminui os títulos de anticorpos antitransglutaminase teciduais ou outros anticorpos associados à doença celíaca, e a restauração da histologia normal ou quase normal da mucosa é obtida entre 6 a 24 meses.

Aspectos Clínicos

Em adultos, a doença celíaca apresenta-se mais comumente entre os 30 e 60 anos de idade. Muitos casos de doença celíaca escapam da atenção clínica por períodos extensos de tempo devido às suas apresentações atípicas. Outros pacientes podem ter uma doença celíaca silenciosa, definida por uma sorologia positiva e atrofia vilosa sem sintomas, ou uma doença celíaca latente, na qual a sorologia positiva não é acompanhada por atrofia vilosa. A doença celíaca pode estar associada à diarreia crônica, distensão ou fadiga crônica, mas geralmente é assintomática. Esses casos podem apresentar-se com anemia devido à má absorção crônica de ferro e vitaminas. Em adultos, ela é detectada duas vezes mais frequentemente em mulheres, talvez pelo fato de a menstruação acentuar os efeitos da absorção prejudicada.

A doença celíaca pediátrica, que afeta uniformemente tanto meninos quanto meninas, pode apresentar-se com má absorção ou sintomas atípicos que afetam quase qualquer órgão. Naqueles com sintomas clássicos, a doença tipicamente começa após a introdução do glúten à dieta, entre as idades de 6 e 24 meses, e manifesta-se com irritabilidade, distensão abdominal, anorexia, diarreia crônica, insuficiência no crescimento, perda de peso ou atrofia muscular. Crianças com sintomas não clássicos tendem a apresentar a doença um pouco mais tarde, com

reclamações de dor abdominal, náusea, vômitos, distensão ou constipação. Queixas extraintestinais comuns incluem artrite ou dor nas articulações, estomatite aftosa, anemia por deficiência de ferro, atraso puberal e baixa estatura.

Uma lesão pruriginosa e bolhosa característica, a dermatite herpetiforme (Cap. 25), pode estar presente em mais de 10% dos pacientes. Infelizmente o único tratamento atualmente disponível para a doença celíaca é uma dieta livre de glúten. Enquanto a adesão a esta dieta pode ser desafiadora, ela resulta na melhoria sintomática para a maioria dos pacientes. Uma dieta livre de glúten também pode reduzir o risco de complicações em longo prazo, incluindo anemia, infertilidade feminina, osteoporose e câncer (ver adiante).

Testes serológicos não invasivos são geralmente realizados antes da biópsia. Os testes mais sensíveis são as medições de anticorpos IgA contra a transglutaminase tecidual. Anticorpos antiendomisiais IgA também podem estar presentes. Anticorpos IgG antitransglutaminase tecidual podem ser detectados em pacientes com deficiência de IgA. A ausência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 é útil por seu alto valor preditivo negativo, mas a presença desses alelos não se presta para a confirmação do diagnóstico.

Indivíduos com doença celíaca têm uma taxa de malignidade acima da normal. O câncer mais comumente associado à doença celíaca é o linfoma de célula T associado a enteropatia, um linfoma agressivo de linfócitos T intraepiteliais. O adenocarcinoma do intestino delgado é também mais frequente em indivíduos com doença celíaca. Logo, quando sintomas como dor abdominal, diarreia e perda de peso se desenvolvem a despeito da rigorosa dieta livre de glúten, o câncer ou o espru refratário, nos quais a resposta à dieta livre de glúten é perdida, devem ser considerados.

Enteropatia Ambiental

A *enteropatia ambiental*, também conhecida como *enteropatia tropical* ou *espru tropical*, é um distúrbio prevalente em áreas e populações com más condições sanitárias e de higiene, como em países em desenvolvimento, incluindo muitas partes da África subsaariana, como o Gâmbia, em populações de aborígenes no norte da Austrália e alguns grupos na América do Sul e Ásia, como residentes de comunidades pobres no Brasil, Guatemala, Índia e Paquistão. Indivíduos afetados frequentemente sofrem de má absorção e desnutrição, atraso no crescimento e defeitos na função de imunidade da mucosa intestinal. As altas taxas de falha na aplicação de vacinas orais em regiões onde a enteropatia ambiental é endêmica têm ocorrido devido a defeitos na função de imunidade da mucosa.

Atualmente, não há critérios clínicos, laboratoriais ou histopatológicos aceitos que permitam o diagnóstico da enteropatia ambiental. Os espécimes de biópsia intestinal têm sido examinados em um pequeno número de casos, e características histológicas relatadas são mais semelhantes à doença celíaca grave do que à enterite infecciosa.

As causas subjacentes da enteropatia ambiental são desconhecidas, mas defeitos na função da barreira intestinal, exposição crônica a patógenos fecais e outros contaminantes microbiais, além de repetidos surtos de diarreia nos 2 a 3 primeiros anos de vida, estão provavelmente envolvidos. Muitos patógenos são endêmicos nessas comunidades, mas nenhum agente infeccioso foi relacionado à enteropatia ambiental. Nem mesmo antibióticos orais ou suplementos nutricionais, com alimentos ricos em calorias, vitaminas ou minerais, podem corrigir esses *deficits*. Além disso, dados recentes sugerem que perdas irreversíveis no desenvolvimento físico podem vir acompanhadas por *deficits* cognitivos incorrigíveis. Dessa forma, o impacto global da enteropatia ambiental, a qual estima-se afetar mais de 150 milhões de crianças em todo o mundo e que possa contribuir para um número ainda maior de mortes na infância, é difícil de ser definido.

Enteropatia Autoimune

A enteropatia autoimune é um distúrbio ligado ao X, caracterizado por diarreia grave persistente e doença autoimune que ocorre mais frequentemente em crianças jovens. Uma forma familiar particularmente grave, chamada de *IPEX*, um acrônimo em inglês para a desregulação autoimune, poliendocrinopatia, enteropatia e ligação ao X, (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linkage*) ocorre devido à mutação no gene *FOXP3*, localizado no cromossomo X. O FOXP3 é um fator de transcrição expresso nas células T CD4+ regulatórias, e indivíduos com mutações de IPEX e *FOXP3* possuem defeitos na função dessas células. Outros defeitos na função da célula T regulatória também foram ligados a formas menos graves de enteropatia autoimune. Autoanticorpos para enterócitos e células caliciformes são

comuns, e alguns pacientes podem ter anticorpos para células parietais e das ilhotas. No intestino delgado, os linfócitos intraepiteliais podem estar aumentados, mas não na extensão vista na doença celíaca, e os neutrófilos estão frequentemente presentes. A terapia inclui medicamentos imunossupressores, como a ciclosporina, e, em raros casos, o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Deficiência de Lactase (Dissacaridase)

As dissacaridases, incluindo a lactase, estão localizadas na membrana apical da borda em escova das células epiteliais absortivas da vilosidade. Como o defeito é bioquímico, a histologia da biópsia é aparentemente normal. A deficiência da lactase é de dois tipos:

- A *deficiência congênita de lactose*, causada por uma mutação no gene que codifica a lactase, é um distúrbio autossômico recessivo. A doença é rara e se apresenta como uma diarreia explosiva, com fezes aquosas e espumantes e distensão abdominal com a ingestão de leite. Os sintomas diminuem quando a exposição ao leite e aos seus produtos termina, removendo da luz a lactose osmoticamente ativa, mas não absorvível. Como resultado, a deficiência de lactose congênita era frequentemente fatal antes de a fórmula à base de soja, para bebês, ter sido disponibilizada.
- A *deficiência adquirida de lactase* é causada pela regulação negativa da expressão do gene da lactase e é particularmente comum entre as populações de americanos nativos, afro-americanos e chineses. A deficiência adquirida de lactase pode desenvolver-se após infecções virais entéricas ou bacterianas, e pode ser curada ao longo do tempo. Os sintomas da deficiência adquirida de lactase, incluindo plenitude abdominal, diarreia e flatulência, devidos à fermentação dos açúcares não absorvidos pelas bactérias do cólon, são disparados pela ingestão de laticínios contendo lactose.

Abetalipoproteinemia

A abetalipoproteinemia é uma doença autossômica recessiva, rara, caracterizada pela inabilidade de secretar lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Ela é causada por uma mutação na proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (MTP), a qual catalisa a transferência de lipídios para domínios especializados do polipeptídio da apolipoproteína B nascente, dentro do retículo endoplasmático rugoso. A MTP também promove a produção de gotículas de triglicerídeo dentro do retículo endoplasmático liso. Sem a MTP, os enterócitos não podem produzir ou exportar lipoproteínas. Isso resulta no acúmulo intracelular de lipídios. A má absorção da abetalipoproteinemia é, portanto, uma falha do transporte e processamento transepiteliais. Devido ao acúmulo de triglicerídeos, a vacuolização das células epiteliais do intestino delgado é evidente e pode ser realçada por colorações especiais, como o óleo vermelho-O (*oil-red O*), particularmente após uma refeição gordurosa.

A abetalipoproteinemia se apresenta na infância e o quadro clínico é dominado por insuficiência no crescimento, diarreia e esteatorreia. Os pacientes têm uma ausência completa de todas as lipoproteínas plasmáticas contendo apolipoproteína B, embora o gene que codifica a apolipoproteína B não esteja afetado. A falha em absorver os ácidos graxos essenciais leva a deficiências de vitaminas lipossolúveis, assim como a defeitos na membrana lipídica, que podem ser reconhecidos pela presença de *células vermelhas acantolíticas (células-ouriço)* nos esfregaços de sangue periférico.

Conceitos-chave

Distúrbios Congênitos e Adquiridos (não Infecciosos) dos Intestinos

- **Hérnias abdominais** podem ocorrer em quaisquer fraquezas ou defeitos na parede da cavidade peritoneal, incluindo os canais inguinal e femoral, o umbigo e locais onde há cicatrizes cirúrgicas.
- A **intussuscepção** ocorre quando um segmento do intestino é encaixado no segmento distal imediato. É a causa mais comum de obstrução intestinal em crianças abaixo dos 2 anos de idade.
- A **doença intestinal isquêmica** do cólon é mais comum na flexão esplênica, colón sigmoide e reto; estas são zonas nas quais duas circulações arteriais terminam.
- A **angiodisplasia** é uma malformação dos vasos sanguíneos da submucosa e mucosa e é uma causa comum de sangramento intestinal baixo em pessoas com mais de 60 anos de idade.

- A **diarreia** pode ser caracterizada como secretória, osmótica, de má absorção ou exsudativa.
- A má absorção associada à **fibrose cística** é o resultado de insuficiência pancreática, levando a enzimas digestivas pancreáticas inadequadas e deficiente quebra luminal de nutrientes.
- A **doença celíaca** é uma enteropatia imunomediada, desencadeada pela ingestão de grãos que contêm glúten. A diarreia de má absorção na doença celíaca ocorre devido à perda da área de superfície da borda em escova, incluindo atrofia das vilosidades e, possivelmente, deficiente maturação do enterócito, como resultado de lesões epiteliais imunomediadas.
- A **enteropatia ambiental** é prevalente em áreas com más condições sanitárias. É estimado que afete mais de 150 milhões de crianças em todo o mundo e que contribua para um grande número de mortes infantis.
- A **deficiência de lactase** causa uma diarreia osmótica devido à incapacidade de quebrar a lactose absorvida. A forma autossômica recessiva é rara e grave; a forma adquirida geralmente apresenta-se na fase adulta e é comum.
- A **enteropatia autoimune** é um distúrbio ligado ao X, caracterizado pela diarreia persistente e grave e doença autoimune, que é causada pela mutação do gene *FOXP3*, resultando em defeitos na função das células T regulatórias.
- A **abetalipoproteinemia** é uma doença autossômica recessiva rara, que ocorre devido a uma mutação na proteína de transferência de triglicerídeos microssomais, a qual é necessária para que os enterócitos processem e secretem lipoproteínas ricas em triglicerídeos.

Enterocolite Infecciosa

A enterocolite pode se apresentar com uma ampla série de sintomas, incluindo diarreia, dor abdominal, urgência, desconforto perianal, incontinência e hemorragia (Tabela 17-8). Esse problema global é responsável por mais de 2.000 mortes por dia entre crianças em países em desenvolvimento e por mais de 10% de todas as mortes antes dos 5 anos de idade em todo o mundo. As infecções bacterianas, tais como a *Escherichia coli* enterotoxigênica, são frequentemente responsáveis, mas a etiologia varia conforme a idade, nutrição e estado imunológico do hospedeiro, assim como influências ambientais (Tabela 17-8). Por exemplo, as epidemias de cólera são comuns em áreas com saneamento precário, como resultado de medidas públicas de saúde inadequadas, desastres naturais, como inundações e terremotos, ou guerras. As diarreias pediátricas infecciosas, que podem resultar em desidratação grave e acidose metabólica, são comumente causadas por vírus entéricos.

Tabela 17-8

Características das Enterocolites Bacterianas

Tipo de Infecção	Geografia	Reservatório	Transmissão	Epidemiologia	Locais Afetados no Trato GI	Sintomas	Complicações
Cólera	Índia, África	Marisco	Feca-oral, água	Esporádica, endêmica e epidêmica	Intestino delgado	Diarreia aquosa grave	Desidrataçõ, desequilíbrio eletrolítico
Campylobacter spp.	Países desenvolvidos	Galinhas, ovelhas, porcos, gado	Aves, leite, outros alimentos	Esporádica , crianças, viajantes	Cólon	Diarreia aquosa ou hemorrágica	Artrite, síndrome de Guillain-Barré
Shigelose	Global, endêmica em países em desenvolvimento	Humanos	Fecal-oral, comida, água	Crianças, trabalhadores migrantes, viajantes, asilos	Cólon esquerdo, íleo	Diarreia hemorrágica	Artrite reativa, uretrite, conjuntivite, síndrome hemolítico-urêmica
Salmonelose	Global	Aves, animais de fazenda, répteis	Carne, aves, ovos, leite	Crianças, adultos mais velhos	Cólon e intestino delgado	Diarreia aquosa ou hemorrágica	Sepse, abscesso
Febre entérica (tifoide)	Índia, México, Filipinas	Humanos	Fecal-oral, água	Crianças, adolescentes, viajantes	Intestino delgado	Diarreia hemorrágica, febre	Infecção crônica, estado de portador, encefalopatia, miocardite, perfuração intestinal
Yersinia spp.	Europa setentrional e central	Porcos, vacas, cães, gatos	Carne de porco, leite, água	Casos agrupados	Íleo, apêndice, cólon direito	Dor abdominal, febre, diarreia	Artrite reativa, eritema nodoso
Escherichia coli enterotoxigênica (ETEC)	Países em desenvolvimento	Desconhecido	Alimento ou fecal-oral	Lactente, adolescentes, viajantes	Intestino delgado	Diarreia aquosa grave	Desidratação, desequilíbrio eletrolítico
Enteropatogênica (EPEC)	Global	Humanos	Fecal-oral	Lactentes	Intestino delgado	Diarreia aquosa	Desidratação, desequilíbrio eletrolítico
Êntero-hemorrágica (EHEC)	Global	Muito difundido, incluindo gado	Carne bovina leite, produtos	Esporádico e epidêmico	Cólon	Diarreia hemorrágica	Síndrome hemolítico-urêmica
Enteroinvasiva (EIEC)	Países em desenvolvimento	Desconhecido	Queijos, outros alimentos, água	Crianças pequenas	Cólon	Diarreia hemorrágica	Desconhecidas
Enteroagregativa (EAEC)	Global	Desconhecido	Desconhecido	Crianças, adultos, viajantes	Cólon	Diarreia não hemorrágica, sem febre	Mal definidas
Colite pseudomembranosa (*C. difficile*)	Global	Humanos, hospitais	Antibióticos permitem o aparecimento	Imunossuprimido, tratamento com antibiótico	Cólon	Diarreia aquosa, febre	Recidivas, megacólon tóxico
Doença de Whipple	Rural >urbano	Desconhecido	Desconhecido	Raro	Intestino delgado	Má absorção	Artrite, doenças do SNC
Infecção micobacteriana	Global	Desconhecido	Desconhecido	Imunossuprimido, endêmico	Intestino delgado	Má absorção	Pneumonia, infecção em outros lugares

GI, Gastrointestinal; SNC, sistema nervoso central.

Cólera

O *Vibrio cholerae* **é uma bactéria Gram-negativa em forma de vírgula, que causa o cólera, uma doença que tem sido endêmica no Vale do Ganges, na Índia, e em Bangladesh** por quase toda a história registrada. Desde 1817, sete grandes pandemias se espalharam por rotas de comércio para grandes partes da Europa, Austrália e as Américas, mas, por razões desconhecidas, essas pandemias se resolveram e o cólera se recolheu de volta para o Vale do Ganges. O cólera também persiste no Golfo do México, mas causa apenas raros casos de

doenças associadas a comidas feitas com frutos do mar. Isto ocorre porque crustáceos e plâncton podem ser reservatórios da bactéria *Vibrio*.

Há uma variação sazonal acentuada na incidência do cólera na maioria dos climas, devido ao rápido crescimento da bactéria *Vibrio* em temperaturas quentes. Embora a bactéria possa estar presente em alimentos, a infecção é primariamente transmitida ao se beber água contaminada. Dessa forma, o cólera pode tornar-se exuberante em áreas devastadas por desastres naturais ou causados pelo homem, como terremotos ou guerra, os quais ameaçam os sistemas de esgoto e fornecimento de água potável. Por exemplo, o terremoto no Haiti em 2010 resultou em uma epidemia de cólera que começou em outubro de 2010. Ao fim do primeiro ano, mais de 5% da população estava afetada. Mais da metade os casos precisaram de hospitalização e 1% foi fatal. No geral, a epidemia de cólera no Haiti foi responsável por mais da metade dos casos e mortes por cólera no mundo, conforme relatado para a Organização Mundial da Saúde em 2010 e 2011.

Patogenia

A despeito da diarreia grave, os organismos Vibrio não são invasivos e permanecem na luz intestinal. Enquanto a toxina do cólera é codificada por um fago virulento e liberada pelo organismo *Vibrio*, as proteínas flagelares, que estão envolvidas com a mobilidade e a adesão, são necessárias para uma colonização bacteriana eficiente. A hemaglutinina, uma metaloproteinase, é importante para o destacamento e eliminação bacteriana nas fezes. O mecanismo pelo qual a toxina do cólera induz a diarreia é bem entendido (Fig. 17-27). A toxina do cólera é composta por cinco subunidades B e uma única subunidade A. A subunidade B liga-se ao gangliosídeo GM1 na superfície das células epiteliais intestinais, e é transportada por endocitose até o retículo endoplasmático, um processo chamado de transporte retrógrado. Aqui, a subunidade A é reduzida pela proteína dissulfeto isomerase, e um fragmento dela é desenrolado e liberado. Esse fragmento peptídico é então transportado para o citoplasma, usando a maquinaria celular do hospedeiro que move as proteínas desdobradas do retículo endoplasmático para o citoplasma. Essas proteínas desenroladas são normalmente descartadas através do proteossomo, mas a subunidade A se reenovela para evitar a degradação. O peptídio da subunidade A reenovelada interage então com fatores citosólicos de ribosilação de ADP (ARFs, do inglês, *ADP ribosylation factors*) para ribosilar e ativar a proteína G estimulatória, $G_s\alpha$. Isso estimula a adenilato ciclase, e os aumentos resultantes no AMPc intracelular abrem os reguladores da condução transmembrana da fibrose cística, CFTRs, os quais liberam íons cloreto para a luz. A absorção de cloreto e de sódio também é inibida pelo AMPc. O acúmulo resultante de cloreto, bicarbonato e sódio dentro da luz intestinal cria uma força de impulsão osmótica que arrasta a água para a luz e causa diarreia maciça. Notavelmente, as biópsias da mucosa mostram somente alterações histológicas mínimas.

FIGURA 17-27 Transporte e sinalização da toxina do cólera. Após o transporte retrógrado da toxina até o retículo endoplasmático (ER), a subunidade A é liberada pela ação da proteína dissulfeto isomerase (PDI), sendo então capaz de acessar o citoplasma das células epiteliais. Em conjunto com um fator de ribosilação do ADP (ARF), a subunidade A então realiza a ADP-ribosilação de $G_S\alpha$, sendo mantida em seu estado ativo, ligado ao GTP. Isso leva à ativação da adenilato ciclase (AC), sendo que o AMPc produzido abre o CFTR para que haja secreção de cloretos e diarreia.

Aspectos Clínicos

A maioria dos indivíduos expostos ao *V. cholerae* é assintomática ou desenvolve somente diarreia branda. Naqueles com a doença grave, há um início abrupto de diarreia aquosa e vômitos seguindo um período de incubação de 1 a 5 dias. As fezes volumosas se assemelham a água de arroz e são, algumas vezes, descritas como tendo odor de peixe. A taxa de diarreia pode alcançar 1 litro por hora, levando a desidratação, hipotensão, câimbras musculares, anúria, choque, perda de consciência e morte. A maioria das mortes ocorre dentro das primeiras 24 horas após a apresentação. Embora a mortalidade por cólera grave seja de cerca de 50%, sem tratamento, a conveniente reposição de fluido pode salvar mais de 99% dos pacientes. A reidratação oral frequentemente é suficiente. Em virtude do entendimento aperfeiçoado das proteínas do hospedeiro e do *Vibrio* envolvidas, novas terapias estão sendo desenvolvidas, incluindo inibidores de CFTR que bloqueiam a secreção de cloreto e previnem a diarreia. A vacinação profilática é um objetivo em longo prazo, e dados de testes de novas vacinas contra o cólera têm feito com que a OMS recomende a vacinação com outras estratégias de controle e prevenção em regiões endêmicas e durante surtos. No entanto, deve-se notar que cepas variantes que causam doenças mais graves podem estar deslocando as anteriores como a principal causa da doença. Dessa forma, pode ser necessário modificar as vacinas para manter o ritmo, de acordo com as mudanças nas variações patogênicas do cólera.

Enterocolite por *Campylobacter*

O *Campylobacter jejuni* é o patógeno bacteriano entérico mais comum nos países em desenvolvimento e é uma causa importante da diarreia dos viajantes. A maioria das infecções está associada à ingestão de frango cozido inapropriadamente, mas os surtos também podem ser causados por leite não pasteurizado ou água contaminada. Esta é uma causa bacteriana importante de envenenamento alimentar.

Patogenia

A patogenia da infecção por *Campylobacter* continua mal definida, mas as quatro propriedades principais que contribuem para a virulência são: motilidade, aderência, produção de toxina e invasão. Os flagelos permitem que o *Campylobacter* seja móvel. Isso facilita a aderência e a colonização, as quais são necessárias para a invasão da

mucosa. As citotoxinas que causam danos epiteliais e uma enterotoxina semelhante à toxina do cólera também são liberadas por alguns isolados de *C. jejuni*. A disenteria, ou seja, diarreia hemorrágica, está geralmente associada à invasão e ocorre somente com uma minoria de cepas de *Campylobacter*. A febre entérica ocorre quando as bactérias proliferam na lâmina própria e nos linfonodos mesentéricos.

A infecção por Campylobacter pode resultar em artrite reativa, principalmente em pacientes com HLA-B27. Outras complicações extraintestinais, incluindo eritema nodoso e síndrome de Guillain-Barré, uma paralisia flácida causada pela inflamação dos nervos periféricos, mediada imunologicamente, não estão relacionadas ao HLA (Cap. 27). O mimetismo molecular tem sido implicado na patogenia da síndrome de Guillain-Barré, já que os anticorpos séricos do lipopolissacarídeo *C. jejuni* reagem de forma cruzada com os gangliosídeos do sistema nervoso central e periférico. Até 40% dos casos de síndrome de Guillain-Barré estão associados à infecção por *Campylobacter* na 1ª e 2ª semanas precedentes e até 50% possuem culturas fecais positivas ou anticorpos circulantes contra o *Campylobacter.* A síndrome de Guillain-Barré desenvolve-se em 0,1% ou menos dos infectados por *Campylobacter.*

Morfologia

Os *Campylobacter* são organismos em forma de vírgula, flagelados e Gram-negativos. O diagnóstico é primariamente realizado através da cultura fecal, já que os achados na biópsia não são específicos, e revelam colite autolimitada aguda, com características comuns a muitas formas de colite infecciosa. Infiltrados de neutrófilos intraepiteliais e mucosos são proeminentes, especialmente dentro da mucosa superficial (Fig. 17-28*A*); criptite (infiltração de neutrófilos nas criptas) e abscessos de criptas (criptas com acúmulos de neutrófilos luminais) também podem estar presentes. É importante observar que a arquitetura da cripta é preservada (Fig. 17-28*D*), embora isso possa ser difícil de avaliar em casos com lesões graves à mucosa.

FIGURA 17-28 Enterocolite bacteriana. **A,** Infecção por *Campylobacter jejuni* causa colite autolimitada aguda. Neutrófilos podem ser observados dentro da superfície e epitélio da cripta, e um abscesso de cripta está presente na parte inferior direita. **B,** Em infecções por *Yersinia,* o epitélio superficial pode ser erodido pelos neutrófilos e a lâmina própria apresenta-se densamente infiltrada por blocos de células plasmáticas associadas com linfócitos e neutrófilos. **C,** *E. coli* O157:H7 êntero-hemorrágica resulta em uma morfologia similar à da isquemia, com atrofia e erosão superficiais. **D,** Infecção por *E. coli* enteroinvasiva é similar a outras colites agudas autolimitantes, tais como aquelas causadas por *Campylobacter jejuni.* Note a manutenção da arquitetura e espaçamento normais da cripta, a despeito dos abundantes neutrófilos intraepiteliais.

Aspectos Clínicos

A ingestão de apenas 500 organismos de *C. jejuni* pode causar doença após um período de incubação de mais de 8 dias. A diarreia aquosa, tanto aguda como em consequência de um pródromo semelhante à influenza, é o sintoma primário, mas a disenteria se desenvolve em 15% dos adultos e em mais de 50% das crianças. Os pacientes podem eliminar bactérias por 1 mês ou mais após a resolução clínica. A terapia com antibióticos geralmente não é necessária.

Shigelose

A Shigella é um anaeróbio Gram-negativo não encapsulado, sem motilidade e facultativo que pertence à família Enterobacteriaceae e está intimamente relacionado ao E. coli enteroinvasivo. Apesar dos humanos serem os únicos reservatórios conhecidos, as *Shigella* spp. continuam sendo uma das causas mais comuns de diarreia sanguinolenta. Estima-se que 165 milhões de casos ocorram por todo o mundo, a cada ano. Em função da dose infectiva de menos de algumas centenas de organismos e da presença de até 10^9 organismos em cada grama de fezes durante a doença aguda, a *Shigella* é altamente transmissível pela rota fecal-oral ou por meio de água e alimentos contaminados.

Nos Estados Unidos e Europa, crianças em creches, trabalhadores imigrantes, viajantes para países em desenvolvimento e pessoas que trabalham em casas de repouso são os mais comumente afetados. A maioria das infecções e mortes por *Shigella* ocorre em crianças abaixo dos 5 anos. Nos países nos quais a *Shigella* é endêmica, ela é responsável por aproximadamente 10% das doenças de diarreia pediátrica e mais de 75% das mortes por diarreia.

Patogenia

A Shigella é resistente ao ambiente ácido hostil do estômago, o que explica a carga infecciosa extremamente baixa. Uma vez no intestino, os organismos são captados por células M (*microfold*). Elas são células epiteliais, especializadas na amostragem e apresentação dos antígenos luminais. As *Shigella* proliferam intracelularmente, escapam para a lâmina própria e são fagocitadas por macrófagos, nos quais elas induzem a apoptose. A subsequente resposta inflamatória danifica a superfície epitelial e permite que a *Shigella*, dentro da luz intestinal, tenha acesso às membranas basolaterais das células epiteliais colônicas, que é o local preferido para a sua invasão. Todas as *Shigella* spp. carregam plasmídeos virulentos, alguns dos quais codificam um sistema de secreção tipo III, capaz de injetar diretamente proteínas bacterianas no citoplasma hospedeiro. O sorótipo 1 da *S. dysenteriae* também libera a toxina Shiga Stx, que inibe a síntese de proteína eucariótica, resultando na lesão e morte das células hospedeiras.

Morfologia

As infecções por *Shigella* são mais proeminentes no cólon esquerdo, mas o íleo também pode estar envolvido, talvez refletindo a abundância de células M no epitélio da cúpula acima das placas de Peyer. A mucosa é hemorrágica e ulcerada, e pseudomembranas podem estar presentes. A histologia dos casos iniciais é similar a outras colites agudas autolimitadas, tais como a colite por *Campylobacter*, mas por causa do tropismo por células M, úlceras com aparência aftosa, similares àquelas vistas na doença de Crohn, podem ocorrer. O potencial para confusão com a doença intestinal inflamatória crônica é significativo, principalmente se houver distorção na arquitetura da cripta.

Aspectos Clínicos

Após um período de incubação de até 1 semana, a *Shigella* causa uma doença autolimitada, caracterizada por cerca de 1 semana de diarreia, febre e dor abdominal. A diarreia, inicialmente aquosa, progride para uma fase disentérica em aproximadamente 50% dos pacientes, e os sintomas constitucionais podem persistir por até 1 mês. A apresentação subaguda que se desenvolve em uma minoria de adultos é caracterizada por diversas semanas de fezes céreas e escassas, que podem mimetizar um novo caso de colite ulcerativa. Enquanto a duração é tipicamente curta em crianças, a gravidade é frequentemente muito maior. A confirmação da infecção por Shigella requer cultura das fezes.

Complicações da infecção por *Shigella* são raras e incluem uma tríade composta por artrite estéril reativa, uretrite e conjuntivite que afeta preferencialmente homens HLA-B27-positivos, entre 20 e 40 anos de idade. A síndrome hemolítico-urêmica, que está tipicamente associada a *E. coli êntero-hemorrágica* (EHEC), também pode ocorrer após a infecção com o sorótipo 1 de *S. dysenteriae*, que secreta a toxina Shiga (Cap. 20). Megacólon tóxico e obstrução intestinal são complicações raras. O tratamento com antibiótico encurta o curso clínico e reduz o tempo de eliminação dos organismos nas fezes, mas as medicações antidiarreicas são contraindicadas, pois podem prolongar os sintomas e atrasar a eliminação da *Shigella*.

Salmonella

As *Salmonella*, que são classificadas dentro da família *Enterobacteriaceae* de bacilos Gram-negativos, são dividas em *Salmonella typhi*, o agente causador da febre tifoide (discutida na próxima seção) e a *Salmonella* não tifoide. A última é a agente causadora da salmonelose que geralmente é devida a *S. enteritidis*. Mais de um milhão de casos ocorrem a cada ano nos Estados Unidos e a prevalência é ainda maior em outros países. A infecção é mais comum em crianças jovens e em idosos, com picos de incidência no verão e no outono. A *Salmonella* também pode causar envenenamento alimentar, através da ingestão de alimentos contaminados, especialmente carnes cruas ou malcozidas, aves, ovos e leite. O processamento alimentar centralizado pode resultar em grandes surtos. Vacinas estão disponíveis para humanos e animais de fazenda, por exemplo, galinhas poedeiras.

Patogenia

São necessárias pouquíssimas *Salmonella* viáveis para causar uma infecção e a ausência de ácido gástrico em indivíduos com gastrite atrófica ou naqueles sob terapia supressora de ácido reduz posteriormente o inóculo requerido. A *Salmonella* possui genes de virulência que codificam um sistema secertório tipo III, capaz de transferir proteínas bacterianas para células M e enterócitos. As proteínas transferidas ativam as Rho GTPases da célula hospedeira, iniciando, assim, o rearranjo da actina e a endocitose bacteriana, a qual, por sua vez, possibilita o crescimento bacteriano dentro dos endossomas. Além disso, a flagelina, a proteína central dos flagelos bacterianos, ativa a TLR5 nas células hospedeiras e aumenta a resposta inflamatória local. Da mesma forma, o lipopolissacarídeo bacteriano ativa o TLR4, apesar de que algumas linhagens de *Salmonella* expressam um fator de virulência que impede essa ativação. A *Salmonella* também secreta uma molécula que induz a liberação, pelas células epiteliais, do ecosanoide hepoxilina A3, atraindo, assim, os neutrófilos para a luz intestinal e potencializando a lesão à mucosa. As respostas imunológicas T_H17 e T_H1 limitam a infecção e explicam porque aqueles com defeitos genéticos na imunidade de T_H17 têm maior risco de salmonelose disseminada.

As características macro e microscópicas da enterite causada por *Salmonella* não são específicas e são similares à colite aguda autolimitada do *Campylobacter* e da *Shigella*. Culturas de fezes são essenciais para o diagnóstico.

Aspectos Clínicos

As infecções por *Salmonella* são clinicamente indistinguíveis daquelas causadas por outros patógenos entéricos, e os sintomas variam desde fezes moles e diarreia profusa, semelhante ao cólera, até disenteria. A febre geralmente se resolve em 2 dias, mas a diarreia pode persistir por 1 semana e os organismos podem ser eliminados nas fezes por diversas semanas após a resolução. A terapia antibiótica não é recomendada na maioria dos casos sem complicações, porque pode prolongar o estado de portador ou mesmo causar uma reincidência, além de não diminuir a duração da diarreia. A maioria das infecções por *Salmonella* é autolimitada, mas mortes podem ocorrer. O risco de uma doença grave e de complicações é maior em pacientes com malignidades, imunossupressão, alcoolismo, disfunção cardiovascular, anemia falciforme e anemia hemolítica.

Febre Tifoide

A febre tifoide, também conhecida como febre entérica, afeta até 30 milhões de indivíduos por ano em todo o mundo. A doença é causada pela *Salmonella enterica* e possui dois subtipos: *typhi* e *parathyphi. A maioria dos casos em países endêmicos é decorrente da* S. typhi, *enquanto infecções por* S. paratyphi *são mais comuns entre viajantes, talvez porque eles tendam a ser vacinados contra* S. typhi. Em áreas endêmicas, as crianças e adolescentes são afetados mais frequentemente, mas não há preferência de idade em países desenvolvidos. A infecção está

fortemente associada a viagens para a Índia, México, Filipinas, Paquistão, El Salvador e Haiti. Humanos são os únicos reservatórios para a *S. typhi* e *S. paratyphi* e a transmissão ocorre de pessoa para pessoa, através de comida ou água contaminadas. A colonização da vesícula biliar com *S. tiphi* ou *S. paratyphi* pode estar associada com cálculos na vesícula e com o estado de portador crônico.

Patogenia

As *S. typhi* são capazes de sobreviver no ácido gástrico e, uma vez no intestino delgado, são captadas pelas células M e as invadem. As bactérias são então ingeridas pelas células mononucleares no tecido linfoide subjacente. Ao contrário da *S. enteritidis*, a *S. tiphi* pode então se disseminar através dos vasos linfáticos e sanguíneos. Isso causa hiperplasia reativa de fagócitos e tecidos linfoides por todo o corpo.

Morfologia

A infecção faz com que as **placas de Peyer no íleo terminal** aumentem até formarem elevações tipo platô, finamente delineadas, com mais de 8 cm de diâmetro. Os linfonodos mesentéricos de drenagem também são aumentados. Os neutrófilos se acumulam na lâmina própria superficial, e os macrófagos contendo bactérias, hemácias e detritos nucleares misturam-se com os linfócitos e com os plasmócitos na lâmina própria. Os danos à mucosa criam úlceras ovais, orientadas ao longo do eixo do íleo, que podem perfurar. Os linfonodos de drenagem também abrigam organismos e estão aumentados por acúmulos de fagócitos.

O baço está aumentado e macio, com polpa vermelha uniformemente pálida, folículos pouco visíveis e proeminente hiperplasia de fagócitos. O fígado mostra pequenos focos de necrose parenquimal, espalhados aleatoriamente, nos quais os hepatócitos são substituídos por agregados de macrófagos, chamados de **nódulos tifoides**. Tais nódulos também podem se desenvolver na medula óssea e nos linfonodos.

Aspectos Clínicos

Pacientes sofrem com anorexia, dor abdominal, distensão, náusea, vômito e diarreia sanguinolenta, seguidos por uma fase curta assintomática, que progride com bacteremia e febre, com sintomas de resfriado. *Culturas sanguíneas são positivas em mais de 90% dos indivíduos afetados durante a fase febril. O tratamento com antibióticos pode evitar uma futura progressão da doença*. Em pacientes que não recebem tratamento com antibióticos, a fase da febre inicial continua por até 2 semanas, sendo que aqueles que tiveram febre alta e sensibilidade abdominal podem simular sofrer de apendicite. Pequenas *lesões róseas* maculopapulares eritematosas são vistas no tórax e abdome. Os sintomas cessam após várias semanas nos indivíduos que sobrevivem, apesar de recorrências poderem ocorrer. A disseminação sistêmica pode causar *complicações extraintestinais*, incluindo encefalopatia, meningite, convulsões, endocardite, miocardite, pneumonia e colecistite. Pacientes com anemia falciforme são particularmente suscetíveis à osteomielite por *Salmonella*.

Yersinia

Três espécies de *Yersinia* são patógenos humanos. A *Y. enterocolitica* e a *Y. pseudotuberculosis* causam doenças GI e são discutidas aqui. A *Y. pestis*, agente da peste bubônica e pulmonar, é discutida no Capítulo 8. As infecções por *Yersinia* no sistema GI são mais comuns na Europa do que na América do Norte, e são mais frequentemente relacionadas ao consumo de porco e ingestão de leite não pasteurizado e água contaminada. A *Y. enterocolitica* é bem mais comum do que a *Y. pseudotuberculosis*, e infecções tendem a aumentar no inverno, possivelmente relacionadas à alimentos malcozidos.

Patogenia

A *Yersinia* invade as células M e utiliza as proteínas bacterianas especializadas, chamadas de adesinas, para se ligar às integrinas β_1 da célula hospedeira. Uma ilha de patogenicidade codifica um sistema de captura de ferro que controla a captura e o transporte de ferro; sistemas de transporte de ferro similares também estão presentes em *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella* e enterobactérias. Na *Yersinia*, o ferro acentua a virulência e estimula uma disseminação sistêmica, explicando porque indivíduos com aumento de ferro não heme, como os com certas

formas crônicas de anemia ou hemocromatose, são mais suscetíveis a desenvolver sepse e estão sob risco maior de morte.

Morfologia

As infecções por *Yersinia* preferencialmente envolvem o íleo, o apêndice e o cólon direito (Fig. 17-28*B*). Os organismos multiplicam-se extracelularmente no tecido linfoide, resultando na hiperplasia do linfonodo regional e placas de Peyer, bem como no espessamento da parede do intestino. A mucosa sobrejacente ao tecido linfoide pode se tornar hemorrágica, e erosões aftosas e úlceras podem ser desenvolver, juntamente com infiltrado de neutrófilos (Fig. 17-28*B*) e granulomas. Isto pode resultar na confusão do diagnóstico com a doença de Crohn.

Aspectos Clínicos

As pessoas infectadas com *Yersinia* geralmente apresentam dor abdominal, mas febre e diarreia também podem ocorrer. Náusea, vômitos e sensibilidade abdominal são comuns, e a invasão da placa de Peyer com o subsequente envolvimento dos linfáticos regionais pode mimetizar uma apendicite aguda em adolescentes e jovens. A enterite e a colite predominam em crianças jovens. *Os sintomas extraintestinais de faringite, artralgia e eritema nodoso ocorrem frequentemente*. A *Yersinia* pode ser detectada por cultura fecal no ágar seletivo para *Yersinia*. Em casos com doenças extraintestinais, culturas de linfonodos ou sangue também podem ser positivas. Complicações após a infecção incluem artrite reativa com uretrite e conjuntivite, miocardite, eritema nodoso e doenças renais.

Escherichia coli

E. coli são bacilos Gram-negativos que colonizam o trato GI saudável. A maioria não é patogênica, mas um subgrupo causa doenças humanas. Os últimos são classificados de acordo com a morfologia, o mecanismo de patogenia e comportamento *in vitro*. Os subgrupos com as principais relevâncias clínicas incluem as *E. coli* enterotoxigênica (ETECs), as *E. coli* enteropatogênicas (EPECs), as *E. coli* êntero-hemorrágicas (EHECs), as *E. coli* enteroinvasivas (EIECs) e as *E. coli* enteroagregativas (EAECs).

E. coli Enterotoxigênicas

Os organismos ETECs são a principal causa da diarreia dos viajantes e se disseminam por meio de alimentos e água contaminados. Em países desenvolvidos, crianças com menos de 2 anos de idade são particularmente suscetíveis. As ETECs produzem toxinas lábeis ao calor (TL) e toxinas estáveis ao calor (TE), ambas induzindo a secreção de cloreto e água, enquanto inibem a absorção de fluido intestinal. A toxina TL é similar à toxina do cólera e ativa a adenilato ciclase, resultando em aumento do AMPc intracelular. Isso estimula a secreção de cloreto e, simultaneamente, inibe a absorção. As toxinas TE, que apresentam homologia com a guanilina, uma proteína regulatória dos mamíferos, se ligam à guanilato ciclase e aumentam o GMPc intracelular com efeitos resultantes no transporte similares àqueles produzidos pela TL. Como o cólera, a histopatologia induzida pela infecção por ETEC é limitada. Os pacientes apresentam diarreia secretória, não inflamatória, desidratação e, em casos graves, choque.

E. coli Enteropatogênicas

As **EPECs** são prevalentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento, onde são uma causa importante da diarreia endêmica, bem como de surtos de diarreia, especialmente em crianças com menos de 2 anos. Elas são caracterizadas por sua capacidade de produzir lesões de aderências e de perdas (A/P) nas quais as bactérias aderem-se firmemente às membranas apicais do enterócito e causam perdas locais, como o apagamento dos microvilos. As proteínas necessárias para criar tais lesões são todas codificadas por uma grande ilha de patogenia genômica, o *locus* do apagamento dos enterócitos (LEE), que também faz-se presente em muitas linhagens de EHEC. Essas proteínas incluem Tir, que é inserida na membrana plasmática das células epiteliais intestinais. A Tir age como um receptor para a proteína intimina da membrana externa bacteriana, a qual é codificada pelo gene *espE* e é utilizada para a detecção molecular e diagnóstico da infecção por EPEC. O local do apagamento dos

enterócitos também codifica um sistema de secreção tipo III, semelhante ao da *Shigella*, que injeta proteínas efetoras bacterianas no citoplasma da célula epitelial. Nenhuma das linhagens de EPEC possui genes para produzir a toxina Shiga.

E. coli Êntero-hemorrágicas

As EHECs são categorizadas como sorótipos *E. coli* O157:H7 e não O157:H7. Como as vacas são um reservatório natural, não é surpreendente que a maioria dos surtos de infecção por *E. coli* O157:H7, em países desenvolvidos, esteja frequentemente associada ao consumo e cozimento incorreto da carne moída. No entanto, leite e vegetais contaminados também são veículos para a infecção. Ambos os sorótipos, O157:H7e não O157:H7, produzem toxinas tipo Shiga, e, portanto, lesões (Fig. 17-28*C*) e sintomas clínicos semelhantes aos dos resultantes da infecção por *S. dysenteriae.* As linhagens de O157:H7 da EHEC possuem uma probabilidade maior do que os sorótipos não O157:H7 de causar grandes surtos, diarreia sanguinolenta, *síndrome hemolítico-urêmica* e colite isquêmica. É importante notar que os antibióticos não são recomendados para o tratamento, pois matar as bactérias pode resultar no aumento da liberação das toxinas tipo Shiga, que aumentam o risco da síndrome hemolítico-urêmica, especialmente em crianças.

E. coli Enteroinvasivas

Os organismos EIECs são bacteriologicamente similares à *Shigella* e são transmitidos por meio de alimentos, água ou pelo contato de pessoa a pessoa. Embora as EIECs não produzam toxinas, elas invadem as células epiteliais e causam características não específicas de colite aguda autolimitada (Fig. 17-28*D*). As infecções por EIEC são mais comuns entre crianças em países em desenvolvimento e estão ocasionalmente associadas com surtos em países desenvolvidos.

E. coli Enteroagregativas

Os organismos EAECs foram identificados com base em seu padrão único de aderência às células epiteliais. Esses organismos são agora reconhecidos como causa de diarreia em crianças e adultos, tanto em países desenvolvidos, quanto em países em desenvolvimento. As EAECs também podem causar diarreia dos viajantes. Os organismos aderem aos enterócitos através das fímbrias de aderência e são ajudados pela dispersina, uma proteína da superfície bacteriana que neutraliza a carga negativa de superfície dos lipopolissacarídeos. Enquanto a bactéria produz enterotoxinas relacionadas à enterotoxina da *Shigella* e à toxina ETEC TE, os danos histológicos são mínimos e as lesões de aderência características são apenas visíveis por microscopia eletrônica. Os organismos EAEC causam diarreia não sanguinolenta, a qual pode prolongar-se em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida.

Colite Pseudomembranosa

A colite pseudomembranosa, geralmente causada pelo *C .difficile*, também é conhecida como colite associada a antibióticos ou diarreia associada a antibióticos. Enquanto a diarreia associada a antibióticos também pode ser causada por outros organismos, como a *Salmonella*, a *C. perfringens* tipo A ou *Staphylococcus aureus*, apenas o *C. difficile* causa a colite pseudomembranosa.

Patogenia

É provável que o rompimento da microbiota colônica normal por antibióticos permita que o *C. difficile* prolifere em excesso. Quase todos os antibióticos podem ser responsáveis, sendo que os fatores determinantes mais importantes da doença são a frequência do uso e como a microbiota colônica é afetada. A imunossupressão é também um fator de predisposição para a colite por *C. difficile.* Toxinas liberadas por *C. difficile* causam a ribosilação de pequenas GTPases, como Rho, e resultam no rompimento do citoesqueleto epitelial, perda da barreira de junção, liberação de citocina e apoptose. Os mecanismos pelos quais esses processos resultam na colite pseudomembranosa não são totalmente compreendidos.

Morfologia

A colite associada ao *C. difficile,* totalmente desenvolvida, é acompanhada pela formação de **pseudomembranas** (Fig. 17-29*A* e *B*), compostas de uma camada aderente de células inflamatórias e debris nos locais de lesão da mucosa colônica. Embora as pseudomembranas não sejam específicas e possam ocorrer na isquemia ou nas infecções necrosantes, a histopatologia da colite associada ao *C. difficile* é patognomônica. O epitélio superficial está descamado e a lâmina própria superficial contém um infiltrado denso de neutrófilos e trombos de fibrina ocasionais dentro dos capilares. As criptas superficialmente danificadas são distendidas por um exsudato mucopurulento que forma uma erupção que lembra a de um vulcão (Fig. 17-29*C*). Esses exsudatos coalescem para formar pseudomembranas.

FIGURA 17-29 Colite por *Clostridium difficile.* **A,** O cólon é revestido por pseudomembranas compostas por neutrófilos, células epiteliais mortas e resíduos inflamatórios (visão endoscópica). **B,** As pseudomembranas são facilmente observadas no exame macroscópico. **C,** O padrão típico dos neutrófilos emanando de uma cripta lembra uma erupção vulcânica.

Aspectos Clínicos

Os fatores de risco para a colite associada ao C. difficile *incluem idade avançada, hospitalização e tratamento antibiótico.* O organismo é particularmente prevalente em hospitais; até 30% dos adultos hospitalizados estão colonizados com *C. difficile* (uma taxa maior do que a população em geral), mas a maioria dos pacientes colonizados está livre da doença. Indivíduos com colite associada ao *C. difficile* apresentam febre, leucocitose, dor abdominal, cólicas, diarreia aquosa e desidratação. A perda de proteína pode dar origem à hipoalbuminemia. Pode haver leucócitos e sangue oculto nas fezes, mas uma diarreia visivelmente sanguinolenta é rara. O diagnóstico da colite associada ao *C. difficile* é geralmente alcançado pela detecção da toxina do *C. difficile*, mais

do que a cultura, e é confirmado pela histopatologia característica. O metronidazol ou a vancomicina são geralmente efetivos nas terapias, mas cepas resistentes a antibióticos e hipervirulentas de *C. difficile* são cada vez mais comuns. Outro grande desafio na colite associada ao *C. difficile* é a infecção recorrente, que ocorre em até 40% dos pacientes. Novos antibióticos, anticorpos monoclonais contra toxinas A e B e transplantes microbianos fecais podem ser eficazes terapias para a infecção recorrente por *C. difficile,* mas ainda não tiveram seu uso disseminado.

Doença de Whipple

A doença de Whipple é uma doença crônica, multivisceral e rara, descrita primeiramente como uma lipodistrofia intestinal em 1907, por George Hoyt Whipple. Apenas 27 anos depois, o patologista ganhou o prêmio Nobel por seu trabalho sobre a anemia perniciosa. Ele foi um contemporâneo, mas não um parente, de Allen Oldfather Whipple, o cirurgião que foi o pioneiro na pancreatoduodenectomia.

Patogenia

O relato do caso original de Whipple descreveu um indivíduo com má absorção, linfadenopatia e artrite de origem indefinida. O exame pós-morte demonstrou a presença de macrófagos espumosos e grande número de bastonetes argirofílicos nos linfonodos, sugerindo que a doença foi causada por um micróbio. O actinomiceto Gram-positivo chamado *Tropheryma whippelii*, responsável pela doença de Whipple, foi identificado pela PCR em 1992, e finalmente cultivado no ano 2000. Sintomas clínicos ocorrem devido ao acúmulo de macrófagos preenchidos com organismos dentro da lâmina própria do intestino delgado e linfonodos mesentéricos, causando obstrução linfática. Logo, *a diarreia linfática da doença de Whipple é decorrente do transporte linfático prejudicado*.

Morfologia

O marco morfológico da doença de Whipple é o **acúmulo denso de macrófagos espumosos e distendidos na lâmina própria do intestino delgado** (Fig. 17-30*A*). Os macrófagos contêm grânulos ácido periódico de Schiff (PAS)-positivos e resistentes à diastase, que representam lisossomos preenchidos com bactérias parcialmente digeridas (Fig. 17-30*B*). Bacilos em forma de bastão, intactos, também podem ser identificados por microscopia eletrônica (Fig. 17-30*C*). Um infiltrado similar de macrófagos espumosos está presente na tuberculose intestinal (Fig. 17-30*D*) e os organismos são PAS-positivos em ambas as doenças. Uma coloração resistente a ácido pode ser útil, já que as micobactérias se coram positivamente (Fig. 17-30*E*), enquanto o *T.whippelii* não o faz.

A

B

C

D

E

FIGURA 17-30 Doença de Whipple e infecção micobacteriana. **A,** Coloração por hematoxilina e eosina mostra o apagamento da lâmina própria normal por um bloco de macrófagos tumefeitos. **B,** Coloração pelo PAS mostra lisossomos de macrófagos cheios de bacilos. Note a marcação positiva de vacúolos mucosos nas células caliciformes sobrejacentes. **C,** Fotomicrografia eletrônica de parte de um macrófago mostra os bacilos dentro da célula (seta na parte superior). Também é possível observá-los com maior aumento (detalhe). **D,** A morfologia da infecção micobacteriana pode ser similar à da doença de Whipple, particularmente em hospedeiros imunocomprometidos. Compare com A. **E,** Teste positivo para micobactérias com coloração para bactérias acidorresistentes (**C**, Cortesia de George Kasnic e Dr. William Clapp, University of Florida, Gainesville, EUA.)

A **expansão vilosa** causada pelo denso infiltrado de macrófagos provoca uma aparência grosseiramente áspera da mucosa superficial. A dilatação linfática e a deposição lipídica na mucosa são responsáveis pela detecção endoscópica comum de placas branco-amareladas na mucosa. Na doença de Whipple, os macrófagos repletos de bactérias podem se acumular dentro dos **linfonodos mesentéricos, das membranas sinoviais das articulações afetadas, das válvulas cardíacas, do cérebro** e de outros locais.

A doença de Whipple é mais comum em homens caucasianos, especialmente fazendeiros e outros indivíduos com exposição ocupacional ao solo ou animais. Apesar de não haver consistente concentração familiar, a raridade da infecção, independentemente do grande número de transportadores saudáveis, sugere que os fatores de risco genéticos podem existir.

A apresentação clínica da doença de Whipple é geralmente uma tríade composta por diarreia, perda de peso e artralgia. Os sintomas extraintestinais, que podem persistir por meses ou anos antes da má absorção, incluem artrite, artralgia, febre, linfadenopatia e doença neurológica, cardíaca ou pulmonar.

As infecções micobacterianas são consideradas em detalhe no Capítulo 8.

Gastroenterite Viral

A infecção humana sintomática é causada por diversos grupos distintos de vírus. Os mais comuns são discutidos aqui.

Norovírus

Conhecido anteriormente como vírus tipo Norwalk, é uma causa comum da gastroenterite não bacteriana. Estes são pequenos vírus icosaédricos, com um genoma de RNA de fita simples, que formam um gênero dentro da família *Caliciviridae.* **Os norovírus causam aproximadamente metade de todos os surtos de gastroenterite do mundo e são causas comuns de gastroenterites esporádicas em países desenvolvidos**. Nos Estados Unidos, os norovírus são a causa mais comum da gastroenterite aguda, sendo necessária atenção médica. Eles perdem apenas para o rotavírus como causa de diarreia grave em bebês e crianças. Em países em desenvolvimento, os norovírus causam mais de 200.000 mortes na infância todo ano. Espera-se que o norovírus torne-se a causa mais comum de diarreia no mundo todo, em todos os grupos de idade, já que as vacinações do rotavírus tornaram-se bastante disseminadas.

Os surtos locais do norovírus estão geralmente relacionados a alimentos ou água contaminados, mas a transmissão de pessoa a pessoa responde pela maioria dos casos esporádicos. Infecções espalham-se facilmente em escolas, hospitais, casas de repouso e outros grandes grupos em locais fechados, como em navios. Nesses ambientes, veículos de infecção incluem gotículas no ar, superfícies e objetos contaminados.

Após um período curto de incubação, os indivíduos afetados desenvolvem náusea, vômitos, diarreia aquosa e dor abdominal. A morfologia da biópsia não é específica. Quando presentes, as anormalidades são mais evidentes no intestino delgado e incluem encurtamento leve das vilosidades, vacuolização epitelial, perda dos microvilos da borda em escova, hipertrofia das criptas e infiltração da lâmina própria por linfócitos (Fig. 17-31*A*). A doença é autolimitada em hospedeiros imunocompetentes.

FIGURA 17-31 Enterite infecciosa. **A,** Características histológicas da enterite viral incluem aumento no número de linfócitos intraepiteliais e da lâmina própria, além de hipertrofia da cripta. **B,** Infiltrados eosinofílicos difusos em infecção parasitária. Esse caso foi provocado por *Ascaris* (detalhe superior), mas uma reação similar do tecido pode ser causada por *Strongyloides* (detalhe inferior). **C,** A esquistossomíase pode induzir uma reação inflamatória aos ovos presos dentro da lâmina própria. **D,** *Entamoeba histolytica* em um espécime de biópsia de cólon. Note alguns organismos ingerindo hemácias (seta). **E,** Organismos *Giardia lamblia*, os quais estão presentes no espaço luminal em vilosidades aparentemente normais, são facilmente ignorados. **F,** Organismos *Cryptosporidia* são observados como esferas azuis sobre a borda em escova, mas são na realidade envoltos por uma fina camada de citoplasma da célula hospedeira.

A infecção do norovírus em pacientes com imunidade comprometida é um problema significativo. Alguns dados sugerem que quase 20% dos pacientes em imunossupressão, após transplante renal ou tratamento para doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, após transplante de célula-tronco hematopoiética, são infectados com o norovírus e apresentam diarreia intermitente. Muitos desses pacientes não conseguem livrar-se da infecção, e a diarreia persiste por uma média de 9 meses. A desnutrição e desidratação resultantes podem aumentar a morbidade da doença subjacente.

Rotavírus

Estes vírus encapsulados, com um genoma de RNA de fita dupla segmentado, infectam 140 milhões de pessoas e causam um milhão de mortes a cada ano, tornando os rotavírus uma causa comum de diarreia grave na infância e da mortalidade por diarreia no mundo. Crianças entre 6 e 24 meses de idade são mais vulneráveis. A proteção nos primeiros 6 meses de vida ocorre provavelmente devido à presença de anticorpos no leite materno, enquanto a proteção após os 2 anos ocorre devido à imunidade que se desenvolve após a primeira ou segunda infecção. No entanto, a proteção dos anticorpos maternos aparenta ser bem menos eficaz na Índia, Ásia e África. Dessa forma, nesses locais as infecções são comuns em bebês com menos de 6 meses de idade, portanto a vacinação precoce é sugerida. Como vírus atenuados e vivos são utilizados, a vacinação não é indicada para pacientes com imunodeficiência. Ela também está associada à intussuscepção, conforme discutido anteriormente.

Os surtos de rotavírus em hospitais e casas de repouso são comuns, e a infecção se espalha rapidamente. O inóculo infectante mínimo estimado é de apenas 10 partículas virais. O rotavírus infecta seletivamente e destrói os enterócitos maduros no intestino delgado, e a superfície das vilosidades é repovoada por células secretórias imaturas. A lesão no enterócito pode ser mediada através de um fator viral chamado proteína não estrutural 4 (NSP4), o qual pode induzir a apoptose epitelial. A perda da função de absorção e secreção líquida de água e eletrólitos é composta por uma diarreia osmótica causada pela absorção incompleta dos nutrientes. Assim como o norovírus, o rotavírus tem um curto período de incubação, seguido de diversos dias de vômito e diarreia aquosa.

Adenovírus

Uma causa comum de diarreia pediátrica, o adenovírus também afeta pacientes imunocomprometidos. Pequenas amostras de biópsia intestinal podem exibir a degeneração do epitélio, mas com mais frequência exibem atrofia não específica das vilosidades e hiperplasia compensatória da cripta. As inclusões nucleares virais são incomuns. A doença se apresenta tipicamente após um período de incubação de 1 semana, com sintomas não específicos, entre eles diarreia, vômito e dor abdominal. Febre e perda de peso também podem estar presentes. Os sintomas geralmente se resolvem em 10 dias.

Enterocolite Parasitária

Embora os vírus e bactérias sejam os patógenos entéricos predominantes nos Estados Unidos, as doenças parasitárias e as infecções por protozoários afetam mais da metade da população mundial, em uma base crônica ou recorrente. O intestino delgado pode abrigar até 20 espécies de parasitas, incluindo nematódeos, tais como os vermes redondos *Ascaris* e *Strongyloides*; os ancilóstomos e oxiúros; os cestódeos, incluindo os platelmintos e as tênias; os trematódeos, ou fascíolas; e protozoários. Infecções por parasitas são abordadas no Capítulo 8, sendo que as que são comuns no trato intestinal são discutidas brevemente aqui.

Ascaris lumbricoides

Este nematódeo infecta mais de um bilhão de indivíduos por todo o mundo, como resultado da contaminação fecal-oral. Ovos ingeridos eclodem no intestino e larvas penetram na mucosa intestinal. Em seguida, as larvas migram da circulação esplâncnica para a circulação sistêmica, e por fim entram nos pulmões para desenvolverem-se dentro dos alvéolos. Após aproximadamente 3 semanas, as larvas são expelidas por tosse, e depois engolidas. No retorno ao intestino delgado, elas amadurecem e tornam-se vermes adultos, os quais induzem uma reação inflamatória rica em eosinófilos (Fig. 17-31*B*), que podem causar obstrução física do intestino ou da árvore biliar. As larvas também podem formar abscessos hepáticos e pneumonia por *Ascaris.* O diagnóstico é feito geralmente pela detecção de ovos em amostras de fezes.

Strongyloides

As larvas de *Strongyloides* vivem em solos contaminados com fezes e podem penetrar na pele intacta. Elas migram através dos pulmões, onde induzem infiltrados inflamatórios, e então residem no intestino enquanto amadurecem até tornarem-se vermes adultos. Diferentemente de outros vermes intestinais, os quais requerem um ovo ou estágio larval fora do humano, os ovos do *Strongyloides* podem eclodir dentro do intestino e liberar larvas que penetram na mucosa, causando autoinfecção (Fig. 17-31*B*). Por isso, a infecção por *Strongyloides* pode persistir por toda a vida, e indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver uma autoinfecção esmagadora. O *Strongyloides* estimula uma forte reação tecidual e induz eosinofilia periférica.

Necator duodenale *e* Ancylostoma duodenale

Estes ancilóstomos infectam um bilhão de pessoas pelo mundo e causam uma morbidade significativa. A infecção é iniciada pela penetração da larva através da pele e, após o desenvolvimento posterior nos pulmões, as larvas migram para a traqueia e são engolidas. Uma vez no duodeno, os vermes aderem à mucosa, sugam o sangue e se reproduzem. Isso causa múltiplas erosões superficiais, hemorragia focal e infiltrados inflamatórios e, na infecção crônica, anemia por deficiência de ferro. O diagnóstico pode ser feito através da detecção de ovos em esfregaços de fezes.

Enterobius vermicularis

Também conhecidos como oxiúros, esses parasitas infectam pessoas em países industrializados e em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, mais de 40 milhões de pessoas têm oxiúros. Como eles não invadem o tecido hospedeiro e vivem toda a sua vida na luz intestinal, raramente causam doenças graves. A infecção por *E. vermicularis*, ou enterobíase, ocorre primariamente pela via fecal-oral. Os vermes adultos que vivem no intestino migram para o orifício anal à noite, onde a fêmea deposita os ovos na mucosa perirretal. Os ovos causam uma intensa irritação. Isso resulta em prurido retal e perianal. A coceira intensa leva à contaminação dos dedos, o que promove a transmissão de humano para humano. Tanto os ovos quanto os oxiúros adultos permanecem vivos fora do corpo, logo é comum que a infecção se repita. O diagnóstico pode ser feito com a aplicação de uma fita de celofane à pele perianal e o exame da fita em busca de ovos, com um microscópio.

Trichuris trichiura

Vermes em forma de chicote infectam primariamente crianças. Similarmente ao *E. vermicularis*, o *Trichuris trichiura* não penetra na mucosa intestinal e raramente causa doenças graves. Infecções profundas, no entanto, podem causar diarreia sanguinolenta e prolapso retal.

Esquistossomose

Esta doença que envolve os intestinos, mais comumente toma a forma de vermes adultos que residem nas veias mesentéricas. Os sintomas da esquistossomose intestinal são causados pelo aprisionamento dos ovos na mucosa e na submucosa (Fig. 17-31*C*). A reação imunológica resultante é frequentemente granulomatosa e pode causar sangramento ou mesmo obstrução. Mais detalhes são apresentados no Capítulo 8.

Cestódeos Intestinais

As três espécies primárias de cestódeos que afetam humanos são *Diphyllobothrium latum*, as tênias de peixes; *Taenia solium*, as tênias de porcos; e *Hymenolepis nana*, tênias anãs. Elas residem exclusivamente na luz intestinal e são transmitidas pela ingestão de peixe, carne, ou carne de porco crus ou malcozidos que contenham larvas encistadas. A liberação das larvas possibilita a adesão à mucosa intestinal através de sua cabeça, ou escólex. O verme retira seus nutrientes do fluxo de alimentos e aumenta por meio da formação de segmentos repletos de ovos, chamados de proglótides. Os humanos são geralmente infectados por um único verme, e já que o verme não penetra na mucosa intestinal, a eosinofilia periférica geralmente não ocorre. No entanto, a carga do parasita pode ser escalonada, já que os vermes adultos podem crescer até vários metros de comprimento. Grandes números de proglótides e ovos são eliminados nas fezes. Os sintomas clínicos incluem dor abdominal, diarreia e náusea, mas a maioria dos casos é assintomática. Ocasionalmente, o *D. latum* causa deficiência de vitamina B_{12} e anemia megaloblástica, pois ele compete com o hospedeiro pela B_{12} da alimentação. A identificação de proglótides e ovos nas fezes é o método mais eficiente de diagnóstico.

Entamoeba histolytica

Este protozoário causa a amebíase e é disseminado por transmissão fecal-oral. A *E. histolytica* infecta aproximadamente 500 milhões de pessoas em países como Índia, México e Colômbia, e causa 40 milhões de casos de disenteria e abscesso hepático todos os anos. Os cistos da *E. histolytica*, os quais possuem uma parede de quitina e quatro núcleos, são resistentes ao ácido gástrico, uma característica que permite que eles passem através do estômago sem sofrer danos. Os cistos então colonizam a superfície epitelial do cólon e liberam trofozoítos, formas ameboides que se reproduzem sob condições anaeróbicas.

Embora a amebíase afete o ceco e o cólon ascendente, com maior frequência, o cólon sigmoide, o reto e o apêndice também podem estar envolvidos. A disenteria se desenvolve quando a ameba se conecta ao epitélio colônico, induz a apoptose, invade as criptas e se esconde lateralmente na lâmina própria. Com isso, recruta neutrófilos, causa danos teciduais e cria uma úlcera em forma de cantil com entrada estreita e base larga. O diagnóstico histológico pode ser difícil, já que as amebas são similares aos macrófagos em tamanho e aparência geral (Fig. 17-31*D*). Os parasitas penetram nos vasos esplâncnicos e embolizam para o fígado para produzir abscessos em cerca de 40% dos pacientes com disenteria amebiana. Os abscessos hepáticos amebianos, os quais podem exceder 10 cm em diâmetro, têm uma reação inflamatória escassa nas suas margens e um revestimento rugoso de fibrina. Os abscessos persistem após a doença intestinal aguda ter regredido e podem, raramente,

alcançar o pulmão e o coração por extensão direta. As amebas também podem se espalhar para os rins e cérebro, via corrente sanguínea.

Os indivíduos com amebíase podem apresentar dor abdominal, diarreia sanguinolenta ou perda de peso. Ocasionalmente, a colite necrosante aguda ou o megacólon ocorrem, e ambos estão associados a mortalidade significativa. Os parasitas não possuem mitocôndrias ou enzimas do ciclo de Krebs e são, portanto, fermentadores obrigatórios de glicose. O metronidazol, que inibe a oxidorredutase piruvato, uma enzima necessária para a fermentação, é o tratamento mais eficaz para doenças sistêmicas.

Giardia lamblia

Estes organismos, também conhecidos como *G. duodenalis* ou *G. intestinalis*, foram inicialmente descritos por van Leeuwenhoek, o inventor do microscópio, que descobriu o patógeno em suas próprias fezes. *Giardia lamblia* são os patógenos parasitários mais comuns em humanos e são disseminados por água e alimentos contaminados por fezes. A infecção pode ocorrer após a ingestão de apenas 10 cistos. Como os cistos são resistentes ao cloro, a *Giardia* é endêmica em suprimentos públicos de água não filtrada. Elas estão comumente presentes em córregos rurais, explicando a infecção em camponeses que os usam como fontes de água. A infecção pode ocorrer pela rota fecal-oral, e como os cistos são estáveis, eles podem ser acidentalmente deglutidos durante a natação em água contaminada.

As *Giardias* são protozoários flagelados que causam uma queda na expressão das enzimas da borda em escova, incluindo a lactase. Além disso, elas causam lesões aos microvilos e apoptose das células epiteliais do intestino delgado. As respostas secretórias IgA e IL-6 da mucosa são importantes para eliminar as infecções por *Giardia.* Indivíduos imunossuprimidos, agamaglobulinêmicos ou desnutridos são frequentemente afetados de forma grave. As *Giardia* podem escapar da eliminação pela imunidade através de modificação contínua do principal antígeno da superfície, proteína variante da superfície, e podem persistir por meses ou anos, enquanto causam sintomas intermitentes.

Os trofozoítos das *Giardia* podem ser identificados em biópsias duodenais com base em seu formato característico de pera e pela presença de dois núcleos do mesmo tamanho. A despeito do grande número de trofozoítos, os quais estão altamente ligados aos enterócitos vilosos da borda em escova, não há invasão e a morfologia intestinal pode estar normal (Fig. 17-31*E*). No entanto, o encurtamento das vilosidades com números aumentados de linfócitos intraepiteliais e infiltrado inflamatório misto na lâmina própria pode se desenvolver em pacientes com infecções acentuadas.

A giardíase pode ser subclínica ou acompanhada por diarreia aguda ou crônica, má absorção e perda de peso. A infecção geralmente é documentada pela detecção imunofluorescente de cistos em amostras de fezes. Embora a terapia antimicrobiana oral seja efetiva, a recorrência é comum.

Cryptosporidium

Assim como nas *Giardia*, os *Cryptosporidia* são uma causa importante de diarreia pelo mundo. A criptosporidiose foi descoberta pela primeira vez nos anos 1980 como um *agente da diarreia crônica em pacientes com AIDS* e é agora reconhecida como uma causa de doença aguda, autolimitada, em hospedeiros imunologicamente normais. A criptosporidiose também causa diarreia persistente em residentes de países em desenvolvimento. Os organismos estão presentes em todo o mundo, com exceção da Antártida, porque os oocistos são mortos por congelamento. Os oocistos são resistentes ao cloro e podem, portanto, persistir em água tratada, porém não filtrada. A água potável contaminada continua a ser o meio mais comum de transmissão. O maior surto documentado, um resultado da purificação inadequada da água, ocorreu em 1993 em Milwaukee, Wisconsin, e afetou mais de 400.000 pessoas. Como a giardíase, a criptosporidiose pode se espalhar nos participantes de esportes aquáticos através da água contaminada. A infecção alimentar ocorre menos frequentemente.

Humanos são infectados por diferentes espécies de *Cryptosporidium*, incluindo *C. hominis* e *C. parvum*. Todos podem passar por um ciclo de vida completo, com fases reprodutivas assexuadas e sexuadas, em um único hospedeiro. O oócito encistado ingerido, do qual 10 são suficientes para causar infecção sintomática, libera esporozoítas após a ativação das proteases pelo ácido gástrico. Os esporozoítas são móveis e possuem organelas especializadas que se unem à borda em escova e causam mudanças no citoesqueleto do enterócito. Essas mudanças induzem o enterócito a ingerir o parasita, o qual se fixa em um vacúolo endocítico dentro dos microvilos. A presença do parasita resulta na má absorção de sódio, secreção de cloreto e permeabilidade

aumentada da junção oclusiva (*tight junction*), as quais são responsáveis pela diarreia aquosa, não sanguinolenta, que se segue.

A alteração histológica da mucosa é geralmente mínima, mas a criptosporidiose persistente em crianças e a infecção grave em pacientes imunossuprimidos podem resultar em atrofia das vilosidades, hiperplasia de cripta e infiltrado inflamatório. Embora o esporozoíta seja intracelular, ele parece, por microscopia óptica, estar posicionado no topo da membrana apical da célula epitelial (Fig. 17-31*F*). Os organismos estão tipicamente mais concentrados no íleo terminal e no cólon proximal, mas podem estar presentes ao longo do intestino, no trato biliar e mesmo no trato respiratório de pacientes imunodeficientes. O diagnóstico é baseado no aparecimento de oocistos nas fezes.

Conceitos-chave

Enterocolite Infecciosa

- O ***Vibrio cholerae*** secreta uma toxina pré-formada que causa a secreção maciça de cloreto. A água segue o gradiente osmótico resultante, o que leva à *diarreia secretória*.
- O ***Campylobacter jejuni*** é o patógeno bacteriano entérico mais comum nos países em desenvolvimento e também causa a diarreia dos viajantes. A maioria dos isolados é não invasiva.
- ***Salmonella* e *Shigella* spp.** são invasivas e associadas com a diarreia sanguinolenta exsudativa (disenteria).
- A **infecção por *Salmonella*** é uma causa comum de envenenamento alimentar.
- A ***S. typhi*** pode causar doença sistêmica (febre tifoide).
- A **colite pseudomembranosa** é frequentemente desencadeada por terapia com antibióticos, a qual permite a colonização pelo ***Clostridium difficile***. O organismo libera toxinas que rompem a função epitelial. A resposta inflamatória associada inclui características erupções neutrofílicas, tipo vulcânicas, a partir das criptas colônicas que se espalham para formar pseudomembranas mucopurulentas.
- O **norovírus** é uma causa muito comum de diarreia autolimitada, tanto em adultos quanto em crianças. Ele é disseminado de pessoa a pessoa em casos esporádicos e através da água em casos epidêmicos.
- O **rotavírus** é a causa mais comum de diarreia grave na infância e também de mortalidade por diarreia no mundo. A diarreia é causada pela perda de enterócitos maduros, resultando em má absorção e secreção.
- **Infecções por parasitas e protozoários** afetam mais da metade da população mundial de forma crônica ou recorrente. Cada parasita possui ciclo de vida e reação tecidual distintas. A maioria está associada à eosinofilia tecidual e sistêmica.

Síndrome do Intestino Irritável

A síndrome do intestino irritável (SII) é caracterizada por dor crônica e recidivante no abdome, além de distensão e alterações nos hábitos intestinais. Apesar dos sintomas bastante reais, a avaliação macro e microscópica é normal na maioria dos pacientes com SII. Logo, o diagnóstico depende dos sintomas clínicos e do teste funcional. A SII deve ser reconhecida como uma síndrome, sendo que múltiplas doenças são representadas sob este descritor global. Ela é atualmente dividida em subtipos, conforme definição por revisões sucessivas dos critérios de Roma.

Patogenia

A patogenia da SII continua mal definida, apesar de haver claramente ligação entre estressores psicológicos, dieta, perturbação do microbioma intestinal, aumento nas respostas sensoriais entéricas para o estímulo gastrointestinal e motilidade GI anormal. Por exemplo, pacientes com SII que sofrem de *constipação ou diarreia predominantes* tendem a ter contrações colônicas diminuídas e taxas de trânsito aumentadas. O excesso de síntese ou a má absorção do ácido biliar têm sido identificados como a causa predominante de diarreia na SII, provavelmente devido aos efeitos dos ácidos biliares na motilidade intestinal.

Outros dados ligam os distúrbios na função do sistema nervoso entérico à SII, sugerindo um papel no distúrbio da sinalização do eixo cérebro-intestino. Consistente com esse argumento, os estudos de sequenciamento profundo e ampla associação com genomas ligaram diversos genes candidados à SII, incluindo os transportadores de recaptação da serotonina, receptores dos canabinoides e mediadores inflamatórios relacionados ao TNF. Além disso, os antagonistas dos receptores de 5-HT3 são eficazes em muitos casos de SII com diarreia predominante. Opioides e agentes psicoativos, com efeitos anticolinérgicos, também são comumente utilizados para o tratamento da SII com diarreia predominante.

Um grupo separado de pacientes com SII relaciona o surgimento a um surto de gastroenterite infecciosa, sugerindo que a ativação imune ou, alternativamente, uma mudança no microbioma do intestino pode estimular o surgimento de alguns casos. Apesar de não ser provado, isto pode explicar a eficácia do transplante fecal em alguns casos de SII.

Pode haver alguma sobreposição nos mecanismos subjacentes da SII com constipação ou diarreia predominantes. Por exemplo, polimorfismos com um único nucleotídeo em mediadores de imunidade têm sido detectados em ambos os casos.

Aspectos Clínicos

O pico de prevalência da SII está entre 20 e 40 anos de idade, e há uma predominância feminina significativa. A variabilidade nos critérios diagnósticos dificulta a determinação da incidência, mas a maioria dos autores relata a prevalência de 5% a 10% em países desenvolvidos. A SII é atualmente diagnosticada utilizando-se os critérios clínicos que requerem a ocorrência de dor abdominal ou desconforto pelo menos 3 dias por mês, por mais de 3 meses, com melhora após a defecação e uma mudança na frequência ou forma das fezes. Outros casos, como infecção entérica ou doença intestinal inflamatória, devem ser excluídos.

A SII não está associada a sequelas graves de longo prazo, mas os pacientes afetados podem sofrer uma cirurgia abdominal desnecessária em função de dor crônica e a sua habilidade de relacionamento social pode estar comprometida. O prognóstico da SII está mais intimamente relacionado à duração do sintoma, estando a longa duração correlacionada à reduzida probabilidade de melhora.

Doença Intestinal Inflamatória

A *doença intestinal inflamatória* (DII) é uma condição crônica resultante da ativação imunológica inapropriada da mucosa. Os dois distúrbios que compreendem a DII são a *colite ulcerativa* e a *doença de Crohn*. Descrições da colite ulcerativa e da doença de Crohn datam desde a antiguidade e pelo menos desde o século XVI, respectivamente, mas foram necessárias técnicas microbiológicas modernas para excluir etiologias infecciosas convencionais para essas doenças. Conforme será discutido posteriormente, a microbiota luminal provavelmente desempenha um papel na patogenia da DII.

A distinção entre colite ulcerativa e doença de Crohn baseia-se em grande parte na distribuição do local afetado (Fig. 17-32) e na expressão morfológica da doença (Tabela 17-9). **A colite ulcerativa é limitada ao cólon e ao reto e estende-se apenas à mucosa e à submucosa. Em contraste, a doença de Crohn, também chamada de ileíte regional (pelo frequente comprometimento ileal), pode comprometer qualquer trecho do trato GI e é tipicamente transmural**.

Tabela 17-9

Características que Diferenciam Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Característica	Doença de Crohn	Colite Ulcerativa
Macroscópicas		
Região do intestino	Íleo ± cólon	Somente cólon
Distribuição	Lesões salteadas	Difusa
Estenose	Sim	Rara
Aparência da parede	Espessa	Fina
Microscópicas		
Inflamação	Transmural	Limitada à mucosa
Pseudopólipos	Moderada	Acentuada
Úlceras	Profundas, tipo facada (fendas longas longitudinais)	Superficiais, com base ampla
Reação linfoide	Acentuada	Moderada
Fibrose	Acentuada	Leve a ausente
Serosite	Acentuada	Leve a ausente
Granulomas	Sim (~35%)	Não
Fístulas/seios	Sim	Não
Clínicas		
Fístula perianal	Sim (em doença no cólon)	Não
Má absorção de gordura/ vitaminas	Sim	Não
Potencial de malignidade	Com o envolvimento do cólon	Sim
Recorrência após a cirurgia	Comum	Não
Megacólon tóxico	Não	Sim

Todas as características podem não estar presentes em um único caso.

DOENÇA DE CROHN

COLITE ULCERATIVA

Lesões salteadas

Envolvimento colônico contínuo, começando no reto

Pseudopólipo

Úlcera

Inflamação transmural
Ulcerações
Fissuras

FIGURA 17-32 Distribuição das lesões nas doenças inflamatórias dos intestinos. A distinção entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa é, primariamente, baseada na morfologia.

Epidemiologia

A colite ulcerativa e a doença de Crohn frequentemente apresentam-se em adolescentes e em adultos no começo da 2ª década de vida, sendo que a primeira é bem mais comum em mulheres. A DII é mais comum entre caucasianos, e nos Estados Unidos, ocorre de três a cinco vezes mais frequentemente entre judeus Ashkenazi, do leste europeu, do que na população geral. Isso se deve, pelo menos em parte, a fatores genéticos discutidos posteriormente. A distribuição geográfica da DII é muito variável, porém mais comum na América do Norte, norte da Europa e Austrália. Contudo, a incidência mundial está aumentando, tornando-se mais comum em regiões como África, América do Sul e Ásia, onde sua prevalência era baixa historicamente. As hipóteses de higiene sugerem que esse aumento esteja relacionado às condições de armazenamento de alimentos, queda na contaminação dos alimentos e mudanças na composição da microbiota do intestino. Aparentemente, isso resulta no desenvolvimento inadequado do processo regulatório que limita as respostas de imunidade da mucosa. Esse processo, por sua vez, permite que os organismos microbianos, associados à mucosa, desencadeiem a inflamação persistente e crônica em hospedeiros suscetíveis. Embora muitos detalhes em suporte a tal hipótese estejam faltando, a observação de que as infestações por helminto, que são endêmicas em regiões onde a incidência da DII é baixa, podem prevenir a DII em modelos de animais e reduzir a doença em alguns pacientes, dá suporte a essa ideia.

Patogenia

Apesar de as causas precisas ainda não terem sido definidas, **muitos pesquisadores acreditam que a DII resulta dos efeitos combinados de alterações nas interações de hospedeiros com a microbiota intestinal,**

disfunção epitelial intestinal, respostas imunológicas aberrantes da mucosa e composição alterada do microbiota do intestino. Essa visão obtém suporte de estudos epidemiológicos, genéticos e clínicos, assim como dos modelos laboratoriais da DII (Fig. 17-33).

FIGURA 17-33 Um modelo para a patogênese de DII. Aspectos da doença de Crohn e da colite ulcerativa são mostrados. Veja o texto para maiores detalhes.

- **Genética**. Há evidências convicentes de que fatores genéticos contribuem para a DII. O risco da doença é maior quando há um membro da família afetado, e, na doença de Crohn, a taxa de concordância para gêmeos monozigóticos aproxima-se de 50%. Os fatores genéticos podem também contribuir para a expressão fenotípica da doença, porque os gêmeos afetados pela doença de Crohn tendem a apresentá-la com poucos anos de diferença e a desenvolver a doença em regiões similares do trato GI. A concordância dos gêmeos monozigóticos para a colite ulcerativa é de somente 15%, sugerindo que os fatores genéticos sejam menos dominantes do que na doença de Crohn. A concordância para os gêmeos dizigóticos é menos de 10% em ambas as formas de DII.

Amplos estudos de associação do genoma, com base na população, identificaram mais de 160 genes associados à DII. Muitos desses são compartilhados entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa, assim como outras doenças imunomediadas complexas. É interessante notar que diversos genes associados à DII sobrepõem-se aos genes envolvidos nas respostas à micobacteria, incluindo o *Mycobacterium tuberculosis* e o *Mycobacterium leprae.* Isto apoia a ideia de que as interações hospedeiro-microbianas são essenciais para a patogenia da DII e podem explicar algumas sobreposições na histopatologia da doença de Crohn e infecção micobacteriana. Um dos genes mais fortemente associados à doença de Crohn é o *NOD2* (domínio 2 de ligação de oligomerização de

nucleotídeos) o qual codifica uma proteína intracelular que se liga aos peptidoglicanos bacterianos e ativa eventos de sinalização, incluindo a via NF-κB. Apesar do aumento do risco atribuído aos polimorfismos do *NOD2*, deve-se lembrar que menos de 10% dos indivíduos que carregam variantes de risco associadas ao *NOD2* desenvolvem a doença. Dessa forma, assim como todos os genes associados à DII, um gene específico confere apenas um pequeno aumento no risco de desenvolvimento dessas doenças.

Além do *NOD2*, dois genes relacionados à doença de Crohn, de interesse particular, são o *ATG16L1* (tipo-16 relacionado com autofagia) e o *IRGM* (GTPase M relacionada com a imunidade). Ambos fazem parte de vias autofágicas essenciais para as respostas celulares às bactérias intracelulares. O *ATG16L1* também pode regular a homeostase epitelial.

NOD2, *ATG16L1* e *IRGM* são expressos em múltiplos tipos celulares, e seus papéis específicos na patogenia da doença de Crohn ainda não foram definidos. No entanto, todos os três estão envolvidos no reconhecimento e resposta a patógenos intracelulares, justificando a hipótese de que respostas imunológicas inapropriadas a bactérias luminais são um importante componente da patogenia da DII.

- **Respostas imunológicas da mucosa**. Diversas observações reforçam o papel das respostas de imunidade da mucosa na patogenia de DII. Algumas dessas são:
  - As células T auxiliares são ativadas na doença de Crohn e a resposta é polarizada no tipo T_H1 (Cap. 6).
  - As células T tipo T_H17 têm uma probabilidade maior de contribuir para a patogenia da doença. Consistentes com essa teoria, certos polimorfismos do receptor IL-23, que está envolvido no desenvolvimento e manutenção das células T_H17, conferem reduções acentuadas no risco tanto da doença de Crohn quanto da colite ulcerativa.
  - Muitas citocinas pró-inflamatórias, incluindo a TNF, interferon-γ e IL-13, bem como moléculas imunorregulatórias, como a IL-10 e TGF-β, aparentam ter um papel importante na patogenia da DII. O papel do IL-10 é apoiado por observações que mostram que as mutações autossômicas recessivas na IL-10 e no gene receptor de IL-10 estão ligadas ao surto precoce e grave da DII.

No geral, enquanto detalhes precisam ser definidos, fica claro que a ativação desordenada da imunidade da mucosa e defeitos de imunorregulação contribuem para o desenvolvimento da colite ulcerativa e doença de Crohn. Agentes imunossupressores continuam sendo a base de tratamento dessas condições.

- **Defeitos epiteliais**. Uma variedade de defeitos epiteliais foi descrita tanto na doença de Crohn quanto na colite ulcerativa. Alguns exemplos são exibidos a seguir:
  - Defeitos na função de barreira da junção epitelial intestinal estão presentes em pacientes com a doença de Crohn e em um subconjunto de seus parentes de primeiro grau saudáveis. Em pacientes com doença de Crohn e seus parentes, essa disfunção da barreira está associada a polimorfismos específicos *NOD2* associados à doença; modelos experimentais demonstram que essa disfunção pode ativar a imunidade mucosa inata e adaptativa e sensibilizar o indivíduo à doença.
  - Alguns polimorfismos, como os que envolvem *ECM1* (proteína 1 da matriz extracelular), os quais inibem a metaloproteinase 9, estão ligados à colite ulcerativa, mas não à doença de Crohn. Nesse contexto, é notável que a inibição da metaloproteinase 9 da matriz reduza a gravidade da colite em modelos experimentais.
  - Certos polimorfismos no fator de transcrição *HNFA* são associados à colite ulcerativa, mas não à doença de Crohn. Os polimorfismos *HNFA* também são fortemente associados ao diabetes surgido na maturidade em jovens (MODY, do inglês, *maturity onset diabetes of the young*), os quais, como a DII, estão associados à função reduzida da barreira intestinal.

Juntos, esses dados sugerem que desarranjos na função epitelial são componentes importantes e essenciais para a patogenia de DII.

- **Microbiota**. A abundância da microbiota na luz GI é surpreendente, chegando a 10^{12} organismos por milímetro no cólon e 50% de massa fecal. No total, esses organismos ultrapassam bastante as células humanas em nossos corpos, um lembrete de que, em um nível celular, nós podemos ser apenas 10% humanos. Uma amostragem de dados que apoia a noção de que a microbiota possui um papel na evolução da DII é a seguinte:
  - Conforme mencionado, a ligação com o *NOD2* aponta para o envolvimento de micróbios na causa da doença de Crohn.
  - A presença de anticorpos contra a proteína bacteriana flagelina é mais comum em pacientes com a doença de Crohn do que nos que possuem doenças variantes associadas ao *NOD2*, formação de estreitamentos,

perfuração e envolvimento do intestino delgado. Em contrapartida, os anticorpos antiflagelina são raros em pacientes com colite ulcerativa.

- Estudos de transferência microbiana podem induzir ou reduzir a doença em modelos animais de DII, e testes clínicos sugerem que bactérias probióticas (ou benéficas) ou até mesmo transplantes microbianos fecais, a partir de indivíduos saudáveis, podem beneficiar pacientes com DII.

Um modelo que unifica os papéis da microbiota intestinal, da função epitelial e da imunidade da mucosa sugere um ciclo pelo qual o fluxo transepitelial dos componentes bacterianos luminais ativa as respostas de imunidade inata e adaptativa. Em hospedeiros geneticamente suscetíveis, a liberação subsequente de TNF e outros sinais imunomediados direciona o epitélio para aumentar a permeabilidade das junções oclusivas, o que causa aumento subsequente no influxo do material luminal. Esses eventos podem estabelecer um ciclo autoamplificador que dá origem a respostas imunes de má adaptação e de lesão.

Doença de Crohn

A doença de Crohn, um epônimo baseado na descrição por Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, existe há séculos. Luis XIII da França (1601-1643) sofria de diarreia sanguinolenta recorrente, febre, abscesso retal, úlceras no intestino delgado e no cólon e fístulas que começaram aos 20 anos de idade, muito provavelmente em função da doença de Crohn.

Morfologia

A doença de Crohn pode ocorrer em qualquer área do trato GI, mas os locais mais comumente envolvidos, na apresentação, são o íleo terminal, a válvula ileocecal e o ceco. A doença é limitada somente ao intestino delgado em cerca de 40% dos casos, sendo que o intestino delgado e o cólon estão ambos envolvidos em 30% dos pacientes. O restante tem somente o envolvimento colônico. A presença de áreas múltiplas, separadas e nitidamente delineadas da doença, resultando em **lesões salteadas**, é característica da doença de Crohn e pode ajudar na diferenciação da colite ulcerativa. Os estreitamentos são comuns na doença de Crohn, mas geralmente eles não se desenvolvem na colite ulcerativa (Fig. 17-34*A*).

FIGURA 17-34 Patologia macroscópica da doença de Crohn. **A,** Estenose do intestino delgado. **B,** Úlceras lineares na mucosa, as quais conferem uma aparência de pavimentação com pedra à mucosa, e espessamento da parede intestinal. **C,** Perfuração e serosite associada. **D,** Gordura residual.

A lesão inicial, a **úlcera aftosa**, pode progredir, e lesões múltiplas frequentemente se fundem formando úlceras alongadas e serpentiformes, orientadas ao longo do eixo do intestino (Fig. 17-34*B*). Edema e perda da textura normal da mucosa são comuns. A mucosa poupada entremeada, uma consequência da distribuição em placas da doença de Crohn, resulta em uma aparência com textura grosseira em **pedra de calçamento**, na qual o tecido doente é deprimido e abaixo do nível da mucosa normal (Fig. 17-34*B*). **Fissuras** desenvolvem-se frequentemente entre as dobras da mucosa e podem estender-se profundamente para tornarem-se tratos fistulosos ou locais de perfuração (Fig. 17-34*C*). A parede intestinal apresenta-se espessada e de aspecto

borrachudo, como consequência do edema transmural, da inflamação, da fibrose submucosa e da hipertrofia da muscular própria, os quais contribuem para a formação da estenose (Fig. 17-34*A*). Em casos com doença transmural extensa, a gordura mesentérica estende-se frequentemente ao redor da superfície serosa **(gordura trepadeira)** (Fig. 17-34*D*).

As características microscópicas da doença de Crohn ativa incluem neutrófilos abundantes que se infiltram e lesionam o epitélio da cripta. Os grupos de neutrófilos dentro da cripta são conhecidos como **abscessos de cripta** e estão frequentemente associados à destruição das criptas. A ulceração é comum na doença de Crohn e pode haver uma transição aguda entre a mucosa ulcerada e a normal adjacente. Mesmo em áreas onde o exame macroscópico sugira uma doença difusa, a patologia microscópica pode aparecer em placas. Ciclos repetidos de destruição e regeneração das criptas levam a **distorção da arquitetura da mucosa**. As criptas normalmente retas e paralelas tomam forma ramificada bizarra e posicionam-se de maneira incomum umas em relação às outras (Fig. 17-35*A*). A metaplasia epitelial, outra consequência da recorrência de lesão crônica, frequentemente toma a forma de glândulas gástricas aparentemente antrais, e é chamada de metaplasia pseudopilórica. A **metaplasia de células de Paneth** também pode ocorrer no cólon esquerdo, onde as células de Paneth são normalmente ausentes. Essas alterações arquitetônicas e metaplásicas podem persistir mesmo quando a inflamação ativa for curada. A atrofia da mucosa, com perda das criptas, pode ocorrer após anos de doença. Os **granulomas não caseosos** (Fig. 17-35*B*), um marco da doença de Crohn, são encontrados em aproximadamente 35% dos casos e podem ocorrer em áreas de doença ativa ou em regiões não envolvidas de qualquer camada da parede intestinal (Fig. 17-35*C*). Os granulomas também podem estar presentes nos linfonodos mesentéricos. Granulomas cutâneos formam nódulos que são conhecidos como **doença de Crohn metastática** (um termo inadequado, já que não há câncer). A ausência de granulomas não exclui o diagnóstico de doença de Crohn.

FIGURA 17-35 Patologia microscópica da doença de Crohn. **A,** A organização desalinhada da cripta resulta de lesões e regenerações repetidas. **B,** Granuloma não caseoso. **C,** Doença de Crohn transmural, com granulomas submucosos e serosos (setas).

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas da doença de Crohn são extremamente variáveis. Na maioria dos pacientes, a doença começa com ataques intermitentes de diarreia, relativamente leves, febre e dor abdominal. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam doença aguda com dor no quadrante inferior direito, febre e diarreia sanguinolenta, que pode mimetizar apendicite aguda ou perfuração do intestino. Períodos de doença ativa são tipicamente interrompidos por períodos assintomáticos que duram de semanas a vários meses. A reativação da

doença pode estar associada a uma variedade de estímulos externos, incluindo estresse físico ou emocional, itens específicos da dieta e tabagismo. O último é um forte fator de risco exógeno para o desenvolvimento da doença de Crohn e, em alguns casos, o início da doença está associado à iniciação do tabagismo. Infelizmente, a interrupção do mesmo não gera uma remissão da doença.

A anemia por deficiência de ferro pode se desenvolver em indivíduos com doença colônica, enquanto a doença extensa do intestino delgado pode resultar em perda de proteínas séricas e hipoalbuminemia, má absorção generalizada de nutrientes, ou má absorção de vitamina B_{12} e sais biliares. *Estreitamentos fibrosantes*, particularmente do íleo terminal, são comuns e requerem ressecção cirúrgica. A doença frequentemente recorre no local da anastomose e até 40% dos pacientes necessitam de ressecções adicionais dentro de 10 anos. As *fístulas* se desenvolvem entre as alças do intestino e podem também envolver a bexiga urinária, a vagina e a pele abdominal e perianal. As *perfurações* e os abscessos peritoneais são comuns. Anticorpos Anti-TNF revolucionaram o tratamento da doença de Crohn, e outras terapias biológicas estão sendo disponibilizadas.

As *manifestações extraintestinais* da doença de Crohn incluem uveíte, poliartrite migratória, sacroileíte e espondilite anquilosante, eritema nodoso e baqueteamento das pontas dos dedos, qualquer um dos quais pode se desenvolver antes de a doença intestinal ser reconhecida. A pericolangite e a colangite esclerosante primária ocorrem na doença de Crohn com uma frequência maior do que em indivíduos sem a doença de Crohn, mas são mais comuns nos que possuem colite ulcerativa (veja adiante e no Cap. 18). Conforme será discutido posteriormente, o risco de adenocarcinoma colônico é maior em pacientes com DII de longa duração afetando o cólon.

Colite Ulcerativa

A colite ulcerativa está intimamente relacionada à doença de Crohn. No entanto, a doença na colite ulcerativa é limitada ao cólon e ao reto. Manifestações extraintestinais comuns da colite ulcerativa sobrepõem-se às da doença de Crohn e incluem poliartrite migratória, sacroileíte, espondilite anquilosante, uveíte e lesões na pele. Entre 2,5% e 7,5% dos indivíduos com colite ulcerativa também apresentam colangite esclerosante primária (Cap. 18). A perspectiva em longo prazo para pacientes com colite ulcerativa depende da gravidade da doença ativa e de sua duração.

Morfologia

Macroscopicamente, a colite ulcerativa sempre envolve o reto e se estende proximalmente e de modo contínuo para envolver parte ou todo o cólon. A doença do cólon inteiro é chamada de pancolite (Fig. 17-36*A*), enquanto a doença esquerda não se estende além do cólon transverso. Uma doença distal limitada pode ser chamada descritivamente de proctite ulcerativa ou proctossigmoidite ulcerativa. O intestino delgado é normal, embora inflamações leves da mucosa do íleo distal, chamadas de ileíte por refluxo, possam estar presentes em casos graves de pancolite. As lesões salteadas não são vistas (embora inflamações focais do apêndice e do ceco possam estar presentes ocasionalmente na colite ulcerativa do lado esquerdo).

FIGURA 17-36 Patologia macroscópica da colite ulcerativa. **A,** Colectomia total com pancolite mostrando a doença ativa, com uma mucosa avermelhada e granular no ceco (à esquerda) e uma mucosa lisa e atrófica, distalmente (à direita). **B,** Delineação nítida entre uma colite ulcerativa ativa (à direita) e a mucosa normal (à esquerda). **C,** Pólipos inflamatórios. **D,** Pontes mucosas.

Macroscopicamente, a mucosa colônica pode ser levemente avermelhada ou granular, ou apresentar extensas **úlceras de base larga**. Pode haver uma transição abrupta entre o cólon com a doença e o não envolvido (Fig. 17-36*B*). As úlceras são alinhadas em relação ao eixo longo do cólon, mas não repetem tipicamente as úlceras serpentiformes da doença de Crohn. Ilhas isoladas de mucosa regenerativa frequentemente formam protuberâncias no lúmen para criar **pseudopólipos** (Fig. 17-36*C*), e as pontas desses pólipos podem fundir-se para criar as **pontes mucosas** (Fig. 17-36*D*). A doença crônica pode levar à **atrofia da mucosa,** com uma superfície achatada e lisa que não apresenta as dobras normais. Diferentemente da doença de Crohn, **o espessamento mural não está presente, a superfície serosa é normal e as estenoses não ocorrem**. Contudo, a inflamação e os mediadores inflamatórios podem danificar a muscular própria e perturbar a função neuromuscular, levando à dilatação colônica e ao **megacólon tóxico**, que carrega um risco significativo de perfuração.

As características histológicas da mucosa afetada na colite ulcerativa são similares às da doença de Crohn colônica e incluem infiltrados inflamatórios, abscessos crípticos (Fig. 17-37*A*), distorção da cripta e metaplasia epitelial pseudopilórica (Fig. 17-37*B*). Todavia, **o processo inflamatório é difuso e geralmente limitado à mucosa e à submucosa superficial** (Fig. 17-37C). Nos casos graves, a destruição extensa da mucosa pode ser acompanhada por úlceras que se estendem mais profundamente na submucosa, mas a muscular própria é raramente envolvida. A fibrose submucosa, a atrofia da mucosa e a arquitetura distorcida da mucosa permanecem como resíduos da doença curada, mas a histologia também pode se reverter para quase normal após uma remissão prolongada. Os **granulomas não estão presentes** na colite ulcerativa.

A

B

C

FIGURA 17-37 Patologia microscópica da colite ulcerativa. **A,** Abscessos de cripta. **B,** Metaplasia pseudopilórica (parte inferior). **C,** A doença é limitada à mucosa. Compare com a Figura 17-35C.

Aspectos Clínicos

A colite ulcerativa é um distúrbio recorrente, caracterizado por ataques de diarreia sanguinolenta, com material mucoide viscoso, dor abdominal inferior e cólicas que são temporariamente aliviadas pela defecação. Estes sintomas podem persistir por dias, semanas ou meses antes de desaparecerem. O ataque inicial pode, em alguns casos, ser grave o suficiente para constituir uma emergência médica ou cirúrgica. Mais da metade dos pacientes

têm uma doença clinicamente leve, embora quase todos experimentem pelo menos uma recaída durante um período de 10 anos, e mais de 30% necessitem de uma colectomia nos 3 primeiros anos após o seu surgimento, em função dos sintomas incontroláveis. A colectomia cura efetivamente a doença intestinal na colite ulcerativa, mas as manifestações extraintestinais podem persistir.

Os fatores que promovem a colite ulcerativa não são conhecidos, mas a enterite infecciosa precede o início da doença em alguns casos. Em outros casos, o primeiro ataque é precedido por estresse psicológico, o qual pode estar ligado à recaída durante a remissão. O aparecimento inicial dos sintomas também foi relatado como ocorrendo logo após a interrupção do tabagismo em alguns pacientes, e o fumo pode aliviar parcialmente os sintomas. Infelizmente, os estudos da nicotina como agente terapêutico foram decepcionantes.

Colite Indeterminada

Devido a extensas sobreposições patológicas e clínicas entre a colite ulcerativa e a doença de Crohn (Tabela 17-9), o diagnóstico definitivo não é possível em aproximadamente 10% dos pacientes com DII. Esses casos, chamados de colite indeterminada, não envolvem o intestino delgado e têm doença colônica em um padrão contínuo que tipicamente indicaria uma colite ulcerativa. No entanto, a doença histológica focal, as fissuras, o histórico familiar de doença de Crohn, as lesões perianais, o início após o uso de cigarros ou outras características que não são típicas de colite ulcerativa podem induzir um exame endoscópico, radiográfico e histológico mais detalhado. Estudos sorológicos podem ser úteis nesses casos, porque os anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares são encontrados em 75% dos indivíduos com colite ulcerativa, mas somente em 11% com a doença de Crohn. Em contraste, os pacientes com colite ulcerativa tendem a não ter anticorpos para *Saccharomyces cerevisiae*, os quais estão frequentemente presentes naqueles com doença de Crohn. No entanto, mesmo os resultados sorológicos podem ser ambíguos em casos que são indeterminados na base clínica. Apesar da incerteza do diagnóstico, a sobreposição extensa no tratamento médico da colite ulcerativa e da doença de Crohn permite que os pacientes que possuem um diagnóstico de colite indeterminada possam ser tratados efetivamente.

Neoplasia Associada à Colite

Uma das principais complicações tardiasda colite ulcerativa e da doença de Crohn colônica é o desenvolvimento de neoplasia. O risco de displasia está relacionado a diversos fatores:

- *Duração da doença*. Risco nitidamente aumentado 8 a 10 anos após o início da doença.
- *Extensão da doença*. Pacientes com pancolite estão sob maior risco do que aqueles com a doença somente do lado esquerdo.
- *Natureza da resposta inflamatória*. Frequência e gravidade maiores da inflamação ativa (caracterizada pela presença de neutrófilos) conferem maior risco.

Para facilitar a detecção precoce da neoplasia, os pacientes são geralmente inscritos em programas de vigilância, aproximadamente 8 anos após o diagnóstico da DII. A principal exceção são os pacientes com DII e colangite esclerosante primária, os quais apresentam um risco ainda maior de desenvolverem câncer e são geralmente inscritos para observação no momento do diagnóstico. A vigilância necessita de biópsias regulares e extensas das mucosas, tornando essa prática custosa. Dessa forma, os trabalhos com pesquisa têm tido como foco a descoberta de marcadores moleculares da displasia.

O objetivo das biopsias de vigilância é a identificação do epitélio displásico, o qual é um precursor do carcinoma associado à colite. A displasia pode desenvolver-se em áreas planas da mucosa que não são macroscopicamente reconhecidas como anormais. Logo, técnicas avançadas de imagem endoscópica, incluindo a cromoendoscopia e endoscopia confocal, estão começando a ser usadas para aumentar a sensibilidade da detecção. A displasia associada à DII está classificada histologicamente como de baixo grau ou de alto grau (Fig. 17-38*A*, *B*) e pode ser multifocal. A displasia de alto grau pode estar associada ao carcinoma invasivo no mesmo local (Fig. 17-38*C*) ou em outro lugar no cólon e, portanto, frequentemente induz uma colectomia. A displasia de baixo grau pode ser tratada com colectomia ou seguida de perto, dependendo de uma variedade de fatores, incluindo a idade do paciente e o número de focos displásicos presentes. Os adenomas colônicos (ver adiante) também ocorrem em pacientes com DII, e, em alguns casos, pode ser difícil diferenciar tais adenomas de um foco polipoide de displasia associado à DII.

FIGURA 17-38 Displasia associada à colite. **A,** Displasia com extensa estratificação nuclear e hipercromasia nuclear acentuada. **B,** Disposição glandular cribriforme em displasia severa. **C,** Espécime de colectomia, com displasia severa na superfície e um subjacente adonocarcinoma invasivo. Um grande espaço cístico, preenchido com neutrófilos e revestido por adenocarcinoma invasivo é aparente (*seta*) sob a muscular da mucosa. Também é possível observar pequenas glândulas invasivas (*cabeça de seta*).

Outras Causas de Colite Crônica

Colite por Desvio

O tratamento cirúrgico da colite ulcerativa, doença de Hirschsprung e de outros distúrbios intestinais algumas vezes requer a criação de ostomia temporária ou permanente e um segmento distal cego do cólon, do qual o fluxo fecal normal é desviado. A colite pode se desenvolver no segmento desviado, particularmente em pacientes com colite ulcerativa. Além do eritema e da friabilidade da mucosa, a característica mais surpreendente da colite de desvio é o desenvolvimento de numerosos folículos linfoides na mucosa (Fig. 17-39*A*). Números aumentados de linfócitos, monócitos, macrófagos e plasmócitos na lâmina própria também podem estar presentes. Em casos graves, a histopatologia pode se assemelhar à DII e incluir abscessos crípticos, distorção da arquitetura da mucosa ou, raramente, granulomas. Os mecanismos responsáveis pela colite de desvio não são bem compreendidos, mas alterações na microbiota luminal e desvio do fluxo fecal que fornece nutrientes para as células epiteliais colônicas foram propostos. Em concordância com isso, os enemas contendo ácidos graxos de cadeia curta, um produto da digestão bacteriana no cólon e uma fonte importante de energia para as células epiteliais colônicas, podem promover uma recuperação da mucosa em alguns casos. A cura final é a reanastomose do segmento desviado.

FIGURA 17-39 Causas incomuns de colite. **A**, Colite de desvio. Note os grandes agregados linfoides com centros germinativos. **B,** Colite colagenosa com linfócitos intraepiteliais e uma densa faixa de colágeno subepitelial. **C,** Colite linfocítica.

Colite Microscópica

A colite microscópica engloba duas entidades, a *colite colagenosa* e a *colite linfocítica*. Essas doenças idiopáticas se apresentam, ambas, com diarreia crônica, sanguinolenta e aquosa sem perda de peso. Os estudos radiológicos e endoscópicos são tipicamente normais. A colite colagenosa, que ocorre primariamente em mulheres de meia-idade ou idosas, é caracterizada pela presença de uma densa camada de colágeno subepitelial, número aumentado de linfócitos intraepiteliais e infiltrado inflamatório misto na lâmina própria (Fig. 17-39*B*). A colite linfocítica é histologicamente similar, mas a camada de colágeno subepitelial é de espessura normal e o aumento nos linfócitos intraepiteliais é maior, frequentemente excedendo um linfócito T para cada cinco colonócitos (Fig. 17-39*C*). A colite linfocítica mostra uma forte associação com a doença celíaca e com doenças autoimunes, incluindo a doença de Graves, artrite reumatoide e gastrite autoimune ou linfocítica.

Doença do Enxerto-versus-Hospedeiro

A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro ocorre após o transplante de célula-tronco hematopoiética. O intestino delgado e o cólon estão envolvidos na maioria dos casos. Embora a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro seja decorrente do ataque das células T do doador sobre antígenos nas células epiteliais GI do receptor, o infiltrado linfocítico da lâmina própria é geralmente esparso. A apoptose epitelial, particularmente de células da cripta, é o achado histológico mais comum. Raramente, a destruição total da glândula acontece, embora as células endócrinas possam persistir. A doença do enxerto-*versus*-hospedeiro frequentemente apresenta-se na forma de diarreia aquosa, mas poder tornar-se sanguinolenta em casos graves.

Doença Diverticular Sigmoide

A doença diverticular geralmente se refere a bolsas externas adquiridas, pseudodiverticulares, da mucosa e submucosa colônicas. Diferentemente dos divertículos verdadeiros, como o divertículo de Meckel, elas não são investidas por todas as três camadas da parede colônica. Os divertículos colônicos são raros em pessoas com menos de 30 anos, mas a prevalência aproxima-se de 50% em populações adultas do Ocidente, com idade acima dos 60 anos. Os divertículos geralmente são múltiplos e a condição é conhecida como diverticulose. Essa doença é muito menos comum no Japão, assim como em países em desenvolvimento, provavelmente por causa das diferenças na alimentação. Além disso, a maioria dos divertículos na Ásia e África ocorre no cólon direito, mas esses casos são raros nos países do Ocidente. Os motivos dessa diferença de distribuição não são bem definidos.

Patogenia

O divertículo colônico resulta da estrutura única da muscular própria colônica e da pressão intraluminal elevada no cólon sigmoide. No local onde os nervos, *vasa recta* arterial e suas bainhas de tecido conjuntivo penetram no revestimento muscular circular interno, descontinuidades focais na parede muscular são criadas. Em outras partes do intestino, essas aberturas são reforçadas pela camada longitudinal externa da muscular própria, mas, no cólon, esta camada muscular está agrupada em três bandas chamadas de tênias do cólon (*taeniae coli*). A pressão intraluminal aumentada é provavelmente decorrente das contrações peristálticas exageradas, com sequestros espasmódicos de segmentos intestinais, e pode ser acentuada pelas dietas pobres em fibras, o que reduz a massa fecal, particularmente no cólon sigmoide.

Morfologia

Anatomicamente, os divertículos colônicos são pequenas bolsas externas, em forma de cantil, geralmente com 0,5 a 1 cm de diâmetro, que ocorrem em distribuição regular lado a lado com as tênias do cólon (Fig. 17-40*A*). Eles são mais comuns no cólon sigmoide, mas áreas mais extensas podem ser afetadas em casos graves. Como os divertículos são comprimíveis, facilmente esvaziados de conteúdos fecais, e frequentemente circundados pelos apêndices epiploicos repletos de gordura na superfície do cólon, eles podem passar despercebidos em um exame casual. O divertículo colônico tem uma parede fina composta de uma mucosa achatada ou atrófica, uma submucosa comprimida e uma muscular própria adelgaçada ou, mais frequentemente, totalmente ausente (Fig. 17-40*B* e *C*). A hipertrofia da camada circular da muscular própria no segmento intestinal afetado é comum. A obstrução do divertículo leva a alterações inflamatórias, produzindo diverticulite e peridiverticulite. Como a parede do divertículo é sustentada somente pelas mucosas da muscular e pela fina camada de tecido adiposo subseroso, a inflamação e a pressão aumentada dentro de um divertículo obstruído podem levar à perfuração. Com ou sem a perfuração, a diverticulite pode causar colite associada à doença diverticular segmentada, espessamento fibrótico na parede colônica e ao redor dela ou formação de estenose. A perfuração é rara, mas pode resultar em abscessos pericolônicos, tratos sinusais e, ocasionalmente, peritonite.

A

B

C

FIGURA 17-40 Doença diverticular sigmoide. **A**, Divertículos preenchidos com fezes são organizados regularmente. **B**, Corte transversal mostrando a evaginação da mucosa sob a muscular própria. **C**, Fotomicrografia, em pequeno aumento, de um divertículo sigmoide mostrando a protrusão da mucosa e submucosa através da muscular própria.

Aspectos Clínicos

A maioria dos indivíduos com doenças diverticulares continua assintomática ao longo de suas vidas. No entanto, cerca de 20% dos indivíduos com divertículos desenvolvem manifestações da doença diverticular, como cólicas intermitentes, desconforto abdominal inferior contínuo, constipação, distensão e a sensação de nunca ser capaz de esvaziar completamente o reto. Às vezes, os pacientes sentem constipação alternando com diarreia, o que pode imitar os sintomas da SII. Ocasionalmente, pode haver uma mínima perda de sangue crônica ou intermitente, e, em casos raros, hemorragia maciça. Quando presente, a hemorragia é microscopicamente visível nas fezes. Não está claro se uma dieta rica em fibras previne tal progressão ou protege contra a diverticulite, mas dietas suplementadas com fibras podem fornecer melhora sintomática. Mesmo quando a diverticulite ocorre, com frequência ela se resolve de modo espontâneo, e relativamente poucos pacientes necessitam de intervenção cirúrgica.

Conceitos-chave

- A **síndrome do intestino irritável (SII)** é caracterizada por dor crônica e recorrente no abdome, além de distensão e alterações nos hábitos, mas sem alteração histológica óbvia. A patogenia da SII não é definida, mas inclui contribuições de estressores psicológicos, dieta, microbiota do intestino, motilidade gastrointestinal anormal e o aumento das respostas sensoriais entéricas ao estímulo gastrointestinal.
- A **doença intestinal inflamatória (DII)** é um termo geral para a **colite ulcerativa** e **doença de Crohn**. A colite indeterminada é utilizada para casos de DII sem características definitivas de colite ulcerativa ou doença de Crohn.
- A **colite ulcerativa é limitada ao cólon, e contínua a partir do reto**, variando apenas a partir da doença retal à pancolite. Lesões em salto ou granulomas não estão presentes.
- A **doença de Crohn** afeta mais comumente o **íleo e ceco terminais**, mas qualquer local no trato gastrointestinal pode ser envolvido. **Lesões salteadas** são comuns e **granulomas não caseosos** também ocorrem.
- Ambas as formas de DII tipicamente apresentam-se em **jovens no começo da 2ª década de vida**, e estão associadas a **manifestações extraintestinais**.
- Acredita-se que a DII resulte de uma combinação de alterações nas interações entre o hospedeiro e a microbiota intestinal, disfunção epitelial intestinal e respostas imunológicas aberrantes da mucosa. Análises moleculares identificadam mais de 160 genes associados à DII, dos quais a função de apenas poucos é compreendida.
- O risco de **displasia epitelial colônica e adenocarcinoma** aumenta em pacientes com DII que tiveram doenças colônicas por mais de 8 a 10 anos.
- As duas formas de colite microscópica, **colite colagenosa** e **colite linfocítica**, causam diarreia aquosa crônica. Os intestinos apresentam-se macroscopicamente normais, e as doenças são identificadas por suas características histológicas.
- A **doença diverticular** do cólon sigmoide é comum em populações do Ocidente, acima dos 60 anos. As causas incluem dietas pobres em fibra, espasmo colônico e a anatomia única do cólon. A inflamação do divertículo, a **diverticulite**, afeta uma minoria dos que possuem **diverticulose**, mas pode causar perfuração em sua forma mais grave.

Pólipos

Os pólipos são mais comuns na região colorretal, mas podem ocorrer no esôfago, estômago ou intestino delgado. A maioria dos pólipos, senão todos, começa como pequenas elevações da mucosa. Estes são conhecidos com sésseis, um termo emprestado dos botânicos que o utilizam para descrever flores e folhas que crescem diretamente do caule sem uma haste. Conforme os pólipos sésseis aumentam, a proliferação de células adjacentes à massa e os efeitos da tração, na protrusão luminal, podem se combinar para criar um pedículo. Os pólipos com pedículos são chamados de pedunculados (ou pediculados). No geral, os pólipos intestinais podem ser classificados, quanto à sua natureza, como não neoplásicos ou neoplásicos. O pólipo neoplásico mais comum é o adenoma, o qual tem o potencial de evoluir para o câncer. Os pólipos não neoplásicos podem ser adicionalmente classificados como inflamatórios, hamartomatosos ou hiperplásicos.

Pólipos Hiperplásicos

Os pólipos hiperplásicos colônicos são proliferações epiteliais benignas, tipicamente descobertas na 6ª ou 7ª década de vida. A patogenia dos pólipos hiperplásicos não é completamente entendida, mas sabe-se que eles resultam da reposição diminuída de células epiteliais e do atraso na descamação das células epiteliais superficiais, levando ao empilhamento das células caliciformes e das células absortivas. Estima-se agora que essas lesões não apresentam potencial maligno. **Sua principal importância é que elas devem ser distinguidas dos adenomas serrilhados sésseis, os quais são histologicamente similares, mas que têm potencial maligno, como descrito adiante**. Também é importante lembrar que a hiperplasia epitelial pode ocorrer como uma reação não específica, adjacente ou sobrejacente a qualquer massa ou lesão inflamatória e, portanto, pode ser uma pista da presença de uma lesão próxima, clinicamente importante.

Morfologia

Os pólipos hiperplásicos são mais comumente encontrados no cólon esquerdo e costumam ter menos de 5 mm de diâmetro. Eles são protrusões nodulares lisas da mucosa, frequentemente nas cristas das pregas mucosas. Podem ocorrer singularmente, porém com mais frequência múltiplos, particularmente no cólon sigmoide e no reto. Histologicamente, os pólipos hiperplásicos são compostos de células caliciformes e absortivas maduras. A descamação atrasada dessas células leva a uma superpopulação que cria a superfície arquitetônica serrilhada, o marco morfológico dessas lesões (Fig. 17-41).O serrilhado é tipicamente restrito ao terço superior da cripta, ou menos.

FIGURA 17-41 Pólipo hiperplásico. **A,** Superfície do pólipo com aglomeração irregular das células epiteliais. **B,** A aglomeração resulta da superpopulação epitelial. **C,** A superpopulação epitelial causa uma arquitetura serrilhada quando as criptas são cortadas transversalmente.

Pólipos Inflamatórios

Os pólipos que se formam como parte da síndrome da úlcera retal solitária são exemplos de lesões puramente inflamatórias. Os pacientes se apresentam com uma tríade clínica de sangramento retal, descarga de muco e

lesão inflamatória da parede retal anterior. A causa subjacente é o relaxamento prejudicado do esfíncter anorretal, que cria um ângulo agudo na protuberância retal anterior e leva à abrasão recorrente e à ulceração da mucosa retal sobrejacente. Um pólipo inflamatório pode, por fim, se formar como consequência de ciclos crônicos de lesão e cura. O aprisionamento do pólipo no fluxo fecal leva ao prolapso da mucosa. As características histológicas distintivas de um pólipo inflamatório típico incluem infiltrado inflamatório misto, erosão e hiperplasia epitelial com hiperplasia fibromuscular da lâmina própria (Fig. 17-42).

FIGURA 17-42 Síndrome da úlcera solitária do reto. **A,** Glândulas dilatadas, epitélio proliferativo, erosões superficiais e infiltrado inflamatório são características típicas de um pólipo inflamatório. Entretanto, a hiperplasia do músculo liso, dentro da lâmina própria, sugere que também tenha ocorrido o prolapso da mucosa. **B,** Hiperplasia epitelial. **C,** Proliferação capilar similar ao tecido granular, dentro da lâmina própria, causada por erosão repetida.

Pólipos Hamartomatosos

Os pólipos hamartomatosos ocorrem esporadicamente ou como componentes de várias síndromes geneticamente determinadas ou adquiridas (Tabela 17-10).

Tabela 17-10

Síndromes de Polipose Gastrointestinal

Síndrome	Idade Média na Apresentação (em Anos)	Gene(s) Mutante(s); Via	Lesões Gastrointestinais	Manifestações Extragastrointestinais Selecionadas
Polipose juvenil	<5	*SMAD4, BMPR1A*; via de sinalização de TGF-β	Pólipos juvenis; risco de adenocarcinoma gástrico, do intestino delgado, do cólon e do pâncreas	Malformações congênitas, baqueteamento digital
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	*STK11*; AMP vias relacionadas a cinase	Pólipos arborizantes; Intestino delgado> cólon> estômago; adenocarcinoma do cólon	Máculas pigmentadas; risco de câncer de cólon, mama, pulmão, pâncreas e tireoide
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley*	<15	*PTEN*: via PI3K/AKT	Pólipos intestinais hamartomatosos /intestinais inflamatórios, lipomas, ganglioneuromas	Tumores benignos na pele, lesões de tireoide e de mama benignas e malignas; nenhum aumento de cânceres gastrointestinais
Síndrome de Cronkhite-Canada	>50	Não hereditária, causa desconhecida	Pólipos hamartomatosos de estômago, cólon, intestino delgado; anormalidades na mucosa não polipoide	Atrofia das unhas, perda de cabelos, pigmentação anormal da pele, caquexia e anemia. Fatal em até 50% dos casos.
Esclerose tuberosa		*TSC1* (hamartina), *TSC2* (tuberina); mTOR	Pólipos hamartomatosos	Deficiência mental, epilepsia, angiofibroma facial, tubérculos corticais (SNC), angiomiolipoma renal
Polipose adenomatosa familiar (PAF)				
PAF clássica	10-15	*APC*	Adenomas múltiplos	Hipertrofia congênita do EPR
PAF atenuada	40-50	*APC*	Adenomas múltiplos	
Síndrome de Gardner	10-15	*APC*	Adenomas múltiplos	Osteomas, tumores da tireoide e desmoides, cistos cutâneos
Síndrome de Turcot	10-15	*APC*	Adenomas múltiplos	Meduloblastoma, glioblastoma
Polipose associada a MYH	30-50	*MYH*	Adenomas múltiplos	

EPR, Epitélio pigmentado da retina; mTOR, alvo da rapamicina em mamíferos; SNC, sistema nervoso central.

*Também chamada de síndrome do tumor hamartoma-PTEN.

Apesar de se pensar originalmente que eles eram causados por anormalidades no desenvolvimento, agora sabe-se que muitas das síndromes de pólipos harmatomatosos são causadas por mutações da linhagem germinativa nos genes supressores de tumores ou proto-oncogenes. Algumas dessas síndromes estão associadas ao risco de câncer, tanto dentro dos pólipos quanto em qualquer outro lugar intra ou extraintestinal. Dessa forma, em algumas síndromes do pólipo harmatomatoso, os pólipos podem ser considerados lesões neoplásicas pré-malignas, parecidas com adenomas. Além disso, é importante reconhecer esses pólipos, devido às manifestações extraintestinais associadas e à possibilidade de que outros membros da família sejam afetados. Diversas dessas síndromes são discutidas a seguir, enquanto outras são resumidas na Tabela 17-10.

Pólipos Juvenis

Os pólipos juvenis são malformações focais do epitélio e da lâmina própria. Estes podem ser esporádicos ou sindrômicos, mas a morfologia das duas formas é frequentemente indistinguível. A grande maioria dos pólipos juvenis ocorre em crianças com menos de 5 anos de idade, mas também pode se apresentar em pacientes mais velhos. Grande parte dos pólipos juvenis está localizada no reto e se apresenta tipicamente com sangramento retal. Em alguns casos, podem ocorrer intussuscepção, obstrução intestinal ou prolapso do pólipo (através do esfíncter anal).

Os pólipos juvenis esporádicos são geralmente lesões solitárias e também podem ser chamados de pólipos de retenção. Em contraste, indivíduos com a síndrome autossômica dominante da polipose juvenil têm de três a 100 pólipos hamartomatosos e podem requerer uma colectomia para limitar a hemorragia crônica, e ocasionalmente grave, associada à ulceração do pólipo. Uma minoria dos pacientes também tem pólipos no estômago e intestino delgado, que podem sofrer transformações malignas. Malformações arteriovenosas pulmonares e outras malformações congênitas são manifestações extraintestinais reconhecidas da polipose juvenil.

Morfologia

A maioria dos pólipos juvenis tem menos de 3 cm de diâmetro. Eles são tipicamente lesões avermelhadas, pedunculadas, com superfície lisa e com espaços císticos característicos, aparentes após a clivagem. O exame microscópico mostra que estes cistos são glândulas dilatadas, repletas de mucina e de detritos inflamatórios (Fig. 17-43). O restante do pólipo é composto de lâmina própria expandida por infiltrado inflamatório misto. A muscular da mucosa pode estar normal ou adelgaçada.

FIGURA 17-43 Polipose juvenil. **A,** Pólipo juvenil. Note a erosão superficial e as criptas cisticamente dilatadas. **B,** Mucosa espessada, neutrófilos e resíduos inflamatórios podem acumular-se dentro das criptas dilatadas.

Embora a morfogênese dos pólipos juvenis não seja completamente compreendida, tem sido proposto que a

hiperplasia da mucosa é o evento iniciante. Essa hipótese é consistente com a descoberta de que as mutações nas vias que regulam o crescimento celular causam a polipose juvenil autossômica dominante. A mutação mais comum identificada é a do *SMAD4*, o qual codifica um intermediário citoplasmático na via de sinalização do TGF-β. A *BMPR1A*, uma cinase que é membro da superfamília do TGF-β, pode estar mutada em outros casos (Tabela 17-10). No entanto, essas mutações representam menos da metade dos pacientes, sugerindo que outros genes responsáveis pela polipose juvenil autossômica dominante continuam desconhecidos.

A displasia é extremamente rara nos pólipos juvenis esporádicos. Em contrapartida, a síndrome da polipose juvenil está associada com a displasia, tanto dentro dos pólipos juvenis quanto nos adenomas separados. Como resultado, entre 30% e 50% dos pacientes com polipose juvenil desenvolvem adenocarcinoma colônico até os 45 anos.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Esta síndrome autossômica dominante rara se apresenta em uma idade média de 11 anos com múltiplos pólipos GI hamartomatosos e hiperpigmentação mucocutânea. A última toma a forma de máculas azul-escuras a marrons nos lábios, narinas, mucosa oral, superfícies palmares, genitália e região perianal. Essas lesões são similares a sardas, mas são distinguidas por sua presença na mucosa oral. Os pólipos de Peutz-Jeghers podem iniciar uma intussucepção, que ocasionalmente é fatal. *A síndrome de Peutz-Jeghers possui grande importância e está associada a um alto risco de desenvolvimento de diversos tumores malignos*. O risco de morte é de aproximadamente 40% e a vigilância regular é recomendada desde o nascimento para tumores do cordão testicular, durante a infância para cânceres gástricos e do intestino delgado, e na 2ª e 3ª décadas de vida para cânceres do cólon, pancreáticos, de mama, de pulmão, de ovário e uterinos.

Patogenia

Mutações germinativas heterozigóticas de perda defunção no gene *STK11* estão presentes em aproximadamente metade dos indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers familiar, assim como em um subgrupo de pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers esporádica. Você irá se lembrar que, no Capítulo 7, vimos que o gene supressor de tumores *STK11* codifica uma cinase que regula a polarização da célula e age como um freio para o metabolismo do crescimento e anabolizante. Da mesma forma que é comum em outros genes supressores de tumores, a função da segunda cópia "normal" do *STK11* é frequentemente perdida através de mutações somáticas em cânceres que ocorrem na síndrome de Peutz-Jeghers, fornecendo uma explicação para o alto risco de neoplasia em pacientes afetados. É importante notar que cânceres do cólon também podem desenvolver-se em locais sem pólipos de Peutz-Jeghers.

Morfologia

Os pólipos da síndrome de Peutz-Jeghers são mais comuns no intestino delgado, embora eles possam ocorrer no estômago e no cólon, e, com muito menos frequência, na bexiga e nos pulmões. Macroscopicamente, os pólipos são grandes e pedunculados, com um contorno lobulado. O exame histológico demonstra uma rede arborizante característica de tecido conjuntivo, músculo liso, lâmina própria, e glândulas delimitadas por um epitélio intestinal aparentemente normal (Fig. 17-44). A arborização e a presença do músculo liso, entremeado com a lâmina própria, são úteis na distinção entre os pólipos da síndrome de Peutz-Jeghers e os pólipos juvenis.

FIGURA 17-44 Pólipo de Peutz-Jeghers. **A**, Superfície do pólipo (parte superior) sobrejacente ao estroma composto por feixes musculares lisos cruzando a lâmina própria. **B,** Arquitetura glandular complexa e a presença de músculo liso são características que distinguem os pólipos de Peutz-Jeghers dos pólipos juvenis. Compare com a Figura 17-42.

Aspectos Clínicos

Como a morfologia dos pólipos de Peutz-Jeghers pode se sobrepor à dos pólipos harmatomatosos esporádicos, a presença de múltiplos pólipos no intestino delgado, de hiperpigmentação mucocutânea e um histórico familiar positivo, é a chave para o diagnóstico. A detecção de mutações no *STK11* pode ser útil para se fazer o diagnóstico

em pacientes com pólipos e que não apresentam hiperpigmentação cutânea. No entanto, a ausência de mutações no *STK11* não exclui o diagnóstico, já que mutações em outros genes desconhecidos, até o momento, também podem causar a síndrome.

Pólipos Neoplásicos

Qualquer lesão de massa neoplásica no trato GI pode produzir uma protrusão mucosa, ou pólipo. Isto inclui os adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos (carcinoides), tumores estromais, linfomas e até cânceres metastáticos de locais distantes. *Os pólipos neoplásicos mais comuns são os adenomas colônicos, os quais são os precursores da maioria dos adenocarcinomas colorretais.*

Os adenomas são neoplasias epiteliais que variam de pequenos pólipos frequentemente pedunculados a grandes lesões sésseis. Há uma pequena predominância masculina, e eles estão presentes em cerca de 30% dos adultos que vivem no Ocidente, até os 60 anos. Como os pólipos são precursores do adenocarcinoma colorretal, é recomendado que todos os adultos nos Estados Unidos passem por vigilância aos 50 anos. Pacientes com risco aumentado, incluindo os que possuem familiares com histórico de adenocarcinoma colorretal, são tipicamente examinados, através de colonoscopia, pelo menos 10 anos antes da idade na qual o familiar foi diagnosticado. A abordagem preferida para a vigilância varia, mas a colonoscopia é a mais comum. Embora os adenomas sejam menos comuns na Ásia, sua frequência tem aumentado (em paralelo com o crescimento da incidência do adenocarcinoma colorretal) nessas populações, à medida que dietas e estilo de vida ocidentais tornaram-se mais comuns.

Os adenomas colorretais são caracterizados pela presença de displasia epitelial. De forma consistente, sendo lesões precursoras, a prevalência do adenoma colorretal se correlaciona com a do adenocarcinoma colorretal, e as distribuições dos adenomas e dos adenocarcinomas no cólon são similares. Grandes estudos demonstraram que a colonoscopia de vigilância regular e a remoção dos pólipos reduzem a incidência de adenocarcinoma colorretal. A despeito da forte relação, deve-se enfatizar que a maioria dos adenomas não progride para tornar-se adenocarcinomas. Não há ferramentas atualmente disponíveis para distinguir entre adenomas que irão ou não irão passar por transformação maligna, e, de fato, essa transformação pode ser ao acaso, dependendo da aquisição das mutações oncogênicas, que podem ser aleatórias. A maioria dos adenomas é clinicamente silenciosa, com exceção dos pólipos grandes que produzem sangramento oculto e anemia, além de raros adenomas vilosos que causam hipocalemia hipoproteinêmica, pela secreção de grandes quantidades de proteína e potássio.

Morfologia

Os adenomas típicos variam de 0,3 a 10 cm de diâmetro e podem ser pedunculados (Fig. 17-45*A*) ou sésseis. A superfície de ambos tem textura semelhante ao veludo ou à framboesa (Fig. 17-45*B*). Histologicamente, a característica da displasia epitelial é a hipercromasia, o alongamento e a estratificação nuclear (Fig. 17-46). Essas alterações são mais facilmente percebidas na superfície do adenoma e, frequentemente, acompanhadas por nucléolos grandes, citoplasma eosinofílico e uma redução no número de células caliciformes. Notavelmente, as células epiteliais não conseguem amadurecer enquanto migram da cripta para a superfície. Os adenomas pedunculados possuem pedículos fibromusculares delgados (Fig. 17-45*C*), contendo vasos sanguíneos proeminentes derivados da submucosa. O pedículo é geralmente recoberto por epitélio não neoplásico, mas o epitélio displásico pode estar presente.

FIGURA 17-45 Adenomas colônicos. **A**, Adenoma pedunculado (vista endoscópica). **B,** Adenoma com superfície aveludada. **C,** Fotomicrografia em pequeno aumento de um adenoma tubular pedunculado.

A | B | C | D

FIGURA 17-46 Aparência histológica de adenomas colônicos. **A,** Adenoma tubular com uma superfície lisa e glândulas arredondadas. A inflamação ativa está ocasionalmente presente em adenomas, sendo que neste caso podem-se observar a dilatação e a ruptura da cripta, na parte inferior. **B,** Adenoma viloso com projeções longas e finas, lembrando as vilosidades do intestino delgado. **C,** Células epiteliais displásicas (topo) com aumento da relação núcleo-citoplasma, núcleo hipercromático e alongado e pseudoestratificação nuclear. Compare com o epitélio não displástico, abaixo. **D,** Adenoma séssil serrilhado, revestido por células caliciformes, sem as características citológicas da displasia. Essa lesão pode ser distinguida de um pólipo hiperplásico pela extensão do processo neoplásico às criptas, resultando em crescimento lateral. Compare com o pólipo hiperplásico na Figura 17-44A.

Os adenomas podem ser classificados como **tubulares**, **tubulovilosos** ou **vilosos** com base em suas arquiteturas. Essas categorias, no entanto, possuem pouca importância clínica isoladamente. Os adenomas tubulares tendem a ser pólipos pequenos e pedunculados, compostos de glândulas arredondadas ou tubulares (Fig. 17-46*A*). Em contraste, os adenomas vilosos, que são frequentemente maiores e sésseis, são cobertos por

vilosidades delgadas (Fig. 17-46*B*). Os adenomas tubulovilosos têm uma mistura de elementos tubulares e vilosos. Embora os adenomas vilosos contenham focos de invasão mais frequentemente do que os adenomas tubulares, a arquitetura vilosa por si só não aumenta o risco de câncer, quando o tamanho do pólipo é considerado.

Adenomas serrilhados sésseis sobrepõem-se histologicamente aos pólipos hiperplásicos, mas são mais comumente encontrados no cólon direito. Apesar de seu potencial maligno, os adenomas serrilhados sésseis não possuem as características citológicas típicas de displasia que estão presentes em outros adenomas, resultando no fato de que alguns se referem a essas lesões como pólipos serrilhados sésseis. Os critérios histológicos para essas lesões incluem arquitetura serrilhada ao longo de todo o comprimento das glândulas, incluindo a base da cripta, dilatação da cripta e crescimento lateral (Fig. 17-46*D*).

O **carcinoma intramucoso** ocorre quando as células epiteliais displásicas rompem a membrana basal para invadir a lâmina própria ou a muscular da mucosa. Como os canais linfáticos funcionais estão ausentes na mucosa colônica, carcinomas intramucosos têm pouco ou nenhum potencial metastático e a polipectomia completa geralmente representa a cura (Fig. 17-47*A*). A invasão abaixo da muscular da mucosa, inclusive no pedículo submucoso de um pólipo pedunculado (Fig. 17-47*B*), constitui um adenocarcinoma invasivo e apresenta o risco de se espalhar por outros locais. Em tais casos, diversos fatores, incluindo o grau histológico do componente invasivo, a presença de invasão vascular ou linfática e a distância do componente invasivo da margem da ressecção, devem ser considerados no planejamento da terapia adicional.

FIGURA 17-47 Adenoma com carcinoma intramucoso. **A,** Glândulas cribriformes, em contato direto com a lâmina própria, sem uma membrana basal intermediária. **B,** Adenocarcinoma invasivo (à esquerda) sob um adenoma viloso (à direita). Note a resposta desmoplásica aos componentes invasivos.

Embora a maioria dos adenomas colorretais seja de lesões benignas, uma pequena proporção pode abrigar um câncer invasivo no momento da detecção. *O tamanho é a característica mais importante correlacionada ao risco de malignidade*. Por exemplo, enquanto o câncer é extremamente raro em adenomas com menos de 1 cm de diâmetro, alguns estudos sugerem que aproximadamente 40% das lesões maiores que 4 cm de diâmetro contêm focos de câncer. A displasia de alto grau também é um fator de risco de câncer em um pólipo individual, mas não confere um aumento de risco em outros pólipos no mesmo paciente.

Polipose Adenomatosa

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é um distúrbio autossômico dominante, no qual os pacientes desenvolvem numerosos adenomas colorretais, quando adolescentes. Ela é causada por mutações do gene da adenomatose polipose *coli* ou gene *APC*, sobre o qual você lembrará que é um regulador negativo fundamental da via de sinalização Wnt (Cap. 7). Aproximadamente 75% dos casos são hereditários, enquanto o restante aparenta ser causado por mutações adquiridas.

Pelo menos 100 pólipos são necessários para um diagnóstico de PAF clássica, mas várias centenas podem estar presentes (Fig. 17-48). Exceto por seus números notáveis, esses crescimentos são morfologicamente indistinguíveis dos adenomas esporádicos. Além disso, no entanto, adenomas planos ou deprimidos também são prevalentes na PAF, e adenomas microscópicos, consistindo em somente uma ou duas criptas displásicas, são frequentemente observados em mucosas aparentemente normais.

FIGURA 17-48 Polipose adenomatosa familiar. **A,** Centenas de pequenos pólipos estão presentes neste cólon, com um pólipo dominante (à direita). **B,** Três adenomas tubulares estão presentes neste campo microscópico.

O adenocarcinoma colorretal desenvolve-se em 100% dos pacientes que não realizaram tratamento para a PAF, comumente antes dos 30 anos e quase sempre aos 50. Como resultado, a colectomia profilática é a terapia padrão para indivíduos carregando mutações *APC*. A colectomia previne o câncer colorretal, mas os pacientes continuam sob risco de neoplasia em outros locais. Adenomas podem se desenvolver em qualquer parte do trato GI, particularmente próximo à ampola de Vater e no estômago.

A PAF está associada a uma variedade de manifestações extraintestinais, incluindo hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina, o que geralmente pode ser detectado ao nascimento e, portanto, pode ser um adjuvante para a investigação precoce. Mutações específicas no *APC* têm sido associadas ao desenvolvimento de outras manifestações da PAF e explicam, parcialmente, variantes como a síndrome de Gardner e a síndrome de Turcot (Tabela 17-11).

Tabela 17-11

Padrões Comuns de Neoplasia Colorretal Esporádica e Familiar

Etiologia	Defeito Molecular	Gene(s)-alvo	Transmissão	Locais Predominantes	Histologia
Polipose adenomatosa familiar	Via APC/WNT	*APC*	Autossômica dominante	Nenhum	Tubular, viloso; adenocarcinoma típico
Polipose associada ao *MYH*	Reparo de erro de pareamento do DNA	*MYH*	Autossômica recessiva	Nenhum	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso
Câncer colorretal hereditário não polipose	Reparo de erro de pareamento do DNA	*MSH2, MLH1*	Autossômica dominante	Lado direito	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso
Câncer de cólon esporádico (70%-80%)	Via APC/WNT	*APC*	Nenhum	Lado esquerdo	Tubular, viloso; adenocarcinoma típico
Câncer de cólon esporádico (10%-15%)	Reparo de erro de pareamento do DNA	*MSH2, MLH1*	Nenhum	Lado direito	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso

Alguns pacientes com polipose, sem perda de *APC*, possuem mutações bialélicas do gene reparador da excisão da base *MYH* (também conhecido como *MUTYH*). Esse distúrbio autossômico recessivo é conhecido como polipose associada ao *MYH*. O fenótipo colônico é semelhante ao da PAF atenuada, com o desenvolvimento do pólipo em idades mais avançadas, presença de menos de 100 adenomas e atraso no surgimento do câncer de cólon, comumente a partir dos 50 anos. Além disso, pólipos serrilhados, frequentemente com mutações *KRAS*, podem estar presentes nos pólipos associados ao MUTYH.

Câncer Colorretal Hereditário não Polipose

O câncer colorretal hereditário não polipose (CCHNP), também conhecido como síndrome de Lynch, foi originalmente descrito com base no agrupamento familiar de cânceres em vários locais, inclusive no cólon, reto, endométrio, estômago, ovário, útero, cérebro, intestino delgado, trato hepatobiliar, pâncreas e pele. Acredita-se que o CCHNP represente entre 2% e 4% de todos os cânceres colorretais, tornando-o a forma sindrômica mais comum do câncer do cólon. Os cânceres de cólon em pacientes com CCHNP tendem a ocorrer em idades mais precoces do que os cânceres de cólon esporádicos e estão frequentemente localizados no cólon direito (Tabela 17-11). Assim como a identificação das mutações do *APC* na PAF tem fornecido informações moleculares sobre a patogenia da maioria dos cânceres de cólon esporádicos, a descoberta dos defeitos no CCHNP tem esclarecido os mecanismos responsáveis pela maior parte dos casos esporádicos remanescentes. **O CCHNP é causado por mutações hereditárias nos genes que codificam proteínas responsáveis pela detecção, excisão e reparo de erros que ocorrem durante a replicação do DNA** (Cap. 7). Existem pelo menos cinco desses genes de reparo de erro de pareamento, mas a maioria dos pacientes com CCHNP possui mutações em *MSH2* ou *MLH1*. Pacientes com o CCHNP herdam um gene mutante e um alelo normal. Quando a segunda cópia é perdida, em função de mutação ou de silenciamento epigenético, os defeitos no reparo de erros de pareamento levam ao acúmulo de mutações em taxas até 1.000 vezes mais altas do que o normal, a maior parte em regiões contendo sequências repetidas, conhecidas como microssatélites. O genoma humano contém aproximadamente 50.000 a 100.000 microssatélites, os quais são suscetíveis de sofrer expansão durante a replicação do DNA e representam os locais de mutação mais frequentes no CCHNP. As consequências da deficiência de reparação de erros de pareamento e a instabilidade de microssatélites resultante são discutidas a seguir no contexto do adenocarcinoma do cólon.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma do cólon é a malignidade mais comum no trato GI e a principal causa de morbidade e mortalidade do mundo. Contrariamente, o intestino delgado, que é responsável por 75% de toda a extensão do trato GI, é um local incomum para tumores benignos e malignos. Entre os pequenos tumores intestinais malignos, os adenocarcinomas e tumores neuroendócrinos bem diferenciados (carcinoides) apresentam aproximadamente a mesma incidência, seguidos dos linfomas e sarcomas.

Epidemiologia

Cerca de 1,2 milhão de novos casos de adenocarcinoma colorretal e 600.000 mortes associadas ocorrem a cada ano em todo o mundo. Portanto, o adenocarcinoma colorretal é responsável por quase 10% de todas as mortes por câncer. A incidência desses tumores é maior na América do Norte, com os Estados Unidos respondendo por aproximadamente 10% dos casos e das mortes por câncer em todo o mundo. Isso representa quase 15% de todas as mortes relacionadas ao câncer nos Estados Unidos, perdendo apenas para o câncer de pulmão. Austrália, Nova Zelândia, Europa e, com as mudanças no estilo de vida e dieta, Japão, também apresentam alta incidência de adenocarcinoma colorretal. Em contraste, as taxas são mais baixas na América do Sul, Índia, África e Ásia Meridional. Os picos de incidência de câncer colorretal ocorrem aos 60 a 70 anos de idade, com menos de 20% dos casos ocorrendo antes dos 50 anos.

Os *fatores dietéticos* mais estreitamente associados com o aumento das taxas de câncer colorretal são a baixa ingestão de fibras vegetais inabsorvíveis e a alta ingestão de carboidratos refinados e gorduras. Embora essas associações estejam claras, a relação mecanística entre a dieta e o risco permanece pouco compreendida. Acredita-se que o conteúdo reduzido de fibra leve à diminuição da massa de fezes e à composição alterada da microbiota intestinal. Essa mudança pode aumentar a síntese de subprodutos oxidativos potencialmente tóxicos do metabolismo bacteriano, os quais se acredita que permaneçam em contato com a mucosa colônica por longos períodos de tempo, como resultado da massa fecal reduzida. O elevado consumo de gordura também aumenta a síntese hepática de colesterol e de ácidos biliares, que podem ser convertidos em carcinogêneos por bactérias intestinais.

Além da modificação na alimentação, a *quimioprevenção farmacológica* tem se tornado uma área de grande interesse. Diversos estudos epidemiológicos sugerem que a aspirina ou outros AINEs tenham um efeito protetor. Isso é consistente com estudos que mostram que os AINEs causam a regressão do pólipo em pacientes com PAF, nos quais o reto foi deixado no lugar após a colectomia. Suspeita-se que tal efeito seja mediado pela inibição da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2), a qual é altamente expressa em 90% dos carcinomas colorretais e em 40% a 90% dos adenomas. A COX-2 é necessária para a produção de prostaglandina E_2, que promove a proliferação epitelial, particularmente após a lesão. Outro fato interessante é que a expressão de COX-2 é regulada pelo TLR4, que reconhece o lipopolissacarídeo e também tem expressão aumentada nos adenomas e carcinomas.

Patogenia

Estudos da carcinogênese colorretal forneceram informações fundamentais nos mecanismos gerais da evolução do câncer. Estes foram discutidos no Capítulo 7; conceitos que pertencem especificamente à carcinogênese colorretal serão revisados aqui.

A combinação de eventos moleculares que levam ao adenocarcinoma colônico é heterogênea e inclui anormalidades genéticas e epigenéticas. Pelo menos duas vias genéticas foram descritas. Em termos mais simples, estas são a *via APC/β-catenina*, que é ativada na sequência clássica adenoma-carcinoma; e a *via de instabilidade microssatélite*, que está associada aos defeitos no reparo de erros de pareamento do DNA e à acumulação de mutações em regiões de repetição microssatélite do genoma (Tabela 17-11). Ambas as vias envolvem a acumulação gradual de mutações múltiplas, mas diferem nos genes envolvidos e nos mecanismos pelos quais as mutações se acumulam. Eventos epigenéticos, o mais comum sendo o silenciamento de genes induzido por metilação, podem aumentar a progressão ao longo de cada via.

- **A sequência clássica adenoma-carcinoma é responsável por até 80% dos tumores esporádicos do cólon e tipicamente inclui a mutação de *APC* no início do processo neoplásico** (Fig. 17-49). Ambas as cópias do gene *APC* devem estar funcionalmente inativas, tanto por mutação quanto por eventos epigenéticos, para que os adenomas se desenvolvam. *O APC é um regulador negativo fundamental da β-catenina, um componente da via de sinalização Wnt* (Cap. 7). A proteína APC normalmente se liga à *β-catenina* e promove a sua degradação. Com a perda da função da *APC*, a *β-catenina* se acumula e transloca-se para o núcleo, onde ela forma um complexo com o fator TCF de ligação de DNA e ativa a transcrição de genes, incluindo a MYC e a ciclina D1, que promovem a proliferação. O papel crítico da β-catenina nesta via é demonstrado pelo fato de que vários cânceres do cólon, sem mutações de *APC*, abrigam mutações de β-catenina que lhes permitem evitar a degradação dependente de APC, tendo assim o mesmo impacto que a perda da função de APC. As mutações adicionais se acumulam, incluindo as mutações ativadoras no *KRAS*, que promovem o crescimento e

impedem a apoptose. A ideia de que a mutação de *KRAS* é um evento tardio no desenvolvimento de carcinoma é suportada pela observação de que tais mutações estejam presentes em menos de 10% dos adenomas menores que 1 cm de diâmetro, mas são encontradas em 50% dos adenomas maiores do que 1 cm de diâmetro e em 50% dos adenocarcinomas invasivos. A progressão neoplásica também está associada com as mutações em outros genes supressores de tumor, tais como aqueles que codificam o SMAD2 e o SMAD4, os quais são efetores da sinalização de TGF-β. Como a sinalização de TGF-β normalmente inibe o ciclo celular, a perda desses genes pode permitir o crescimento celular descontrolado. O gene *TP53* supressor de tumor sofre mutação em 70% a 80% dos cânceres do cólon, mas é raramente afetado nos adenomas, sugerindo que as mutações de *TP53* também ocorrem nas fases posteriores da progressão do tumor. A perda da função do gene *TP53,* e de outros genes supressores de tumor, é frequentemente causada por deleções cromossômicas, apoiando a ideia de que a instabilidade cromossômica é uma característica típica da via APC/β-catenina. Alternativamente, os genes supressores de tumor podem ser silenciados por metilação de uma zona rica em CpG, ou ilha de CpG, uma região 5′ de alguns genes que muitas vezes inclui o promotor e o local de início da transcrição. A expressão de telomerase também aumenta conforme as lesões se tornam mais avançadas.

FIGURA 17-49 Alterações morfológicas e moleculares na sequência adenoma-carcinoma. A perda de uma cópia normal do gene *APC* supressor do tumor ocorre precocemente. Indivíduos que nascem com um alelo mutante apresentam, portanto, maior risco de desenvolver câncer no cólon. Alternativamente, a inativação do *APC* no epitélio colônico pode ocorrer durante a vida. Esse é o "primeiro golpe" de acordo com a hipótese de Knudson (Cap. 7). A perda da segunda cópia intacta do *APC* ocorre em seguida ("segundo golpe"). Outras alterações, incluindo a mutação do *KRAS*, perdas no 18q21 envolvendo *SMAD2* e *SMAD4*, além da inativação do gene *TP53* supressor de tumores, levam à emergência de carcinoma, no qual ocorrem mais mutações. Apesar de haver, aparentemente, uma sequência temporal para as alterações, o acúmulo de mutações é um fator mais importante do que sua ordem específica de ocorrência.

- **Em pacientes com deficiência de reparo de erros de pareamento do DNA, as mutações se acumulam nas repetições de microssatélites, uma condição conhecida como instabilidade de microssatélites (MSI, do inglês, *microsatellite instability*)**. Estes são referidos como tumores de MSI alta, ou MSI-H. Algumas sequências de microssatélites estão localizadas nas regiões de codificação, ou promotoras de genes, envolvidas na regulação do crescimento celular, tais como aquelas que codificam o receptor de TGF-β tipo II e a proteína pró-apoptótica BAX (Fig. 17-50). Como o TGF-β inibe a proliferação de células epiteliais do cólon, as mutações do receptor de TGF-β tipo II podem contribuir para o crescimento celular descontrolado, ao passo que a perda de *BAX* pode aumentar a sobrevivência de clones geneticamente anormais.

CÓLON NORMAL

ADENOMA SERRILHADO SÉSSIL

CARCINOMA

Mucosa

Submucosa

Muscular própria

Mutações da linhagem germinativas (hereditárias) ou somáticas (adquiridas), em genes de reparo de erros de pareamento

Alteração do segundo alelo por mutação do LOH ou gene promotor da metilação

Instabilidade de microssatélites/ "fenótipo mutador"

Acúmulo de mutações em genes que regulam crescimento, diferenciação e/ou apoptose

MLH1, MSH2 (MSH6, PMS1, PMS2)

TGFbRII, BAX, BRAF, TCF 4, IGF2R, outros

FIGURA 17-50 Alterações morfológicas e moleculares nas vias de reparo de erros de pareamento. Defeitos nos genes de reparo de erros de pareamento resultam em instabilidade microssatélite e permitem o acúmulo de mutações em diversos genes. Caso essas mutações afetem genes envolvidos na sobrevivência e proliferação celulares, pode haver o desenvolvimento de câncer.

- **Um subconjunto de cânceres de cólon microssatélite instáveis, sem mutações em enzimas de reparo de erros de pareamento do DNA, demonstram o fenótipo de hipermetilação da ilha de CpG (CIMP)**. Nesses tumores, a região promotora *MLH1* é tipicamente hipermetilada, reduzindo assim a expressão e função de reparação da MLH1. Mutações ativadoras no oncogene *BRAF* são comuns nesses tipos de câncer. Em contraste, o *KRAS* e o *TP53* geralmente não sofrem mutação. Assim, a combinação da instabilidade de microssatélites, mutação de *BRAF* e metilação de alvos específicos, como a *MLH1*, é a assinatura dessa via de carcinogênese.
- **Um pequeno grupo de cânceres de cólon mostrou um aumento na metilação da ilha de CpG na ausência de instabilidade de microssatélites**. Muitos desses tumores abrigam mutações de *KRAS*, porém as mutações de *TP53* e *BRAF* são incomuns. Em contraste, as mutações de *TP53* são comuns em cânceres de cólon que não exibem um fenótipo metilador de ilha de CpG.

Embora a morfologia não consiga definir, com segurança, os eventos moleculares subjacentes que levam à carcinogênese, certas correlações têm sido associadas com a deficiência de reparação da incompatibilidade e a instabilidade de microssatélites. Estas alterações moleculares são comuns em adenomas sésseis serrilhados e cânceres que surgem a partir delas. Além disso, carcinomas invasivos, com instabilidade de microssatélites, frequentemente têm diferenciação mucinosa proeminente e infiltrados linfocíticos peritumorais. Esses tumores, bem como aqueles com um fenótipo de hipermetilação da ilha de CpG, são localizados com frequência no cólon direito. Tumores com instabilidade de microssatélites podem ser reconhecidos pela ausência de coloração imuno-histoquímica para proteínas de reparo de erros de pareamento ou por análises genéticas moleculares de sequências de microssatélite. É importante identificar pacientes com CCHNP devido às implicações para o aconselhamento genético, o elevado risco de um segundo tumor maligno do cólon ou outros órgãos, e, em algumas situações, as diferenças no prognóstico e na terapia.

Morfologia

No geral, os adenocarcinomas são distribuídos quase igualmente ao longo do comprimento total do cólon. Os tumores no **cólon proximal geralmente crescem como massas polipoides e exofíticas,** que se estendem ao longo de uma parede do ceco, de grosso calibre, e do cólon ascendente; esses tumores raramente causam obstrução. Em contraste, **os carcinomas do cólon distal tendem a ser lesões anulares** que produzem constrições tipo "anel de guardanapo" e estreitamento luminal (Fig. 17-51), às vezes até ao ponto de obstrução. Ambas as formas crescem na parede do intestino, com o tempo. As características microscópicas gerais dos adenocarcinomas colônicos, direito e esquerdo, são similares. A maioria dos tumores é composta de células colunares altas, que se parecem com o epitélio displásico encontrado nos adenomas (Fig. 17-52*A*). O componente invasivo desses tumores evoca uma forte resposta desmoplásica estromal, a qual é responsável por

sua consistência firme característica. Alguns tumores pouco diferenciados formam poucas glândulas (Fig. 17-52*B*). Outros podem produzir mucina abundante, que se acumula na parede intestinal, e estes estão associados a um prognóstico pobre. Os tumores também podem ser compostos por células em anel de sinete que são semelhantes às do câncer gástrico (Fig. 17-52*C*), ou podem mostrar características de diferenciação neuroendócrina.

FIGURA 17-51 Carcinoma colorretal. **A,** Câncer retal ulcerado e circunferencial. Note a mucosa anal na parte inferior da imagem. **B,** Câncer do cólon sigmoide que invade a muscular própria e está presente dentro do tecido adiposo subseroso (à esquerda). Áreas de necrose, mais claras, estão presentes na parede colônica (*seta*).

FIGURA 17-52 Aparência histológica de um carcinoma colorretal. **A,** Adenocarcinoma bem diferenciado. Note os núcleos hipercromáticos alongados. Resíduos necróticos, presentes na luz glandular, são comuns. **B,** Adenocarcinoma pouco diferenciado forma algumas glândulas, mas é predominantemente composto por áreas de infiltração de células tumorais. **C,** Adenocarcinoma mucinoso com células em anel de sinete e lagos extracelulares de mucina.

Aspectos Clínicos

A disponibilidade da vigilância endoscópica associada ao conhecimento de que a maioria dos carcinomas surge de adenomas apresenta uma oportunidade única para a prevenção do câncer. Infelizmente, o câncer colorretal se desenvolve insidiosamente e pode passar despercebido por longos períodos. Os cânceres do ceco e *outros do cólon direito* chamam mais frequentemente a atenção médica pelo aparecimento de *fadiga e fraqueza devidas à anemia por deficiência de ferro*. Logo, é uma máxima clínica que a causa subjacente da anemia por deficiência de ferro, em um homem idoso ou em uma mulher na menopausa, é o câncer GI até que se prove o contrário. *Adenocarcinomas colorretais do lado esquerdo* podem produzir *sangramento oculto, alterações do hábito intestinal ou cólicas* e *desconforto no quadrante inferior esquerdo*.

Embora as histologias pouco diferenciadas e mucinosas estejam associadas a um mau prognóstico, *os dois fatores prognósticos mais importantes são a profundidade da invasão e a presença de metástases linfáticas*. A invasão da muscular própria reduz significativamente a sobrevida, que é diminuída ainda mais pela presença de metástases linfáticas (Fig. 17-53*A*). As metástases podem envolver linfonodos regionais, pulmões (Fig. 17-53*B*) e ossos, mas como resultado de uma drenagem portal do cólon, o fígado é o local mais comum de lesões metastáticas (Fig. 17-53*C*). O reto não drena através da circulação portal, por isso os carcinomas da região anal que dão metástase muitas vezes contornam o fígado.

FIGURA 17-53 Carcinoma colorretal metastático. **A,** Metástase no linfonodo. Note as estruturas glandulares dentro do seio subcapsular. **B,** Nódulo subpleural solitário de um carcinoma colorretal metastático para o pulmão. **C,** Fígado contendo duas metástases maiores e diversas metástases menores. Note a necrose central dentro das metástases.

Os fatores prognósticos foram originalmente reconhecidos por Dukes e Kirklin e formam o núcleo da classificação TNM (tumor-nódulo-metástase) (Tabela 17-12). O sistema de estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC) é comparado com a modificação de Astler-Coller do sistema de Dukes na Tabela 17-13. Qualquer que seja o estádio, é necessário lembrar que alguns pacientes, com um pequeno número de metástases, ficam bem nos vários anos seguintes à ressecção dos nódulos tumorais distantes.

Tabela 17-12

Classificação do Carcinoma Colorretal no Sistema TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM

Tumor

Tis Displasia *in situ* ou carcinoma intramucoso

T1O tumor invade a submucosa

T2O tumor invade, mas não completamente, a camada muscular própria

T3O tumor invade completamente a camada muscular própria

T3a Invasão <0,1 cm além da camada muscular própria

T3b Invasão de 0.1 a 0.5 cm além da camada muscular própria
T3c Invasão >0,5 a 1,5 cm além da camada muscular própria
T3d Invasão >1,5 cm além da camada muscular própria
T4 Tumor penetra o peritônio visceral ou invade os órgãos adjacentes
T4a Penetração no peritônio visceral
T4b Invasão de outros órgãos e estruturas
Linfonodos Regionais
NX Os linfonodos não podem ser avaliados
N0 Sem metástases linfonodais regionais
N1 Metástase em 1-3 linfonodos regionais
N1a Metástase em um linfonodo regional
N1b Metastástase em dois ou três linfonodos reginonais
N1c Focos de tumor na subserosa, no mesentério, ou tecidos pericólicos ou periectais não peritonealizados, sem metástase nodal regional
N2 Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais
N2a Metástase em 4-6 linfonodos regionais
N2b Metástase em sete ou mais linfonodos regionais
Metástase a Distância
MX Metástase a distância não pode ser avaliada
M0 Sem metástases a distância
M1 Metástase a distância
M1a Metástase limitada a um órgão ou local
M1b Metástase em mais de um órgão/local ou no peritônio

Tabela 17-13

Sistemas de Estadiamento do Câncer Colorretal

Estádio Segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC)				Modificação de Astler-Coller da Classificação de Dukes
	T	N	M	
I	T1 T2	N0 N0	M0 M0	A B1
IIA	T3	N0	M0	B2
IIB	T4a	N0	M0	B2
IIC	T4b	N0	M0	B3
IIIA	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0	C1 C1
IIIB	T3, T4a T2, T3 T1,T2	N1 (qualquer) N2a N2b	M0 M0 M0	C2 C1/C2 C1
IIIC	T4a T3, T4a T4b	N2a N2b N1, N2	M0 M0 M0	C2 C2 C3
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a	D*
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b	D*

*Estádios não incluídos na classificação original de Dukes; adicionados posteriormente para comparação com o estadiamento da AJCC.

Taxas de sobrevida em 5 anos variam amplamente em todo o mundo. A taxa de sobrevida global em 5 anos nos

Estados Unidos é de 65% e varia de 90% a 40% dependendo do estádio. As taxas de sobrevida na Europa, Japão e Austrália são semelhantes, variando de 60% (Suíça, Japão) a (40%) Polônia. As taxas de sobrevida global são um pouco mais baixas em outros países como a China, Índia, Filipinas e Tailândia (30% a 42%). Infelizmente, a taxa de sobrevida em 5 anos em Gâmbia é de apenas 4%.

Conceitos-chave

Lesões proliferativas benignas e malignas do cólon

- **Os pólipos intestinais** podem ser classificados como não neoplásicos ou neoplásicos. Os pólipos não neoplásicos podem ser ainda definidos como hiperplásicos, inflamatórios ou hamartomatosos.
- Os **pólipos hiperplásicos** são proliferações epiteliais benignas, mais comumente encontradas no cólon esquerdo e no reto. Eles não possuem nenhum potencial de malignidade e devem ser diferenciados dos adenomas sésseis serrilhados.
- Os **pólipos inflamatórios** se formam como resultado de ciclos crônicos de lesão e cura.
- **Pólipos hamartomatosos** ocorrem esporadicamente, ou como parte de doenças genéticas. Estas incluem a **polipose juvenil** e a **Síndrome de Peutz-Jeghers**, que estão associadas com o aumento do **risco de malignidade**.
- Os pólipos neoplásicos epiteliais benignos do intestino são conhecidos como **adenomas**. A principal característica dessas lesões, que são as precursoras dos adenocarcinomas do cólon, é a displasia citológica.
- Em contraste com os adenomas tradicionais, os **adenomas sésseis serrilhados** não possuem displasia citológica e compartilham características morfológicas com os pólipos hiperplásicos.
- A **polipose adenomatosa familiar** (PAF) e o **câncer colorretal hereditário não polipose** (CCHNP) são as formas mais comuns de câncer de cólon familiar.
- A **PAF** é causada por mutações de *APC*. Os pacientes, tipicamente, apresentam mais de 100 adenomas e desenvolvem câncer de cólon antes dos 30 anos de idade.
- O **CCHNP** é causado por mutações nas enzimas de reparo de erros de pareamento do DNA. Os pacientes com CCHNP apresentam muito menos pólipos e desenvolvem o câncer em idades mais avançadas do que os pacientes com PAF, mas com idades mais jovens do que aqueles com câncer de cólon esporádico.
- A PAF e o CCHNP tipificam **vias distintas de progressão e transformação neoplásica** que também contribuem para a maioria dos **cânceres de cólon esporádicos**.
- Quase todos os cânceres de cólon são **adenocarcinomas**. Os dois fatores prognósticos mais importantes são a **profundidade da invasão** e a presença ou ausência de **metástases de linfonodos**.

Tumores do Canal Anal

O canal anal pode ser dividido em terços. A zona superior é revestida pelo epitélio retal colunar; o terço médio, pelo epitélio transicional; e a parte mais inferior, pelo epitélio pavimentoso estratificado. Os carcinomas do canal anal podem apresentar padrões de diferenciação típicos glandulares ou escamosos, recapitulando o epitélio normal dos terços superior e inferior, respectivamente (Fig. 17-54*A*). Um padrão de diferenciação adicional, chamado de basaloide, está presente em tumores povoados por células imaturas, derivadas da camada basal do epitélio de transição (Fig. 17-54*B*). Quando o tumor inteiro apresenta um padrão basaloide, o termo arcaico carcinoma cloacogênico ainda é frequentemente aplicado. Alternativamente, a diferenciação basaloide pode ser associada com a diferenciação escamosa ou mucinosa. Todas são consideradas variantes do carcinoma do canal anal. O carcinoma de células escamosas puras do canal anal é frequentemente associado com a infecção pelo HPV, que também causa lesões precursoras, como o condiloma acuminado (Fig. 17-54*C*).

A B C

FIGURA 17-54 Tumores anais. **A**, Este carcinoma na zona de transição anal apresenta uma organização em diversas camadas que lembra a mucosa escamosa benigna. A mucosa retal adjacente está intacta. **B**, Este tumor basaloide, na zona de transição anal, é composto por células hipercromáticas que lembram a camada basal da mucosa escamosa normal. **C**, Condiloma acuminado com arquitetura verrucosa.

Hemorroidas

As hemorroidas afetam cerca de 5% da população geral e se desenvolvem, secundariamente, à pressão venosa persistentemente elevada no plexo hemorroidal. As influências predisponentes mais frequentes são esforço na defecação devido à prisão de ventre e a estase venosa da gravidez. As hemorroidas também podem se desenvolver em associação com a hipertensão portal. A patogenia das hemorroidas (varizes anais), na hipertensão portal, é semelhante à das varizes esofágicas, embora as varizes anais sejam mais comuns e muito menos graves. As dilatações varicosas dos plexos venosos anal e perianal formam colaterais que conectam os sistemas venosos portal e da cava inferior, aliviando, assim, a hipertensão venosa.

Morfologia

Os vasos colaterais no plexo hemorroidal inferior estão localizados abaixo da linha anorretal e são chamados de **hemorroidas externas**, enquanto aquelas que resultam da dilatação do plexo hemorroidal superior, no reto distal, são conhecidas como **hemorroidas internas**. Histologicamente, as hemorroidas consistem em vasos submucosos de parede fina e dilatados, que se projetam abaixo da mucosa anal ou retal. Em sua posição exposta, elas estão sujeitas a traumas e tendem a se tornar inflamadas, trombosadas e, ao longo do tempo, recanalizadas. Pode ocorrer ulceração superficial.

As hemorroidas frequentemente se apresentam com dor e sangramento retal, particularmente sangue vermelho-brilhante, visto no papel higiênico. Exceto para mulheres grávidas, as hemorroidas são raramente encontradas em pessoas com menos de 30 anos de idade. O sangramento hemorroidal geralmente não é uma emergência médica e pode ser tratado por escleroterapia, ligação por elástico ou coagulação por infravermelho. As hemorroidas internas ou externas, extensas ou graves, podem ser removidas cirurgicamente por hemorroidectomia.

Apendicite Aguda

O apêndice é um divertículo verdadeiro normal do ceco, que está sujeito a inflamação aguda ou crônica. A apendicite aguda é mais comum em adolescentes e adultos jovens, com um risco de morte de 7%; homens são afetados levemente com maior frequência do que mulheres. A despeito da prevalência da apendicite aguda, o diagnóstico pode ser difícil de confirmar pré-operatoriamente, e ela pode ser confundida com a linfadenite mesentérica (frequentemente secundária a uma infecção por *Yersinia* não reconhecida ou uma enterocolite viral),

salpingite aguda, gravidez ectópica, *mittelschmerz* (dor causada por sangramento pélvico mínimo no momento da ovulação) e divertículo de Meckel.

Patogenia

Sabe-se que a apendicite aguda se inicia pelo aumento progressivo na pressão intraluminal, que compromete o fluxo venoso de saída. Em 50% a 80% dos casos, a apendicite aguda está associada a obstrução luminal aberta, geralmente causada por uma pequena massa de fezes semelhante a pedra, ou coprólito, ou, menos comumente, um cálculo biliar, tumor ou massa de vermes (oxiuríase vermicular). A estase do conteúdo luminal, que favorece a proliferação bacteriana, desencadeia isquemia e respostas inflamatórias, resultando em edema tecidual e infiltração neutrofílica da luz, da parede muscular e dos tecidos moles periapendiculares.

Morfologia

Os vasos subserosos, na apendicite aguda precoce, estão congestos e há um modesto infiltrado neutrofílico perivascular em todas as camadas da parede. A reação inflamatória transforma a serosa brilhante normal em uma superfície fosca, granular e eritematosa. Embora os neutrófilos na mucosa e a ulceração superficial focal estejam frequentemente presentes, estes não são marcadores específicos da apendicite aguda. O diagnóstico de **apendicite aguda requer infiltração neutrofílica da muscular própria**. Em casos mais graves, um exsudato neutrofílico proeminente gera uma reação fibrinopurulenta na serosa. Enquanto o processo continua, abscessos focais podem se formar na parede (apendicite supurativa aguda). O maior comprometimento dos vasos apendiculares leva a grandes áreas de ulceração e necrose hemorrágica gangrenosa, que se estendem para a serosa, criando apendicite gangrenosa aguda, que pode ser seguida de ruptura e peritonite purulenta.

Aspectos Clínicos

Tipicamente, a apendicite aguda precoce produz dor periumbilical que, por fim, se localiza no quadrante inferior direito, seguida de náusea, vômito, febre de baixo grau e uma contagem levemente elevada de leucócitos periféricos. A descoberta física clássica é o *sinal de McBurney*, uma profunda sensibilidade localizada a dois terços da distância entre o umbigo e a espinha ilíaca anterossuperior direita (ponto de McBurney).

Lamentavelmente, os sinais e sintomas clássicos de apendicite aguda estão muitas vezes ausentes. Em alguns casos, um apêndice retrocecal pode gerar dor pélvica ou no flanco direito, enquanto um cólon mal rotacionado pode dar origem a uma apendicite no quadrante superior esquerdo. Assim como acontece com outras causas de inflamação aguda, há também a presença de leucocitose neutrofílica. Em alguns casos, a leucocitose periférica pode ser mínima ou, alternativamente, tão grande que outras causas são consideradas. O diagnóstico de apendicite aguda em crianças pequenas e idosos é particularmente problemático, uma vez que outras causas de emergências abdominais são prevalentes nessas populações, e as crianças pequenas e idosos também são mais propensos a mostrarem apresentações clínicas atípicas.

Dados esses desafios diagnósticos, não deve nos surpreender que cirurgiões altamente competentes removam apêndices normais. Isso é preferível a fazer a ressecção tardia de um apêndice doente, dada a morbidade e mortalidade significativas, associadas à perfuração do apêndice. Outras complicações da apendicite incluem pieloflebite, trombose venosa portal, abscesso hepático e bacteremia.

Tumores do Apêndice

O tumor de apêndice mais comum é o tumor neuroendócrino bem diferenciado (carcinoide). Ele é geralmente descoberto acidentalmente, no momento de uma cirurgia ou do exame de um apêndice ressecado. Essa neoplasia, que é quase sempre benigna, constitui frequentemente um sólido inchaço bulboso na extremidade distal do apêndice, que pode atingir de 2 a 3 cm de diâmetro. Embora a extensão intramural, ou transmural, possa estar evidente, metástases nodais são muito raras e a disseminação a distância é excepcionalmente rara. Adenomas convencionais ou adenocarcinomas não produtores de mucina também ocorrem no apêndice e podem causar obstrução e dilatação que imitam a apendicite aguda. A mucocele, um apêndice dilatado repleto de mucina, pode representar simplesmente um apêndice obstruído contendo mucina condensada ou ser uma consequência de

cistadenoma mucinoso ou cistadenocarcinoma mucinoso. Em última instância, a invasão através da parede do apêndice pode levar à semeação ou à disseminação intraperitoneal. Em mulheres, os implantes peritoneais resultantes podem ser confundidos com tumores ovarianos mucinosos. Nos casos mais avançados, o abdome se enche de uma mucina semissólida espessa, uma condição conhecida como *pseudomixoma peritoneal* (Cap. 22). Essa doença peritoneal disseminada pode ser mantida sob controle por anos por esvaziamentos repetidos, mas, na maioria dos casos, segue um curso inexoravelmente fatal.

Conceitos-chave

- As **hemorroidas** são vasos colaterais que se desenvolvem secundariamente à pressão venosa persistentemente elevada dentro do plexo hemorroidário. Elas também ocorrem na hipertensão portal.
- A **apendicite aguda** é mais comum em crianças e adolescentes. Acredita-se que ela seja iniciada pelo aumento da pressão intraluminal e fluxo venoso comprometido.
- O tumor mais comum do apêndice é o **carcinoide benigno**.
- A disseminação peritoneal de tumores mucinosos pode causar o **pseudomixoma peritoneal**.

Cavidade Peritoneal

A cavidade peritoneal abriga as vísceras abdominais e é delimitada por uma única camada de células mesoteliais; estas cobrem as superfícies viscerais e parietais e são sustentadas por uma fina camada de tecido conjuntivo para formar o peritônio. Aqui discutiremos os distúrbios inflamatórios, infecciosos e neoplásicos da cavidade peritoneal e do espaço retroperitoneal. Embora sejam menos comuns do que processos inflamatórios e infecciosos, os tumores podem levar a um prognóstico grave e, portanto, também merecem discussão.

Doença Inflamatória

A peritonite pode resultar de invasão bacteriana ou irritação química, e é mais frequentemente devida a:

- Derramamento de bile ou enzimas pancreáticas, que produzem a *peritonite estéril*.
- *Perfuração ou ruptura do sistema biliar* que evoca uma peritonite altamente irritante, geralmente complicada por superinfecção bacteriana.
- *Pancreatite hemorrágica aguda* (Cap. 19), que está associada com o derramamento de enzimas pancreáticas e necrose de gordura. Os danos à parede do intestino podem permitir que bactérias se espalhem para a cavidade peritoneal.
- *Materiais estranhos*, incluindo aqueles introduzidos cirurgicamente (p. ex., talco e suturas), que induzem granulomas do tipo corpo estranho e formação de cicatrizes fibrosas.
- *Endometriose*, que provoca hemorragia na cavidade peritoneal, onde ela atua como um irritante.
- *Cistos dermoides rompidos* que liberam ceratina e induzem uma reação granulomatosa intensa.
- *Perfuração* de vísceras abdominais.

Infecção Peritoneal

A peritonite bacteriana ocorre quando as bactérias da luz gastrointestinal são liberadas na cavidade abdominal, mais comumente após a perfuração. *E. coli*, estreptococos, *S. aureus*, enterococos e *Clostridium perfringens* estão implicados na maioria das vezes.

A peritonite bacteriana espontânea se desenvolve na ausência de uma fonte óbvia de contaminação. Ela é observada com maior frequência em pacientes com cirrose e ascite, e com menos frequência em crianças com síndrome nefrótica.

Morfologia

A resposta celular inflamatória é composta primariamente de acúmulos densos de neutrófilos e debris

fibrinopurulentos que cobrem as vísceras e a parede abdominal. Um fluido seroso ou ligeiramente turvo começa a se acumular e se torna supurativo, conforme a infecção progride. Além disso, abscessos subdiafragmáticos e sub-hepáticos podem ser formados. Com a exceção da peritonite tuberculosa, a reação normalmente permanece superficial.

Retroperitonite Esclerosante

A retroperitonite esclerosante, também conhecida como fibrose retroperitoneal idiopática ou doença de Ormond, é caracterizada por uma fibrose densa que pode se estender até envolver o mesentério. Embora a causa da retroperitonite esclerosante seja desconhecida, hoje acredita-se que muitos casos caiam dentro do espectro da doença esclerosante relacionada à IgG4, um distúrbio imunoinflamatório que pode causar fibrose em uma ampla variedade de tecidos. Como o processo frequentemente comprime os ureteres, esta entidade é descrita em mais detalhe nos Capítulos 6 e 21.

Tumores

Tumores malignos primários, originados do revestimento peritoneal, são mesoteliomas que são semelhantes aos tumores da pleura e do pericárdio. Os mesoteliomas peritoneais estão quase sempre associados à exposição significativa ao asbesto. Raramente, os tumores primários de tecido mole benignos e malignos também podem se desenvolver dentro do peritônio e do retroperitônio. O mais comum é o tumor desmoplásico de células pequenas redondas. Este é um tumor agressivo, que ocorre em crianças e adultos jovens e possui semelhança com o sarcoma de Ewing e outros tumores de células pequenas redondas. Ele é caracterizado por uma translocação recíproca t(11; 22) (p13; q12), que resulta na formação de um gene de fusão que envolve os genes *EWS* e *WT1*.

Os tumores secundários podem envolver o peritônio por difusão direta ou semeadura metastática, resultando em carcinomatose peritoneal. Os carcinomas mucinosos, particularmente aqueles do apêndice, podem causar o pseudomixoma peritoneal.

Leituras sugeridas

Anomalias Congênitas

Amin, S. C., Pappas, C., Iyengar, H., et al. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013; 40:53. *[Uma discussão abrangente sobre epidemiologia e tratamento da síndrome do intestino curto em neonatos.]*

Kapur, R. P. Practical pathology and genetics of Hirschsprung 's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2009; 18:212. *[Uma avaliação sobre a etiologia e diagnóstico da doença de Hirschsprung.]*

Peeters, B., Benninga, M. A., Hennekam, R. C. Infantile hypertrophic pyloric stenosis–genetics and syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9:646. *[Uma avaliação que incide sobre os mecanismos da doença e associações clínicas.]*

Esôfago

Obstrução Esofágica

Clarke, J. O., Pandolfino, J. E. Esophageal motor disorders: how to bridge the gap between advanced diagnostic tools and paucity of therapeutic modalities? *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46:442. *[Uma discussão baseada no diagnóstico dos distúrbios motores do esôfago.]*

Richter, J. E., Boeckxstaens, G. E. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut*. 2011; 60:869. *[Uma discussão baseada em terapia acerca da etiologia, fisiopatologia e tratamento da acalásia.]*

Esofagite

Abonia, J. P., Rothenberg, M. E. Eosinophilic esophagitis: rapidly advancing insights. *A nnu Rev Med*. 2012; 63:421. *[Avaliação abrangente sobre a biopatologia e tratamento de esofagite eosinofílica.]*

Coss-Adame, E., Erdogan, A., Rao, S. S. Treatment of Esophageal (Noncardiac) Chest Pain: Review. *C lin Gastroenterol Hepatol*. 2013. *[Uma consideração cuidadosa da abordagem de um paciente com sintomas de esofagite.]*

Kandulski, A., Malfertheiner, P. Gastroesophageal refl ux disease–from refl ux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9:15. *[Uma atualização baseada em mecanismos acerca do refluxo gastroesofágico.]*

Esôfago de Barret

Jankowski, J. A., Satsangi, J. Barrett's esophagus: evolutionary insights from genomics. *Gastroenterol*. 2013; 144:667. *[Uma discussão detalhada sobre a patogenia do esôfago de Barrett.]*

Kahrilas, P. J. The problems with surveillance of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011; 365:1437. *[Análise da utilidade dos protocolos de vigilância atuais para a displasia no esôfago de Barrett.]*

Shaheen, N. J., Sharma, P., Overholt, B. F., et al. Radiofrequency ablation in Barrett 's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009; 360:2277. *[Relatório de ensaios clínicos para a ablação por radiofrequência do esôfago de Barrett.]*

Sharma, P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2009; 361:2548. *[Uma discussão abrangente sobre o esôfago de Barrett.]*

Spechler, S. J., Fitzgerald, R. C., Prasad, G. A., et al. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett 's esophagus. *Gastroenterol*. 2010; 138:854. *[Uma avaliação geral sobre o esôfago de Barrett.]*

Spechler, S. J., Sharma, P., Souza, R. F., et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterol*. 2011; 140:e18. *[Foco baseado na prática sobre o tratamento do esôfago de Barrett.]*

Tumores Esofágicos

Cook, M. B., Shaheen, N. J., Anderson, L. A., et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett 's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Gastroenterol*. 2012; 142:744. *[Análise dos fatores de risco associados ao esôfago de Barrett.]*

Fleischer, D. E. Comparing apples with apples and oranges: the role of radiofrequency ablation alone versus radiofrequency ablation plus EMR for endoscopic management of Barrett's esophagus with advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76:740. *[Comparação das opções terapêuticas para o esôfago de Barrett com neoplasia.]*

Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A. M., et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett 's esophagus. *N Engl J Med*. 2011; 365:1375. *[Análise do risco de adenocarcinoma em pacientes com esôfago de Barrett.]*

Estômago

Gastropatia e Gastrite Aguda

Ali, T., Harty, R. F. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009; 38:245. *[Discussão focada em aspectos históricos e clínicos da síndrome erosiva relacionada ao estresse.]*

Camilleri, M., Bharucha, A. E., Farrugia, G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:5. *[Discussão abrangente sobre a gastroparesia diabética.]*

Fourmy, D., Gigoux, V., Reubi, J. C. Gastrin in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol*. 2011; 141:814. *[Discussão sobre as contribuições da gastrina para a fisiologia e doença gástricas.]*

Sostres, C., Lanas, A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8:385. *[Mecanismos e gerenciamento das toxicidades de AINEs são explorados.]*

Tang, S. J., Daram, S. R., Wu, R., et al. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Gastric Ischemia. *C lin Gastroenterol Hepatol*. 2013. *[Análise que engloba todos os aspectos da doença isquêmica gástrica.]*

Gastrite Crônica

Arnold, I. C., Lee, J. Y., Amieva, M. R., et al. Tolerance rather than immunity protects from Helicobacter pylori-induced gastric preneoplasia. *Gastroenterol*. 2011; 140:199. *[Consideração de fatores individuais que contribuem para os resultados da infecção por H. pylori.]*

Neumann, W. L., Coss, E., Rugge, M., et al. Autoimmune atrophic gastritispathogenesis, pathology and management. *N at Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:529. *[Análise que engloba todos os aspectos da gastrite atrófica.]*

Sonnenberg, A., Lash, R. H., Genta, R. M. A national study of Helicobactor pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterol*. 2010; 139:1894. *[Análise baseada na patologia de quase 80.000 biópsias gástricas.]*

Complicações da Gastrite Crônica

Malfertheiner, P., Chan, F. K., McColl, K. E. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009; 374:1449. *[Resumo do conhecimento atual acerca da úlcera péptica.]*

Park, J. Y., Cornish, T. C., Lam-Himlin, D., et al. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:1591. *[Análise de mais de 40.000 biópsias gástricas e incidência de gastrite atrófica metaplásica autoimune e lesões associadas.]*

Gastropatias Hipertróficas

Fiske, W. H., Tanksley, J., Nam, K. T., et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of Menetrier 's disease. *Sci Transl Med*. 2009; 1:8ra18. *[Análise de grupos de pacientes tratados da doença de Ménétrier.]*

Nalle, S. C., Turner, J. R. Menetrier's disease therapy: rebooting mucosal signaling. *Sci Transl Med*. 2009; 1:8ps10. *[Análise dos*

mecanismos da doença de Ménétrier.]

Rich, A., Toro, T. Z., Tanksley, J., et al. Distinguishing Menetrier's disease from its mimics. *Gut*. 2010; 59:1617. *[Discussão acerca das características de diagnóstico diferencial da doença de Ménétrier.]*

Simmons, L. H., Guimaraes, A. R., Zukerberg, L. R. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-2013. A 54-year-old man with recurrent diarrhea. *N Engl J Med*. 2013; 368:757. *[Relatório de caso clínico e discussão sobre a síndrome de Zollinger-Ellison.]*

Pólipos e Tumores Gástricos

Carmack, S. W., Genta, R. M., Graham, D. Y., et al. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6:331. *[Discussão sobre características endoscópicas, histopatologia, patogenia e gerenciamento clínico de pólipos gástricos.]*

Corless, C. L., Barnett, C. M., Heinrich, M. C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11:865. *[Análise abrangente da biologia do tumor estromal gastrointestinal.]*

Lei, Z., Tan, I. B., Das, K., et al. Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer With Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterol*. 2013; 145:554. *[Detecção de expressão baseada em traçado de perfil de subtipos de câncer gástrico e caracterização permanente de respostas quimioterápicas.]*

Polk, D. B., Peek, R. M, Jr. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:403. *[Uma análise de qualidade acerca do H. pylori e mecanismos que o relacionam ao câncer gástrico.]*

Sagaert, X., Van Cutsem, E., De Hertogh, G., et al. Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7:336. *[Uma discussão acerca da patogenia do linfoma MALT gástrico.]*

Turner, E. S., Turner, J. R. Expanding the Lauren Classification: A New Gastric Cancer Subtype? *Gastroenterol*. 2013. *[Comentário que explora as interações entre as análises molecular e morfológica na caracterização de câncer gástrico.]*

Instestino Delgado e Cólon

Obstrução Intestinal

Hellebrekers, B. W., Kooistra, T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg*. 2011; 98:1503. *[Análise da patogênese de aderência e consideração de terapias que previnam a formação de aderência.]*

Justice, F. A., Nguyen, L. T., Tran, S. N., et al. Recurrent intussusception in infants. *J Paediatr Child Health*. 2011; 47:802. *[Análise de mais de 600 casos de intussuscepção pediátrica.]*

Osiro, S. B., Cunningham, D., Shoja, M. M., et al. The twisted colon: a review of sigmoid volvulus. *Am Surg*. 2012; 78:271. *[Análise de vólvulos colônicos.]*

Patel, M. M., Lopez-Collada, V. R., Bulhoes, M. M., et al. Intussusception risk and health benefi ts of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011; 364:2283. *[Análise epidemiológica de riscos de intussuscepção após vacinação contra rotavírus.]*

Doença Isquêmica do Intestino e Angiodisplasia

Barnert, J., Messmann, H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6:637. *[Discussão da abordagem clínica ao sangramento da trato gastrointestinal inferior.]*

Brandt, L. J., Feuerstadt, P., Blaszka, M. C. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *A m J Gastroenterol*. 2010; 105:2245. *[Estudo das associações de doenças e achados clínicos em isquemia de cólon.]*

Longstreth, G. F., Yao, J. F. Diseases and drugs that increase risk of acute large bowel ischemia. *C lin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:49. *[Análise clínica detalhada de aproximadamente 400 casos de isquemia de cólon em adultos mais velhos.]*

Swanson, E., Mahgoub, A., Macdonald, R., et al. Medical and Endoscopic Therapies for Angiodysplasia and Gastric Antral Vascular Ectasia: a Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013. *[Estudo abrangente de angiodisplasia e ectasia vascular antral gástrica (EVAG).]*

Má Absorção e Diarreia

Gelfond, D., Borowitz, D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:333. *[Estudo clínico de fibrose cística associada a lesões do trato gastrointestinal.]*

Guerrant, R. L., DeBoer, M. D., Moore, S. R., et al. The impoverished gut–a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:220. *[Estudo dos mecanismos subjacentes à falha no crescimento.]*

Hammer, H. F., Hammer, J. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012; 41:611. *[Estudo focalizado em fisiopatologia da má absorção de carboidratos induzida por diarreia.]*

Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., et al. The Oslo defi nitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62:43. *[Apresentação de terminologia aceita no diagnóstico da doença celíaca.]*

Meresse, B., Malamut, G., Cerf-Bensussan, N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*. 2012; 36:907. *[Estudo*

focalizado em imunologia de mecanismos de doenças associados com a doença celíaca.]

Moore, S. R., Lima, N. L., Soares, A. M., et al. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology*. 2010; 139:1156. *[Um estudo detalhado de enteropatia ambiental.]*

Enterocolite Infecciosa

Barton Behravesh, C., Mody, R. K., Jungk, J., et al. 2008 outbreak of Salmonella Saintpaul infections associated with raw produce. *N Engl J Med*. 2011; 364:918. *[Análise da epidemia de Salmonella.]*

Barzilay, E. J., Schaad, N., Magloire, R., et al. Cholera surveillance during the Haiti epidemic–the first 2 years. *N Engl J Med*. 2013; 368:599. *[Estudo do surto de cólera após o terremoto de 2010 no Haiti.]*

de Jong, H. K., Parry, C. M., van der Poll, T., et al. Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis. *PLoS Pathog*. 8, 2012. [e1002933]. *[Estudo baseado no mecanismo da biopatologia da salmonela.]*

Kuehne, S. A., Cartman, S. T., Heap, J. T., et al. The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection. *Nature*. 2010; 467:711. *[Uma análise detalhada da função da toxina na patogenia do C. difficile.]*

Madhi, S. A., Cunliffe, N. A., Steele, D., et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010; 362:289. *[Ensaio clínico demostrando a redução da eficácia da vacina contra o rotavírus em alguns grupos de pacientes.]*

Síndrome do Intestino Irritável

Ford, A. C., Bercik, P., Morgan, D. G., et al. Validation of the Rome III Criteria for the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome in Secondary Care. *Gastroenterol*. 2013. *[Análise da sensibilidade e especificidade de critérios diagnósticos atuais para a SII.]*

Sperber, A. D., Drossman, D. A., Quigley, E. M. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1602. *[Uma análise da SII por uma perspectiva global.]*

Vazquez-Roque, M. I., Camilleri, M., Smyrk, T., et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndromediarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterol*. 2013; 144:903. *[Uma análise de diarreia sensível ao glúten predominante nos pacientes com SII.]*

Doença Inflamatória do Intestino

Abraham, C., Medzhitov, R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2011; 140:1729. *[Estudo focalizado em imunologia fazendo considerações sobre as interações de micróbios e hospedeiros em pacientes com DII.]*

Glocker, E. O., Kotlarz, D., Boztug, K., et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009; 361:2033. *[Identificação de mutações no receptor de IL-10 em um grupo de pacientes com colite ulcerativa.]*

Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491:119. *[Uma análise abrangente dos 163 genes associados ao DII com nova visão sobre a relação das respostas patogênicas.]*

Marchiando, A. M., Graham, W. V., Turner, J. R. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol*. 2010; 5:119. *[Estudo da função da barreira epitelial intestinal e suas implicações nas DII e outros distúrbios.]*

Outras Causas de Colite

Pardi, D. S., Kelly, C. P. Microscopic colitis. *Gastroenterology*. 2011; 140:1155. *[Análise da biopatologia e diagnóstico da colite colagenosa e linfocítica]*

Turner, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9:799. *[Análise das interações imunoepiteliais na doença gastrointestinal]*

Diverticulite Sigmoide

Strate, L. L., Modi, R., Cohen, E., et al. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1486. *[Análise da epidemiologia emergente e fisiopatologia da doença diverticular crônica.]*

Pólipos

Beggs, A. D., Latchford, A. R., Vasen, H. F., et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010; 59:975. *[Análise da etiologia e tratamento da doença de Peutz-Jeghers.]*

Rex, D. K., Ahnen, D. J., Baron, J. A., et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1315. *[Perspectiva clínica em relação ao tratamento de adenomas serrilhados sésseis.]*

Adenocarcinoma

Boland, C. R., Goel, A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138:2073. *[Discussão sobre a via de instabilidade microssatélite no câncer de cólon.]*

Corley, D. A., Jensen, C. D., Marks, A. R., et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014; 370:1298. *[Amplo estudo sobre a relação entre as taxas de detecção de adenoma e a incidência de câncer de cólon.]*

Jasperson, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W., et al. Hereditary and familial colon câncer. *Gastroenterology*. 2010; 138:2044. *[Análise abrangente das síndromes do câncer de colon.]*

Pino, M. S., Chung, D. C. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138:2059. *[Análise da genética do câncer de colon.]*

Hemorroidas

Sneider, E. B., Maykel, J. A. Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surg Clin North Am*. 2010; 90:17. *[Revisão clínica das hemorroidas.]*

Apendicite Aguda e Tumores do Apêndice

Cartwright, S. L., Knudson, M. P. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician*. 2008; 77:971. *[Abordagem clinicamente orientada para a clínica do abdome agudo.]*

Deschamps, L., Couvelard, A. Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:871. *[Uma revisão focalizada na patologia dos tumores carcinoides do apêndice.]*

Cavidade Peritoneal

Baratti, D., Kusamura, S., Deraco, M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. *J Surg Oncol*. 2011; 103:822. *[Análise abrangente sobre o mesotelioma maligno peritoneal difuso.]*

Li, P. K., Chow, K. M. Infectious complications in dialysis–epidemiology and outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8:77. *[Uma análise que inclui discussões sobre as infecções peritoneais que ocorrem em associação à diálise peritoneal].*

CAPÍTULO 18

Fígado e Vesícula Biliar

Neil D. Theise

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Colecistite Aguda

Colecistite Crônica

Carcinoma

O fígado e os ductos biliares

O fígado adulto normal pesa de 1.400 a 1.600g. Ele possui suprimento sanguíneo duplo, com a veia porta fornecendo 60% a 70% do fluxo de sangue hepático e a artéria hepática fornecendo os 30% a 40% restantes. A veia porta e a artéria hepática entram no fígado através do hilo ou *porta hepatis*. No interior do fígado, os ramos das veias porta, artérias hepáticas e os ductos biliares seguem paralelamente nos *tratos portais*, ramificando-se de modo variável até 17 a 20 ordens de ramos.

A terminologia mais comum da microarquitetura hepática se baseia no modelo lobular (Fig. 18-1). De acordo com esse modelo, o fígado é dividido em *lóbulos* de 1 a 2 mm de diâmetro, que são orientados em torno dos afluentes terminais da veia hepática *(veias hepáticas terminais)*, com tratos portais na periferia do lóbulo. Esses são muitas vezes desenhados como estruturas hexagonais, embora em humanos as formas sejam muito mais variáveis. No entanto, acaba sendo uma simplificação útil. Os hepatócitos vizinhos à veia hepática terminal são denominados como "centrolobulares"; aqueles situados próximos ao trato portal são "periportais". *A divisão do parênquima em zonas é um conceito útil, pois certos tipos de lesão hepática tendem a afetar preferencialmente zonas específicas*. Isso resulta em parte do gradiente zonal de oxigenação e das atividades metabólicas.

FIGURA 18-1 Representação da anatomia do fígado. No modelo lobular, a veia hepática terminal (CV) é o centro de um "lóbulo", enquanto os tratos portais (PV) estão na zona periférica. Patologistas muitas vezes se referem às regiões do parênquima como "periportal" e "centrolobular." No modelo acinar, com base no fluxo sanguíneo, três zonas podem ser definidas, sendo a zona 1 a mais próxima do fornecimento de sangue e a zona 3 a mais distante. AH, Artéria hepática; DB, ductos biliares.

Dentro do lóbulo, os hepatócitos são organizados em lâminas ou “placas” anastomosantes, que se estendem dos tratos portais até as veias hepáticas terminais. Entre as placas trabeculares de hepatócitos estão os *sinusoides* vasculares. O sangue atravessa os sinusoides e passa para as veias hepáticas terminais por numerosos orifícios na parede da veia. Os hepatócitos são, desse modo, banhados nos dois lados por sangue venoso portal e arterial hepático bem misturado. Os sinusoides são revestidos por células endoteliais fenestradas. Abaixo das células endoteliais, está localizado o *espaço de Disse*, para o qual ocorre a protrusão de abundantes microvilos de hepatócitos. As *células de Kupffer* dispersas, do sistema mononuclear fagocítico, são anexadas à face luminal das células endoteliais, e *células estreladas hepáticas* miofibroblásticas contendo gordura são encontradas no espaço de Disse. Entre os hepatócitos contíguos estão os *canalículos biliares*, que são canais de 1 a 2 μm de diâmetro formados por sulcos nas membranas plasmáticas de hepatócitos situados em oposição e separados do espaço vascular por junções oclusivas (*tight junctions*). Esses canalículos drenam para os *canais de Hering* que, por sua vez, se conectam aos *dúctulos biliares* na região periportal. Os dúctulos se esvaziam nos *ductos biliares terminais* dentro dos tratos portais. Um grande número de linfócitos também está presente no fígado normal, contabilizando até 22% de outras células não hepatócitos.

Aspectos Gerais da Doença Hepática

O fígado é vulnerável a uma grande variedade de insultos metabólicos, tóxicos, microbianos, circulatórios e neoplásicos. As principais doenças primárias do fígado são as hepatites virais, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), a doença hepática alcoólica e o carcinoma hepatocelular (CHC). A lesão hepática também ocorre secundariamente em algumas das doenças mais comuns em humanos, como a insuficiência cardíaca, o câncer disseminado e as infecções extra-hepáticas. A enorme reserva funcional do fígado mascara o impacto clínico da lesão hepática leve, mas, com a progressão de doença difusa ou interrupção do fluxo biliar, as consequências da perturbação da função hepática podem causar risco de morte.

Com exceção da insuficiência hepática aguda, a doença hepática é um processo insidioso no qual a detecção clínica e os sintomas de descompensação hepática podem ocorrer semanas, meses ou muitos anos após o início da lesão. As flutuações da lesão hepática podem ser imperceptíveis para o paciente e detectáveis apenas por exames laboratoriais anormais (Tabela 18-1), e a lesão e cicatrização do fígado também podem ocorrer sem detecção clínica. Assim, os indivíduos com anormalidades hepáticas que são encaminhados para hepatologistas mais frequentemente apresentam doença hepática crônica.

Tabela 18-1

Avaliação Laboratorial de Doença Hepática

Categoria do Teste	Medida Sérica
Integridade dos hepatócitos	Enzimas hepatocelulares citosólicas[†] Aspartato aminotransferase sérica (AST) Alanina aminotransferase sérica (ALT) Desidrogenase láctica sérica (LDH)
Função excretora biliar	Substâncias normalmente secretadas na bile[†] Bilirrubina sérica Total: não conjugada mais conjugada Direta: apenas conjugada Bilirrubina urinária Ácidos biliares séricos Enzimas de membrana plasmática (resultantes de lesão do canalículo biliar)[†] Fosfatase alcalina sérica γ-glutamil transpeptidase sérica (GGT)
Função sintética dos hepatócitos	Proteínas secretadas no sangue Albumina sérica[‡] Fatores de coagulação Tempos de protrombina (PT) e de tromboplastina parcial (PTT) (fibrinogênio, protrombina, fatores V, VII, IX e X) Metabolismo do hepatócito Amônia sérica[‡] Teste de exalação (hálito) de aminopirina (desmetilação hepática)[‡]

[†]Aumenta em doenças hepáticas.

[‡]Diminui em doenças hepáticas.

Mecanismos de Lesão e Reparo

Hepatócitos e Respostas Parenquimatosas

Os hepatócitos podem ser submetidos a uma série de alterações degenerativas, mas potencialmente reversíveis, tais como o acúmulo de gordura (esteatose) e de bilirrubina (colestase). Quando a lesão não é reversível, os hepatócitos morrem principalmente por dois mecanismos: necrose ou apoptose.

Na *necrose dos hepatócitos*, as células sofrem tumefação devido à regulação osmótica defeituosa na membrana celular: o fluido flui para dentro da célula, que incha e se rompe. Mesmo antes da ruptura, formam-se bolhas na membrana, levando os conteúdos citoplasmáticos (sem organelas) para o compartimento extracelular. Os macrófagos se aglomeram em tais locais de lesão e marcam os locais de necrose dos hepatócitos, assim as células mortas se rompem e desaparecem (Fig. 18-2). Esse tipo de lesão é o modo predominante de morte em lesões isquêmicas/hipóxicas e uma parte significativa da resposta ao estresse oxidativo.

FIGURA 18-2 Hepatite B aguda. Nessa lâmina com a coloração PAS-D, aglomerados de macrófagos com citoplasma eosinofílico indicam focos onde houve necrose de hepatócitos. PAS-D, Ácido periódico de Schiff após a digestão por diastase.

A *apoptose de hepatócitos* é uma forma ativa de morte celular "programada" que resulta em encolhimento dos hepatócitos, condensação da cromatina nuclear (*picnose*), fragmentação (*cariorrexe*) e fragmentação celular em *corpos apoptóticos* acidófilos. Essas mudanças são resultado de uma cascata de caspases descrita em detalhe no Capítulo 2. Os hepatócitos apoptóticos foram descritos com clareza pela primeira vez na febre amarela por William Thomas Councilman e, portanto, têm sido muitas vezes chamados de *corpúsculos de Councilman*; uma vez que a apoptose ocorre em muitas formas de doença hepática, por convenção esse epônimo fica restrito a esta doença. Nas configurações mais frequentes em que os hepatócitos apoptóticos são vistos, (p. ex., na hepatite aguda e crônica), o termo *corpúsculos acidófilos* é utilizado devido às suas características de coloração profundamente eosinofílica (Fig. 18-3).

FIGURA 18-3 Focos de hepatite lobular na hepatite C crônica mostram hepatócitos apoptóticos ("corpos acidófilos"; *setas*) e um foco de infiltrado mononuclear onde houve lesão de hepatócito, com coloração mais escura (*setas duplas*).

Quando há perda generalizada do parênquima, muitas vezes há evidências de *necrose confluente*, uma perda zonal severa de hepatócitos. Isso pode ser observado em lesões isquêmicas ou tóxicas agudas ou na hepatite viral ou autoimune grave. A necrose confluente pode começar como uma zona de perda de hepatócitos em torno da veia central. O espaço resultante é preenchido por detritos celulares, macrófagos, e os remanescentes da rede de reticulina. Na *necrose em ponte* essa zona pode unir as veias centrais aos tratos portais ou tratos portais adjacentes (muitas vezes com uma veia central inaparente dentro da zona de lesão). Mesmo em doenças como a hepatite viral, em que os hepatócitos são os principais alvos dos ataques, as agressões vasculares secundárias à inflamação ou trombose levam à extinção do parênquima devido às grandes áreas de morte de hepatócitos contíguos (Fig. 18-4). O processo ilustrado na Figura 18-4 ocorre em vários tipos de doenças hepáticas nas quais há perda extensiva de hepatócitos e colapso da estrutura de suporte. A cirrose resultante é uma forma comum de doença hepática. Em alguns casos, há regressão da cicatriz, como mostrado na figura e descrito na próxima seção.

FIGURA 18-4 Representação esquemática da história natural de pequenas regiões de extinção hepatocelular e a cicatrização relacionada. **A**, Fígado normal com as veias hepática e porta (em azul) patentes. **B**, A extinção ocorre quando hepatócitos contíguos morrem, geralmente após lesão inflamatória ao suprimento sanguíneo (hepatócitos isquêmicos são mostrados em laranja; veias obstruídas, em preto). **C**, Parênquima vazio entra em colapso e começa a cicatrizar (em marrom) e os tratos portais e veias hepáticas adjacentes se aproximam. **D**, As cicatrizes nas regiões de extinção contraem-se e condensam-se, tornando-se septos fibrosos. A maior região de extinção (no lado esquerdo) formou uma pequena aderência entre o trato portal adjacente e a veia hepática. As pequenas veias obliteradas desapareceram. **E**, Septos alongados pela tração causada por hiperplasia de hepatócitos adjacentes. Colágeno do trato portal (em cinza-claro) é inferior ao normal conforme a reabsorção começa. **F**, Os septos são reabsorvidos. O tecido resultante possui aderência fibrosa venoportal, ou veias hepáticas que estão muito próximas dos tratos portais. Os ratos portais são remanescentes, muitas vezes sem veia porta. (De Wanless IR, et al: Regression of Human Cirrhosis:

A regeneração dos hepatócitos perdidos ocorre principalmente pela replicação mitótica dos hepatócitos adjacentes àqueles que morreram, mesmo quando há uma necrose confluente significativa. *Os hepatócitos são bastante semelhantes às células-tronco na sua capacidade de continuar a replicar mesmo durante anos de lesão crônica, e, desse modo, a participação de células-tronco geralmente não é significativa no reparo do parênquima*. Nas formas mais graves de insuficiência hepática aguda, há ativação do nicho primário de células-tronco intra-hepáticas, ou seja, o canal de Hering, porém a contribuição das células-tronco para a substituição dos hepatócitos em tal cenário permanece incerta. No entanto, eventualmente em muitos indivíduos com doença crônica, os hepatócitos alcançam a senescência replicativa e, por isso, há uma clara evidência de ativação de células-tronco observada na forma de *reações ductulares*. Essas estruturas tipo ductos (*duct like*), algumas vezes sem luz, se desenvolvem a partir das células-tronco e contribuem significativamente para a restauração do parênquima. Curiosamente, nas doenças biliares a descendência "ductular" de células-tronco pode dar origem a colangiócitos.

Formação e Regressão de Cicatrizes

A principal célula envolvida na formação de cicatrizes é a célula estrelada hepática. Na sua forma de repouso, ela é uma célula que armazena lipídio (vitamina A). No entanto, em várias formas de lesão aguda e crônica, as células estreladas podem ser ativadas e convertidas em miofibroblastos altamente fibrogênicos. A proliferação de células estreladas hepáticas e sua ativação em miofibroblastos são iniciadas por uma série de alterações, que incluem o aumento na expressão do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas β (PDGFR-β) nas células estreladas. Ao mesmo tempo, as células de Kupffer e os linfócitos liberam citocinas e quimiocinas que modulam a expressão dos genes, nas células estreladas, envolvidos na fibrogênese. Essas incluem o fator transformante do crescimento-β (TGF-β) e seus receptores, a metaloproteinase 2 (MMP-2) e inibidores teciduais de metaloproteinases 1 e 2 (TIMP-1 e 2). Quando são convertidas em miofibroblastos, as células liberam fatores quimiotáticos e vasoativos, citocinas e fatores de crescimento. Os miofibroblastos são células contráteis; sua contração é estimulada pela endotelina-1 (ET-1). Os estímulos para ativação das células estreladas podem ter origem em diversas fontes (Fig. 18-5): (1) inflamação crônica, com produção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), linfotoxina e interleucina-1β (IL-1β) e produtos de peroxidação lipídica; (2) produção de citocinas e quimiocinas por células de Kupffer, células endoteliais, hepatócitos e células epiteliais do ducto biliar; (3) em resposta a alterações da matriz extracelular (MEC); e (4) estimulação direta das células estreladas por toxinas. Se a lesão persistir, a formação de cicatriz é iniciada, muitas vezes no espaço de Disse. Isso é particularmente importante em doenças hepáticas gordurosas alcoólicas e não alcoólicas, mas também é um mecanismo generalizado de formação de cicatrizes em outras formas de lesão crônica do fígado.

FIGURA 18-5 Ativação da célula estrelada e fibrose hepática. A ativação da célula de Kupffer leva à secreção de diversas citocinas. O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de necrose tumoral (TNF) ativam as células estreladas, e a contração das células estreladas ativadas é estimulada pela endotelina-1 (ET-1). A fibrose é estimulada pelo fator transformante do crescimento-β (TGF- β). A quimiotaxia das células estreladas ativadas até as áreas lesadas é promovida pelo PDGF e pela proteína-1 quimiotática de monócitos (MCP-1). Consulte o texto para mais detalhes.

As zonas de perda do parênquima se transformam em *septos fibrosos* densos através de uma combinação do colapso da reticulina subjacente a grandes áreas de perda de hepatócitos e células estreladas hepáticas ativadas. Eventualmente, esses septos fibrosos envolvem hepatócitos sobreviventes e regenerativos nos estágios tardios de doenças hepáticas crônicas, dando origem à cicatrização difusa descrita como cirrose.

Outras células provavelmente contribuem significativamente para a formação de cicatrizes em diferentes aspectos, incluindo fibroblastos portais. Reações ductulares também desempenham um papel, tanto através da ativação e recrutamento de todas essas células fibrogênicas, como também, talvez, através da *transição epitelial-mesenquimal*. Os papéis relativos desempenhados por essas outras células e processos são menos compreendidos.

Se a lesão crônica levando à formação de cicatriz for interrompida (p. ex., eliminação da infecção pelo vírus da hepatite, interrupção do uso de álcool), então a ativação das células estreladas também cessa, as cicatrizes condensam-se, tornando-se mais densas e finas, e, em seguida, devido às metaloproteinases produzidas pelos hepatócitos, começam a se romper. Dessa forma, a formação da cicatriz pode ser revertida. Deve-se manter em mente que, em qualquer doença hepática crônica, há provavelmente áreas de progressão e regressão fibróticas, mas o equilíbrio na doença ativa favorece a primeira, e com a remissão da doença, a última é favorecida.

Inflamação e Imunidade

Não é nenhuma surpresa que sistemas imunes inatos e adaptativos estejam envolvidos em todos os tipos de lesão e reparo do fígado. Os antígenos no fígado são fagocitados por células apresentadoras de antígenos, incluindo células de Kupffer e células dendríticas derivadas de sangue, que os apresentam aos linfócitos. Os receptores *Toll-like* detectam as moléculas hospedeiras e também aquelas derivadas de invasores, tais como bactérias e vírus. Esses processos levam à elaboração de citocinas pró-inflamatórias, que possuem diversos efeitos sobre o fígado, incluindo o recrutamento de células inflamatórias, lesão hepatocelular, alterações vasculares, formação de cicatrizes e, talvez, até mesmo transformação maligna. A imunidade adaptativa desempenha um papel ainda mais importante na hepatite viral. Células antígeno-específicas e células T CD8+ estão envolvidas na erradicação das hepatites B e C, as principais causas de hepatite viral crônica, em grande parte, através da eliminação dos hepatócitos infectados. Os linfócitos, por sua vez, não só desempenham um papel destrutivo como também ajudam a induzir a replicação local dos hepatócitos através da secreção de citocinas.

Insuficiência Hepática

A consequência clínica mais severa da doença hepática é a insuficiência hepática. Ela pode ser o resultado de uma destruição hepática súbita e maciça, a *insuficiência hepática aguda*, que responde por cerca de 2.000 casos por ano nos Estados Unidos ou, mais frequentemente, a *insuficiência hepática crônica*, que se desenvolve após anos ou décadas de uma lesão crônica progressiva do fígado. Em alguns casos, os indivíduos com doença hepática crônica desenvolvem *insuficiência hepática crônica agudizada*, em que uma lesão aguda não relacionada sobrepõe-se a uma doença crônica bem compensada em estágio final, ou a própria doença crônica possui um surto de atividade que leva diretamente à insuficiência hepática. Qualquer que seja a sequência, 80% a 90% da capacidade funcional hepática deve ser perdida antes que a insuficiência hepática ocorra. Quando o fígado já não consegue manter a homeostasia, o transplante oferece a melhor esperança de sobrevida; a taxa de mortalidade em indivíduos com insuficiência hepática sem um transplante de fígado corresponde a aproximadamente 80%.

Insuficiência Hepática Aguda

A insuficiência hepática aguda é definida como uma doença hepática aguda associada com encefalopatia e coagulopatia, que ocorre dentro de 26 semanas após a lesão hepática inicial, na ausência de uma doença hepática preexistente. Dentro desse período de 26 semanas, é útil saber o intervalo entre o início dos sintomas e a insuficiência hepática, uma vez que este pode fornecer pistas úteis para a etiologia, como iremos descrever adiante. Nesse ponto, devemos esclarecer algumas terminologias. A insuficiência hepática aguda foi chamada de "insuficiência hepática fulminante" até recentemente. O termo "insuficiência hepática aguda" é preferível, mas uma vez que o termo mais antigo permanece enraizado na literatura, ambos são frequentemente usados como sinônimos. A insuficiência hepática aguda é causada por *necrose hepática maciça*, na maioria das vezes induzida por fármacos ou toxinas. A ingestão acidental ou deliberada de acetaminofeno (Cap. 9) é responsável por quase 50% dos casos nos Estados Unidos, enquanto a hepatite autoimune, outros medicamentos/toxinas e as infecções agudas por hepatites agudas A e B são responsáveis pelo restante dos casos. Na Ásia, as hepatites B e E agudas predominam. Com toxicidade do acetaminofeno, a insuficiência hepática ocorre dentro de 1 semana após o aparecimento dos sintomas, enquanto a insuficiência devido ao vírus da hepatite leva mais tempo para se desenvolver. O mecanismo da necrose hepatocelular pode consistir em dano tóxico direto (como com o acetaminofeno), porém na maioria das vezes consiste em uma combinação variável de toxicidade e destruição de hepatócitos mediada imunologicamente (p. ex., infecção pelo vírus da hepatite).

Morfologia

A insuficiência hepática aguda geralmente apresenta **necrose hepática maciça**, com amplas regiões de perda do parênquima, em torno de ilhas de hepatócitos em regeneração (Fig. 18-6). Esses fígados são pequenos e encolhidos. A proeminência de cicatrizes e de reações ductulares nesses fígados depende da natureza e duração da agressão. Lesões tóxicas, como superdosagens de acetaminofeno, aparecem geralmente dentro de horas a dias, um período muito curto para dar tempo para a formação de cicatrizes ou regeneração. Infecções virais agudas podem causar insuficiência ao longo de semanas a alguns meses, de modo que, enquanto a lesão hepática continua a sobrepujar a reparação, a regeneração é frequentemente demonstrável. Além disso, essa escala de tempo permite a cicatrização precoce em áreas de perda do parênquima.

FIGURA 18-6 **A**, Necrose maciça, secção do fígado. O fígado é pequeno (700 g), impregnado pela bile, macio e congesto. **B**, Necrose hepatocelular causada por superdosagem de acetaminofeno. A necrose confluente pode ser observada na região perivenular (zona 3) (*seta larga*). Tecido normal residual indicado pelo asterisco. (Cortesia do Dr. Matthew Yeh, Universidade de Washington, Seattle, EUA.)

Raramente, pode haver lesão difusa dos hepatócitos, sem morte celular óbvia e colapso do parênquima, tal como na **esteatose microvesicular difusa,** relacionada com o fígado gorduroso da gravidez ou com reações idiossincrásicas a toxinas (p. ex., valproato, tetraciclina). Nesses quadros, geralmente relacionados à disfunção

mitocondrial primária, os hepatócitos são incapazes de desempenhar suas funções metabólicas normais. Nos estados de imunodeficiência, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não tratada, ou a imunossupressão pós-transplante, os vírus não hepatotrópicos, principalmente os citomegalovírus, herpesvírus e adenovírus, podem causar insuficiência hepática fulminante com características histológicas específicas para cada um desses vírus. Com melhores tratamentos para a infecção pelo HIV, a insuficiência hepática aguda causada por essas infecções tem sido menos frequente.

Curso Clínico

A insuficiência hepática aguda se manifesta primeiramente com náuseas, vômitos e icterícia, seguidos por encefalopatia potencialmente fatal e alterações na coagulação. Tipicamente, as transaminases séricas hepáticas são acentuadamente elevadas. O fígado é inicialmente volumoso devido à tumefação dos hepatócitos, ao infiltrado inflamatório e edema; no entanto, conforme o parênquima é destruído, o fígado diminui drasticamente. Portanto, o declínio das transaminases séricas com a diminuição do volume do fígado muitas vezes não é um sinal de melhora, mas sim uma indicação de que há poucos hepatócitos viáveis restantes; essa suspeita é confirmada se houver agravamento da icterícia, coagulopatia e encefalopatia. Com a progressão ininterrupta, ocorre insuficiência de múltiplos órgãos e, se o transplante não for possível, em seguida, ocorre morte. As outras manifestações de insuficiência hepática aguda são as seguintes:

- As alterações da formação e fluxo de bile tornam-se clinicamente evidentes como uma coloração amarela da pele e da esclera (*icterícia* e *icterus*, respectivamente), devida à retenção de bilirrubina, e como *colestase* devida à retenção sistêmica não apenas de bilirrubina, mas também de outros solutos eliminados na bile. O metabolismo da bilirrubina e a fisiopatologia da icterícia são discutidos em detalhe mais adiante, na seção sobre doenças colestáticas. No quadro de insuficiência hepática aguda, há um amarelecimento clássico de pele, esclera e mucosas, e a colestase aumenta o risco de infecção bacteriana potencialmente fatal.
- A *encefalopatia hepática* é um espectro de alterações da consciência, variando de anormalidades comportamentais sutis, passando por confusão acentuada e estupor, até coma profundo e morte. A encefalopatia pode progredir ao longo de dias, semanas ou meses após a lesão aguda. Os sinais neurológicos flutuantes associados incluem rigidez e hiper-reflexia. O *asterix*, um sinal particularmente característico, se manifesta como movimentos de extensão-flexão rápidos e não ritmados da cabeça e das extremidades, observados mais facilmente quando os braços são mantidos em extensão, com os punhos em dorsiflexão. A encefalopatia hepática é considerada um distúrbio da neurotransmissão no sistema nervoso central e no sistema neuromuscular. Níveis elevados de amônia no sangue e no sistema nervoso central estão correlacionados com a função neuronal prejudicada e edema cerebral.
- O fígado é responsável pela produção de fatores de coagulação dependentes e independentes de vitamina K (Cap. 4). Desse modo, com a função de síntese hepática extremamente prejudicada, a *coagulopatia* se desenvolve. A tendência a sangramento é um sinal precoce desse processo, o que pode levar à hemorragia intracraniana fatal ou potencialmente fatal. O fígado também é responsável por ajudar a remover os fatores de coagulação ativados da circulação, e a perda dessa função em alguns casos pode levar à coagulação intravascular disseminada (Cap. 14), agravando ainda mais a tendência de sangramento.
- A *hipertensão portal* surge quando há diminuição do fluxo através do sistema venoso portal, o que pode ocorrer devido à obstrução nos níveis pré-hepático, intra-hepático ou pós-hepático. Embora possa ocorrer na insuficiência hepática aguda, a hipertensão portal é observada com mais frequência com insuficiência hepática crônica e é descrita mais adiante. Na insuficiência hepática aguda, se a hipertensão portal se desenvolver dentro de dias ou semanas, a obstrução será predominantemente intra-hepática e as principais consequências clínicas são *ascite* e *encefalopatia hepática*. Na doença hepática crônica, a hipertensão portal se desenvolve ao longo de meses a anos, e seus efeitos são mais complexos e generalizados (ver adiante).
- A *síndrome hepatorrenal* é uma forma de insuficiência renal que ocorre em indivíduos com insuficiência hepática nos quais não há causas intrínsecas morfológicas ou funcionais para a disfunção renal. Retenção de sódio, excreção de água livre prejudicada e diminuição da taxa de perfusão renal e filtração glomerular são as principais alterações funcionais renais. Há uma diminuição da pressão de perfusão renal devida a vasodilatação sistêmica, ativação do sistema nervoso simpático renal com vasoconstrição das arteríolas renais aferentes, e maior ativação de eixo renina/angiotensina, causando vasoconstrição, o que diminui ainda mais a filtração glomerular. O aparecimento da síndrome começa com uma queda na produção de urina e um aumento dos

níveis de nitrogênio de ureia e creatinina no sangue.

Insuficiência Hepática Crônica e Cirrose

As principais causas de insuficiência hepática crônica em todo o mundo incluem hepatite B crônica, hepatite C crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica e doença hepática alcoólica. Nos Estados Unidos, a doença hepática crônica é a 12ª causa mais comum de mortalidade, representando a maioria das mortes relacionadas com o fígado. **A insuficiência hepática na doença hepática crônica é associada mais frequentemente com a cirrose, uma condição marcada pela transformação difusa de todo o fígado em nódulos parenquimatosos regenerativos, circundados por faixas fibrosas e graus variáveis de derivações (*shunts*) vasculares (muitas vezes portossistêmicos)**.

No entanto, nem todas as cirroses levam inexoravelmente à insuficiência hepática crônica, e nem todas as doenças hepáticas crônicas de estágio final são cirróticas. Por exemplo, doenças crônicas como a cirrose biliar primária, a colangite esclerosante primária, a hiperplasia nodular regenerativa, a esquistossomose crônica e a doença hepática fibropolicística muitas vezes não são acompanhadas por cirrose plenamente estabelecida, mesmo no estágio final. Por outro lado, pacientes com hepatite autoimune bem tratada ou aqueles com hepatite B suprimida ou hepatite C curada, muitas vezes não progridem para o estágio final, embora sejam cirróticos. A *classificação de Child-Pugh da cirrose* distingue entre a classe A (bem compensada), B (parcialmente descompensada) e C (descompensada), que se correlacionam, histologicamente, com diferentes características morfológicas. A utilidade desse sistema é que ele ajuda a monitorar o declínio de pacientes na evolução para a insuficiência hepática crônica.

Mesmo nas doenças que são suscetíveis a dar origem à cirrose, como a hepatite viral não tratada, doença hepática alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica e doenças metabólicas, a morfologia e fisiopatologia da cirrose podem ser diferentes. Portanto, enquanto o termo cirrose implica a presença de doença crônica grave, ele não é um diagnóstico específico e carece de implicações precisas de prognóstico. Algumas vezes, o *termo cirrose criptogênica* é usado para descrever a cirrose quando não há uma causa clara.

Morfologia

Conforme descrito, **a cirrose ocorre de forma difusa por todo o fígado, constituindo-se de de nódulos parenquimatosos regenerados, cercados por faixas densas de cicatriz e graus variáveis de derivações (*shunts*) vasculares** (Fig. 18-7). O tamanho dos nódulos, o padrão da formação de cicatrizes (ligação de tratos portais uns aos outros *versus* a ligação de tratos portais a veias centrais), o grau de colapso do parênquima, em que nenhum tecido hepático viável está presente, o grau da trombose vascular macroscópica (particularmente da veia porta), todos variam entre doenças e, até mesmo em alguns casos, entre indivíduos com a mesma doença. Para enfatizar, não há apenas uma cirrose, mas sim várias. Os detalhes importantes que distinguem a cirrose das diferentes causas são descritos nas seções subsequentes que dizem respeito a cada uma das doenças específicas.

FIGURA 18-7 Cirrose resultante de uma hepatite viral crônica. Observe as depressões de tecido cicatricial denso, separando os proeminentes nódulos regenerativos na superfície do fígado.

Está cada vez mais claro que as mudanças identificáveis na biópsia, em diferentes pacientes cirróticos, estão correlacionadas com a classificação prognosticamente útil de Child-Pugh mencionada anteriormente e com as pressões de oclusão da veia porta, um novo importante método, embora ainda não universal, que avalia a presença e o grau de hipertensão portal. Amostras de biópsia demonstrando septos fibrosos delgados, densamente compactados e separados por grandes ilhas de parênquima hepático intacto, estão propensas a apresentarem menor hipertensão portal. Aqueles com amplas faixas de cicatriz densa, muitas vezes com espaços linfáticos dilatados, com menor quantidade do parênquima, são propensos a progredirem para a hipertensão portal e, portanto, para o estágio final da doença.

As implicações clínicas desses achados histológicos e as do aumento das pressões de oclusão venosas hepáticas estão em vias de serem definidas. Espera-se que elas desempenhem um papel cada vez mais importante nos próximos anos, particularmente em pacientes com infecções crônicas de hepatites B e C, para os quais distinguir o fluxo e refluxo das características cirróticas pode ser essencial para determinar o prognóstico à medida que os tratamentos antivirais melhoram.

Como mencionado, a ativação de células-tronco é observada na forma de reações ductulares. **Na doença hepática crônica, as reações ductulares aumentam com o estágio avançado da doença e são geralmente mais proeminentes na cirrose**. Há dois correlatos de reações ductulares:

- O papel das células-tronco do fígado na regeneração do parênquima aumenta à medida que os hepatócitos preexistentes sofrem envelhecimento replicativo após anos a décadas de replicação.
- Reações ductulares podem incitar cicatrizes na doença hepática crônica e, portanto, podem ter um efeito negativo sobre a doença hepática progressiva.

Apesar de incomum, a regressão da fibrose, embora rara, ocorre na cirrose plenamente estabelecida; essa é outra razão pela qual a cirrose não deve ser equiparada automaticamente com doença em estágio terminal. No passado, quando não havia meios confiáveis para curar qualquer doença hepática crônica, não houve oportunidade para observar se a cirrose poderia regredir. No entanto, com um número crescente de tratamentos

eficazes para condições causadoras de cirrose, hoje entendemos que pode ocorrer regressão de cicatrizes (Figs. 18-4 e 18-8). As cicatrizes podem se tornar mais finas, mais densamente compactadas e, eventualmente, fragmentadas. À medida que os septos fibrosos se rompem, nódulos adjacentes de parênquima em regeneração coalescem em ilhas maiores. Todos os fígados cirróticos mostram elementos de ambas, progressão e regressão, sendo o equilíbrio determinado pela severidade e persistência da doença subjacente.

FIGURA 18-8 Cirrose alcoólica em um alcoólico ativo (**A**) e após um longo período de abstinência (**B**). **A,** Espessas faixas de colágeno separam os nódulos cirróticos arredondados. **B,** Após abstinência de 1 ano, a maior parte das cicatrizes desapareceu. (Corante tricromo de Masson). (Cortesia dos Drs. Hongfa Zhu e Isabel Fiel, Mount Sinai School of Medicine, Nova York.)

Aspectos Clínicos

Aproximadamente 40% dos indivíduos com cirrose são assintomáticos até os estágios mais avançados da doença. Quando sintomáticos, eles apresentam manifestações não específicas: anorexia, perda de peso, fraqueza e, na doença avançada, sinais e sintomas de insuficiência hepática discutidos anteriormente. *As causas determinantes de morte em insuficiência hepática crônica, sejam elas cirróticas ou não, incluem aquelas observadas na insuficiência hepática aguda, e fatores adicionais desagradáveis, tais como o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular no contexto da cirrose*. A encefalopatia hepática, o sangramento de varizes esofágicas e as infecções bacterianas (resultantes de danos à barreira mucosa no intestino e disfunção das células de Kupffer) são muitas vezes os eventos terminais.

O curso e a gravidade das manifestações clínicas da cirrose variam de paciente para paciente. Em um pequeno número de casos, conforme mencionado, a cessação da lesão hepática pode fornecer o tempo necessário para a reabsorção do tecido fibroso e a "regressão" da cirrose. Mesmo nesses casos, a hipertensão portal (a partir de derivações vasculares irreversíveis) e o risco de carcinoma hepatocelular geralmente permanecem.

A icterícia, a encefalopatia e a coagulopatia são praticamente as mesmas que na insuficiência hepática aguda. No entanto, existem algumas características adicionais significativas. A icterícia, quando crônica, pode levar ao *prurido*, ou seja, coceira, cuja intensidade pode ser profunda. Alguns pacientes podem até mesmo arranhar sua pele, levando a riscos de ataques repetidos de infecção potencialmente fatal. O prurido pode ser tão grave que poderá ser aliviado apenas por transplante de fígado.

Alterações do metabolismo estrogênico e a consequente *hiperestrogenemia* em pacientes masculinos, com insuficiência hepática crônica, podem resultar em *eritema palmar* (um reflexo da vasodilatação local) e *aranhas vasculares* (*spider angiomas*) na pele. Cada angioma consiste em uma arteríola dilatada, central, pulsante, a partir da qual são irradiados pequenos vasos. Em homens, a hiperestrogenemia também provoca *hipogonadismo* e *ginecomastia*. O hipogonadismo também pode ocorrer em mulheres a partir da alteração da função do eixo hipotálamo-hipófise, seja através de deficiências nutricionais associadas à doença hepática crônica ou alterações hormonais primárias.

A seguir, nossa discussão se voltará para a hipertensão portal que, como mencionado, pode se desenvolver na

insuficiência hepática aguda, mas é muito mais comum na insuficiência hepática crônica com cirrose.

Hipertensão Portal

O aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal pode desenvolver-se em uma variedade de circunstâncias, que podem ser divididas em causas *pré-hepáticas*, *intra-hepáticas* e *pós-hepáticas* (Tabela 18-2). As principais *condições pré-hepáticas* consistem em trombose obstrutiva, estreitamento da veia porta antes de sua ramificação no interior do fígado ou esplenomegalia maciça com aumento do fluxo sanguíneo venoso esplênico. As principais causas pós-hepáticas são insuficiência cardíaca direita severa, pericardite constritiva e obstrução do fluxo da veia hepática. **A causa intra-hepática dominante é a cirrose, representando a maioria dos casos de hipertensão portal**. Causas intra-hepáticas muito menos frequentes consistem em esquistossomose, alteração gordurosa maciça, doenças granulomatosas fibrosantes difusas, como a sarcoidose, e doenças que afetam a microcirculação portal, como hiperplasia nodular regenerativa (ver adiante). A fisiopatologia da hipertensão portal é complexa e envolve a resistência ao fluxo portal ao nível dos sinusoides e um aumento do fluxo portal causado pela circulação hiperdinâmica.

Tabela 18-2

Localização e Causas da Hipertensão Portal

Causas Pré-hepáticas
Trombose obstrutiva da veia porta
Anomalias estruturais, tais como o estreitamento da veia porta antes de sua ramificação no fígado
Causas Intra-hepáticas
Cirrose por qualquer origem
Hiperplasia nodular regenerativa
Cirrose biliar primária (mesmo na ausência de cirrose)
Esquistossomose
Esteatose acentuada
Doença granulomatosa fibrosante difusa (p. ex., sarcoidose)
Malignidade infiltrativa, primária ou metastática
Malignidade focal com invasão da veia porta (particularmente carcinoma hepatocelular)
Amiloidose
Causas Pós-hepáticas
Insuficiência cardíaca direita grave
Pericardite constritiva
Obstrução do fluxo da veia hepática

A maior resistência ao fluxo portal ao nível dos sinusoides é causada pela contração de células da musculatura lisa vascular e miofibroblastos e pela interrupção do fluxo sanguíneo por cicatrização e formação de nódulos parenquimatosos. As alterações nas células endoteliais sinusoidais, que contribuem para a vasoconstrição intra-hepática associada com hipertensão portal, incluem uma diminuição na produção de óxido nítrico e um aumento da liberação de endotelina-1 (ET-1), angiotensinogênio e eicosanoides. A remodelação sinusoidal e a anastomose entre o sistema portal e arterial nos septos fibrosos contribuem para a hipertensão portal através da imposição de pressões arteriais no sistema venoso portal de baixa pressão. A remodelagem sinusoidal e as derivações intra-hepáticas também interferem com a troca metabólica entre o sangue sinusoidal e os hepatócitos.

Outro fator importante no desenvolvimento da hipertensão portal é um *aumento no fluxo de sangue venoso portal, resultante de uma circulação hiperdinâmica*. Isso é causado pela vasodilatação arterial, principalmente na circulação esplâncnica. O maior fluxo sanguíneo arterial esplâncnico, por sua vez, provoca o aumento do efluxo venoso para o sistema venoso portal. Embora vários mediadores como prostaciclina e TNF tenham sido implicados na causa da vasodilatação arterial esplâncnica, o NO emergiu como o mais significativo.

As quatro principais consequências clínicas da hipertensão portal são (1) ascite, (2) formação de derivações venosas portossistêmicas, (3) esplenomegalia congestiva e (4) encefalopatia hepática (discutida anteriormente). Essas são

ilustradas na Figura 18-9.

FIGURA 18-9 Principais consequências da hipertensão portal em um quadro de cirrose, mostradas em um indivíduo do sexo masculino. Nas mulheres, oligomenorreia, amenorreia e esterilidade são resultados frequentes do hipogonadismo. Achados clinicamente significativos estão destacados em negrito.

Ascite

O *acúmulo de líquido em excesso na cavidade peritoneal é conhecido como ascite*. Em 85% dos casos, a ascite é causada por cirrose. A ascite, em geral, é clinicamente detectável quando há acúmulo de, pelo menos, 500 mL. O líquido geralmente é seroso, apresentando menos de 3 g/dL de proteína (em grande parte albumina) e um

gradiente de albumina entre o soro e a ascite ≥ 1,1 g/dL. O líquido pode conter um número escasso de células mesoteliais e leucócitos mononucleares. O influxo de neutrófilos sugere infecção, enquanto a presença de células sanguíneas aponta para um possível câncer intra-abdominal disseminado. Na ascite de longa duração, o vazamento do líquido peritoneal pelos linfáticos transdiafragmáticos pode produzir hidrotórax, mais frequentemente do lado direito. A patogenia da ascite é complexa, envolvendo os seguintes mecanismos:

Hipertensão sinusoidal, que altera as forças de Starling e impele o líquido para o espaço de Disse, de onde é removido pelos linfáticos hepáticos; esse movimento do líquido também é promovido pela *hipoalbuminemia*.

Percolação da linfa hepática para a cavidade peritoneal: O fluxo linfático normal no ducto torácico corresponde a aproximadamente 800 a 1.000 mL/dia. Com a cirrose, o fluxo linfático hepático pode atingir 20 L/dia, excedendo a capacidade do ducto torácico. A linfa hepática é rica em proteínas e pobre em triglicerídeos, o que explica a presença de proteína no líquido ascítico.

Vasodilatação esplâncnica e circulação hiperdinâmica. Essas condições foram descritas anteriormente, com relação à patogenia da hipertensão portal. A vasodilatação arterial na circulação esplâncnica tende a reduzir a pressão arterial. Com o agravamento da vasodilatação, a frequência cardíaca e o débito cardíaco não conseguem manter a pressão arterial. Isso desencadeia a ativação de vasoconstritores, incluindo o sistema renina-angiotensina, e também aumenta a secreção do hormônio antidiurético. A combinação de hipertensão portal, vasodilatação e retenção de sódio e água aumenta a pressão de perfusão dos capilares intersticiais, causando o extravasamento de líquido para a cavidade abdominal.

Derivações Portossistêmicas

Com a elevação da pressão no sistema portal, o fluxo é invertido da circulação portal para a sistêmica pela dilatação de vasos colaterais e pelo desenvolvimento de novos vasos. Circuitos venosos secundários se desenvolvem em qualquer local onde as circulações sistêmica e portal compartilhem de leitos capilares comuns (Fig. 18-9). Os principais pontos consistem nas veias ao redor e no interior do reto (manifestados como hemorroidas), na junção gastroesofágica (produzindo varizes), no retroperitônio e no ligamento falciforme do fígado (envolvendo colaterais periumbilicais e da parede abdominal). Embora possa ocorrer sangramento hemorroidário, este raramente é maciço ou ameaça a vida. Muito mais importantes são as varizes gastroesofágicas que aparecem em cerca de 40% *dos indivíduos com cirrose hepática avançada e causam hematêmese maciça e morte em aproximadamente metade dos casos. Cada episódio de sangramento está associado a uma mortalidade de 30%. Colaterais da parede abdominal aparecem como veias subcutâneas dilatadas, as quais se estendem do umbigo até as bordas das costelas (cabeça de medusa)* e constituem uma importante característica clínica típica da hipertensão portal.

Esplenomegalia

A congestão de longa duração pode causar esplenomegalia congestiva. O grau de aumento esplênico varia muito e pode chegar a até 1.000 g, mas não está necessariamente correlacionado a outras características da hipertensão portal. A esplenomegalia maciça pode induzir secundariamente anormalidades hematológicas atribuíveis ao hiperesplenismo, como trombocitopenia ou até mesmo pancitopenia.

Concluiremos essa discussão com duas síndromes adicionais que ocorrem na insuficiência hepática crônica:

- A *síndrome hepatopulmonar* é observada em até 30% dos pacientes com cirrose do fígado e hipertensão portal. Esses pacientes desenvolvem dilatações vasculares intrapulmonares envolvendo vasos capilares e pré-capilares de até 100 μM de tamanho. O sangue flui rapidamente através desses vasos dilatados, não dando tempo suficiente para a difusão de oxigênio e levando ao descompasso ventilação-perfusão e ao desvio da direita para a esquerda, que se manifestam como hipoxia. A hipoxia e a dispneia resultante ocorrem preferencialmente na posição vertical em vez da posição de decúbito, à medida que a gravidade agrava o descompasso ventilação-perfusão. Os pacientes com essa síndrome apresentam um pior prognóstico do que pacientes sem a síndrome hepatopulmonar. A patogenia da síndrome hepatopulmonar não é clara, embora tenha sido postulado que o fígado doente pode não inativar vasoconstritores, como a endotelina-1, ou pode produzir alguns vasodilatadores como o NO.
- *Hipertensão portopulmonar* se refere à hipertensão arterial pulmonar decorrente de doença hepática e hipertensão portal. Ainda mal compreendida, ela parece depender da hipertensão portal, da vasoconstrição pulmonar excessiva e remodelação vascular concomitantes. As manifestações clínicas mais comuns são a

dispneia aos esforços e hipocratismo (baqueteamento) digital.

Insuficiência Hepática Crônica Agudizada

Alguns indivíduos com doença hepática crônica avançada estável, mas bem compensada, de repente desenvolvem sinais de insuficiência hepática aguda. Em tais pacientes, muitas vezes há uma cirrose estabelecida, com extensa derivação vascular. Dessa forma, grandes volumes de parênquima hepático funcional possuem um suprimento vascular limítrofe, deixando-os vulneráveis a agressões sobrepostas potencialmente letais. A taxa de mortalidade, em curto prazo, dos pacientes com esse tipo de insuficiência hepática é de cerca de 50%.

Os pacientes com hepatite B crônica que se tornam superinfectados com hepatite D podem sofrer descompensação súbita, assim como os pacientes com hepatite B controlada por medicamentos, nos quais surgem mutantes virais que são resistentes à terapia. Em ambos os casos há um surto agudo de doença. A colangite ascendente em um paciente com colangite esclerosante primária ou doença hepática fibropolicística (ver adiante) poderia ter o mesmo efeito, rapidamente transformando um indivíduo cronicamente doente, ainda que bem compensado, em alguém com risco de morte ou transplante.

Outras causas podem ser sistêmicas em vez de serem primariamente intra-hepáticas. Por exemplo, a sepse e sua hipotensão associada podem prejudicar ainda mais o parênquima insuficientemente vascularizado, levando a uma lesão aguda sobreposta, que algumas vezes é grave. Da mesma forma, a insuficiência cardíaca aguda, um medicamento administrado ou uma lesão tóxica podem fazer com que um paciente cirrótico, bem compensado, apresente insuficiência. Finalmente, existe a possibilidade de malignidade, seja ela uma malignidade metastática extra-hepática não relacionada com o fígado cronicamente doente ou uma secundária à própria doença do fígado, particularmente carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma.

Conceitos-chave

Insuficiência Hepática

- A insuficiência hepática pode seguir lesão aguda ou lesão crônica, mas também pode ocorrer como uma agressão aguda sobreposta a outra doença hepática crônica bem compensada.
  - Mnemônica para causas de insuficiência hepática aguda:
  - A: Acetaminofeno, hepatite A, hepatite autoimune
  - B: Hepatite B
  - C: Hepatite C criptogênica
  - D: Medicamentos/toxinas, hepatite D
  - E: Hepatite E, causas pouco compreendidas (doença de Wilson, Budd-Chiari)
  - F: Alteração gordurosa do tipo microvesicular (fígado gorduroso da gravidez, valproato, tetraciclina, síndrome de Reye)
- Sequelas graves e por vezes fatais de insuficiência hepática incluem coagulopatia, encefalopatia, hipertensão portal, sangramento de varizes esofágicas, síndrome hepatorrenal e hipertensão portopulmonar.

Distúrbios Infecciosos

Hepatites Virais

A terminologia para as hepatites virais aguda e crônica pode ser confusa, pois a mesma palavra, *hepatite*, pode ser usada para várias coisas; tenha cuidado com o contexto para conseguir esclarecer o seu significado em qualquer situação. Em primeiro lugar, "hepatite" é o nome de cada um dos *vírus hepatotrópicos* (hepatites A, B, C, D, e E) que possui uma afinidade específica para o fígado. Em segundo lugar, "hepatite" corresponde aos padrões histológicos de lesão hepática, tanto aguda como crônica (dependendo do vírus específico), que são observados nos fígados infectados por vírus hepatotrópicos (bem como em hepatite autoimune e induzida por medicamentos ou toxinas). E por último, em menor grau, ela é caracterizada por qualquer forma de lesão hepatocelular devida à infecção por outros vírus, geralmente sistêmicos, tais como (1) a hepatite leve pelo vírus

Epstein-Barr, às vezes observada na mononucleose infecciosa; (2) citomegalovírus, herpesvírus e infecções por adenovírus, particularmente em pacientes recém-nascidos ou imunodeprimidos; e (3) febre amarela (vírus da febre amarela), uma causa importante e grave de hepatite em países tropicais. Inicialmente, apresentaremos as principais propriedades de cada vírus hepatotrópico e, em seguida, discutiremos as características clinicopatológicas das hepatites virais aguda e crônica.

Hepatite A

O vírus da hepatite A (HAV, do inglês, *hepatitis A virus*) causa uma doença normalmente benigna e autolimitada, com um período de incubação de 2 a 6 semanas. O HAV não causa hepatite crônica ou um estado de portador e apenas raramente causa insuficiência hepática aguda, por isso a taxa de fatalidade associada ao HAV corresponde apenas de 0,1% a 0,3%. O HAV ocorre em todo o mundo e é endêmico em países com falta de higiene e saneamento. Muitas pessoas nesses países possuem anticorpos anti-HAV detectáveis aos 10 anos de idade. A doença clínica tende a ser leve ou assintomática e é rara após a infância.

Nos países desenvolvidos, a prevalência de soropositividade (indicativa de exposição prévia) aumenta gradualmente com a idade, atingindo 50% aos 50 anos de idade nos Estados Unidos. Nessa população, o HAV agudo tende a ser uma doença febril esporádica. Os indivíduos afetados apresentam sintomas inespecíficos, como fadiga e perda do apetite, e frequentemente desenvolvem icterícia. Em geral, o HAV é responsável por cerca de 25% dos casos de hepatite aguda clinicamente evidente no mundo todo, e há uma estimativa de 2.000 novos casos por ano nos Estados Unidos.

Descoberto em 1973, o HAV é um pequeno picornavírus, não envelopado, de RNA de fita positiva, que ocupa seu próprio gênero, *Hepatovirus*. Ultraestruturalmente, o HAV é um capsídeo icosaédrico com 27 nm de diâmetro. O receptor para o HAV é a HAVcr-1, uma glicoproteína tipo mucina de membrana integral classe I de aminoácido-451. O HAV é transmitido pela ingestão de água e alimentos contaminados e é eliminado nas fezes por 2 a 3 semanas antes e 1 semana após o início da icterícia. Portanto, o contato pessoal próximo com um indivíduo afetado ou a contaminação fecal-oral durante esse período são responsáveis pela maioria dos casos e explicam os surtos em ambientes institucionais, como escolas e creches, e as epidemias transmitidas pela água em locais onde as pessoas vivem em condições de aglomeração, sem saneamento. A vacina contra HAV, disponível desde 1992, é eficaz para prevenir a infecção. A imunização de crianças em Israel eliminou surtos de HAV em creches.

O HAV também pode ser detectado no soro e na saliva. *Uma vez que a viremia por HAV é transitória, a transmissão do HAV pelo sangue ocorre apenas raramente; portanto, o sangue doado não é examinado especificamente para esse vírus*. Nos países desenvolvidos, infecções esporádicas podem ser contraídas pelo consumo de moluscos crus ou cozidos no vapor (ostras, mexilhões, mariscos), que concentram o vírus da água marinha contaminada por esgoto humano. Trabalhadores infectados na indústria de alimentos também podem representar uma fonte de surtos. O HAV em si não parece ser citopático. A imunidade celular, particularmente as células T CD8 +, tem um papel central na lesão hepatocelular durante a infecção por HAV.

Anticorpos IgM específicos contra o HAV aparecem com o início dos sintomas, constituindo um marcador confiável de infecção aguda (Fig. 18-10). A eliminação fecal do vírus termina quando o título de IgM aumenta. A resposta de IgM geralmente começa a decair em alguns meses e é seguida pelo aparecimento de IgG anti-HAV. Essa última persiste por anos, talvez conferindo imunidade vitalícia contra a reinfecção por todas as cepas de HAV. Como não há testes rotineiros disponíveis para IgG anti-HAV, a presença de IgG anti-HAV é inferida a partir da diferença entre o total e IgM anti-HAV.

FIGURA 18-10 Alterações temporais nos marcadores sorológicos em uma infecção aguda por hepatite A. HAV, Vírus da hepatite A.

Hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) pode produzir (1) hepatite aguda seguida por recuperação e eliminação do vírus, (2) hepatite crônica não progressiva, (3) doença crônica progressiva terminando em cirrose, (4) insuficiência hepática aguda com necrose hepática maciça e (5) um estado de portador assintomático "saudável". A doença hepática crônica induzida por HBV é também um fator precursor importante para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, mesmo na ausência de cirrose. As frequências aproximadas dos resultados clínicos de infecção por HBV estão representadas na Figura 18-11.

FIGURA 18-11 Resultados possíveis de uma infecção por hepatite B em adultos, com a frequência estimada nos Estados Unidos. A resolução espontânea do HBsAg ocorre durante infecções crônicas por HBV com incidência anual estimada entre 1% e 2% em países ocidentais. Conforme mencionado no texto, os termos hepatite fulminante e insuficiência hepática aguda são equivalentes.

A doença hepática decorrente de HBV constitui um enorme problema de saúde global. Um terço da população mundial (2 bilhões de pessoas) está infectado pelo HBV, e 400 milhões de pessoas apresentam infecção crônica. Setenta e cinco por cento de todos os portadores crônicos vivem na Ásia e na costa do Pacífico Ocidental. A prevalência global de infecção crônica por hepatite B varia amplamente, sendo elevada (> 8%) na África, na Ásia e no Pacífico Ocidental, intermediária (2% a 7%) no sul e leste da Europa, e baixa (< 2%) na Europa Ocidental, América do Norte e Austrália. Como será discutido adiante, a taxa de portadores é determinada, em grande parte, pela idade no momento da infecção, sendo mais alta quando a infecção ocorre em crianças no período perinatal e mais baixa quando adultos são infectados.

O modo de transmissão do HBV também varia com as áreas geográficas. Em regiões do mundo com alta prevalência, a transmissão durante o parto representa 90% dos casos. Em áreas com prevalência intermediária, a transmissão horizontal, especialmente no início da infância, é o modo de transmissão dominante. Esse tipo de disseminação ocorre por pequenas lacerações da pele ou das membranas mucosas entre crianças com contato corporal próximo. Em áreas de baixa prevalência, a relação sexual sem proteção e o abuso de drogas intravenosas (compartilhamento de agulhas e seringas) constituem os principais modos de disseminação. A incidência de disseminação relacionada a transfusões declinou grandemente nas últimas décadas em razão da triagem de HBsAg no sangue doado e da exclusão de doadores de sangue pagos. A vacinação induz uma resposta protetora de anticorpos anti-HBs em 95% dos lactentes, crianças e adolescentes. A vacinação universal teve um sucesso notável em Taiwan e Gâmbia, mas infelizmente não foi adotada no mundo todo. Espera-se que amplos programas de vacinação da população infantil em países endêmicos (p. ex., Taiwan) reduzam a doença nos próximos anos.

O HBV tem um período de incubação prolongado (2 a 26 semanas). Ao contrário do HAV, o HBV permanece no sangue até e durante episódios ativos de hepatites aguda e crônica. Aproximadamente 65% dos adultos que adquiriram o HBV não são sintomáticos ou apresentam sintomas leves e não desenvolvem icterícia. Os demais 25% apresentam sintomas constitucionais inespecíficos, como anorexia, febre, icterícia e dor no quadrante superior direito. Em quase todos os casos, a infecção é autolimitada e cede sem tratamento. A doença crônica ocorre em 5% a 10% dos indivíduos infectados. A hepatite fulminante (insuficiência hepática aguda) é rara, ocorrendo em aproximadamente 0,1% a 0,5% dos indivíduos infectados de forma aguda.

O HBV foi primeiramente associado à hepatite nos anos 1960, quando o antígeno Australia (mais tarde conhecido como antígeno de superfície do HBV) foi identificado. O vírus é um membro da *Hepadnaviridae*, uma família de vírus de DNA que causa hepatite em várias espécies animais. Existem oito genótipos de HBV que estão distribuídos ao redor do globo. O virion de HBV maduro é uma “partícula Dane” de dupla camada, esférica, medindo 42 nm, que possui um envelope superficial externo de proteínas, lipídios e carboidratos envolvendo um núcleo elétron-denso, discretamente hexagonal, de 28 nm. O genoma do HBV consiste em uma molécula de

DNA parcialmente circular de dupla fita, que possui 3.200 nucleotídeos com quatro estruturas de cadeia aberta codificando para:

- Uma proteína "central" do nucleocapsídeo (HBcAg, antígeno central da hepatite B) e uma transcrição polipeptídica mais longa com uma região pré-central e central, designada como HBeAg (antígeno e da hepatite B). A região pré-central direciona a secreção do polipeptídio HBeAg, ao passo que o HBcAg permanece nos hepatócitos, onde participa na montagem de vírus completos.
- As glicoproteínas do envelope (HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B), que consistem em três proteínas relacionadas: HBsAg grandes, médios e pequenos. Os hepatócitos infectados são capazes de sintetizar e secretar quantidades maciças de proteína de superfície não infecciosa (principalmente HBsAg pequeno).
- Uma polimerase (Pol) que exibe tanto atividade de DNA polimerase quanto atividade de transcriptase reversa. A replicação do genoma viral ocorre por meio de um modelo de RNA intermediário, através de um ciclo de replicação único: DNA → RNA → DNA.
- A proteína HBx, que é necessária para a replicação viral e pode agir como transativador da transcrição de ambos, genes virais e de um subconjunto de genes hospedeiros. Ela foi implicada na patogenia do carcinoma hepatocelular na infecção por HBV.

O curso natural da doença pode ser acompanhado por marcadores sorológicos (Fig. 18-12):

FIGURA 18-12 Alterações temporais nos marcadores sorológicos em uma infecção viral por hepatite B. **A,** Infecção aguda com resolução. **B,** Progressão para infecção crônica. Observe que em alguns casos de HBV crônica as transaminases do soro podem tornar-se normais.

- O HBsAg aparece antes do início dos sintomas, com pico durante a manifestação da doença e, em seguida, muitas vezes decai a níveis indetectáveis em 12 semanas, embora possa persistir em alguns indivíduos por até 24 semanas.
- Anticorpos anti-HBs não surgem até que a doença aguda tenha acabado, concomitante com o desaparecimento de HBsAg (Fig. 18-12*A*). No entanto, em alguns casos, os anticorpos anti-HBs não são detectáveis durante algumas semanas a alguns meses após o desaparecimento do HBsAg. Durante esse período de janela, o diagnóstico sorológico pode ser realizado através da detecção do anticorpo IgM anti-HBc (ver adiante e na Fig. 18-12). Os anticorpos anti-HBs podem persistir por toda a vida, conferindo proteção; essa é a base para as estratégias de vacinação atuais usando HBsAg não infeccioso.
- HBeAg, HBV-DNA e DNA polimerase aparecem no soro logo após HBsAg, e todos indicam replicação viral ativa. A persistência de HBeAg é um indicador importante de replicação viral contínua, infectividade e provável progressão para hepatite crônica. O aparecimento de anticorpos anti-HBe implica que uma infecção aguda atingiu seu pico e está declinando.
- O anticorpo IgM anti-HBc se torna detectável no soro pouco tempo antes do início dos sintomas, simultaneamente à manifestação de elevação dos níveis séricos de aminotransferases (indicativa de destruição

de hepatócitos). Ao longo de um período de meses, o anticorpo IgM anti-HBc é substituído por IgG anti-HBc. Como no caso do anti-HAV, não existe um exame direto para IgG anti-HBc; sua presença é inferida a partir do declínio de IgM anti-HBc em face de níveis crescentes de anti-HBc total.

Ocasionalmente, surgem cepas mutantes de HBV, que não produzem HbeAg, mas são competentes para replicação e expressam HBcAg. Nesses pacientes, o HBeAg pode ser baixo ou indetectável, apesar da presença de DNA de HBV sérico. Um segundo evento sinistro é o aparecimento de mutantes de escape induzidos pela vacina, que se replicam na presença de imunidade induzida por vacina.

A resposta imune do hospedeiro ao vírus é o principal determinante do resultado da infecção. Mecanismos imunes inatos protegem o hospedeiro durante as fases iniciais da infecção, e uma forte resposta pelas células CD4+ e CD8+ que produzem interferons (IFN)-γ vírus-específicos está associada com a resolução da infecção aguda. O HBV geralmente não causa lesão hepatocitária direta. Em vez disso, a lesão é causada por células T citotóxicas CD8+ que atacam as células infectadas.

A idade no momento da infecção é o melhor preditor de cronicidade. Quanto menor a idade no momento da infecção por HBV, maior é a probabilidade de cronicidade. Apesar do progresso no tratamento de infecção crônica por HBV, é extremamente difícil alcançar a cura completa, mesmo quando tratada com agentes antivirais altamente eficazes. A dificuldade em conseguir a cura tem sido atribuída à capacidade do vírus de se inserir no DNA do hospedeiro, limitando, assim, o desenvolvimento de uma resposta imune eficaz (desenvolvimento de HBsAb). Isso permite que o vírus persista mediante os medicamentos que prejudicam a sua replicação. Por isso, a meta do tratamento da hepatite B crônica consiste em retardar a progressão da doença, reduzir a lesão hepática e prevenir cirrose hepática ou câncer do fígado.

A hepatite B pode ser prevenida por vacinação e pela triagem de sangue, órgãos e tecidos de doadores. A vacinação induz uma resposta protetora de anticorpos anti-HBs em 95% dos lactentes, crianças e adolescentes.

Hepatite C

O vírus da hepatite C (HCV) é uma importante causa de doença hepática em todo o mundo, com aproximadamente 170 milhões de pessoas afetadas. Cerca de 3,6 milhões de americanos, ou 1,3% da população, possuem anticorpos contra o HCV, indicativos de infecção passada ou atual. Destes, 2,7 milhões têm HCV crônica baseada na presença de RNA do HCV. Notavelmente, houve uma diminuição na incidência anual da infecção a partir de seu pico em meados dos anos 1980 de mais de 230.000 novas infecções por ano para as atuais 17.000 novas infecções por ano, devido principalmente a uma redução acentuada nos casos associados à transfusão, como resultado da triagem de doadores de sangue. Entretanto, o número de pacientes com infecção crônica continuará a aumentar, pela possível persistência da infecção por HCV por toda a vida.

De acordo com dados do Centers for Disease Control nos EUA, os fatores de risco mais comuns para infecção por HCV são:

- Abuso de drogas intravenosas (54%).
- Múltiplos parceiros sexuais (36%).
- Realização de cirurgia nos últimos 6 meses (16%).
- Ferimento por picada de agulha (10%).
- Contatos múltiplos com uma pessoa infectada por HCV (10%).
- Atividade profissional na área médica ou odontológica (1,5%).
- Desconhecido (32%).

Atualmente, a taxa de transmissão do HCV por transfusão de sangue está próxima a zero nos Estados Unidos; o risco de adquirir HCV por picadas de agulhas é cerca de seis vezes maior do que para adquirir HIV (1,8% *versus* 0,3%). Em crianças, a principal via de infecção é a perinatal, porém essa rota de infecção com HCV é muito menor que para HBV (6% *versus* 20%). Observe que os pacientes podem apresentar múltiplos fatores de risco (o total dos riscos listados anteriormente mencionados é superior a 100%), mas *um terço dos indivíduos não apresenta fatores de risco identificáveis*, um mistério hepatológico que persiste.

O HCV, descoberto em 1989, é um membro da família Flaviviridae. Ele é um vírus RNA pequeno, envelopado, de fita única, com um genoma de 9,6 quilobases (kb), que codifica uma única poliproteína com uma cadeia de leitura aberta, que é subsequentemente processada em proteínas funcionais. Em decorrência da baixa fidelidade da RNA polimerase do HCV, o vírus é inerentemente instável, originando múltiplos genótipos e subtipos. Na verdade, *dentro de um determinado indivíduo, o HCV existe como variantes genéticas estreitamente relacionadas,*

conhecidas como quasispécies.

Com o tempo, dezenas de quasispécies podem ser detectadas em um indivíduo, todas elas derivadas a partir da cepa original de HCV que infectou o paciente. A proteína E2 do envelope é o alvo de muitos anticorpos anti-HCV, mas também é a região mais variável de todo o genoma viral, permitindo que cepas virais emergentes escapem dos anticorpos neutralizantes. Essa instabilidade genômica e a variabilidade antigênica têm dificultado seriamente os esforços para desenvolver uma vacina contra o HCV. Em particular, *títulos elevados de IgG anti-HCV, que ocorrem após uma infecção ativa, não conferem imunidade efetiva*. Um aspecto característico da infecção por HCV, portanto, consiste em surtos repetidos de lesão hepática, resultantes da reativação de uma infecção preexistente ou da emergência de uma cepa endógena que tenha sofrido uma mutação recente.

O período de incubação da hepatite por HCV varia de 4 a 26 semanas, com uma média de 9 semanas. Em aproximadamente 85% dos indivíduos, o curso clínico da infecção aguda é assintomático e normalmente ignorado. RNA do HCV é detectável no sangue por 1 a 3 semanas, coincidindo com as elevações de transaminases séricas. Na infecção aguda sintomática por HCV, anticorpos anti-HCV são detectados em apenas 50% a 70% dos pacientes; nos demais pacientes, os anticorpos anti-HCV surgem após 3 a 6 semanas. O curso clínico da hepatite aguda por HCV é mais leve que com o HBV; raros casos podem ser severos e indistinguíveis da hepatite por HAV ou HBV. Não se sabe porque apenas uma pequena minoria de indivíduos é capaz de curar-se da infecção por HCV.

Infecção persistente e hepatite crônica são as marcas registradas da infecção por HCV, apesar da natureza geralmente assintomática da doença aguda. Em contraste com o HBV, a doença crônica ocorre na maioria dos indivíduos infectados por HCV (de 80% a 90%), e a cirrose eventualmente ocorre em 20% dos indivíduos com infecção crônica por HCV. Os mecanismos que levam à cronicidade da infecção por HCV não são bem compreendidos, porém é evidente que o vírus tem desenvolvido várias estratégias para escapar da imunidade antiviral do hospedeiro. O HCV é capaz de inibir ativamente a resposta antiviral celular mediada pelo IFN em vários passos, incluindo a sinalização do receptor *Toll-like* em resposta ao reconhecimento do RNA viral e a sinalização associada de receptores de IFN, que de outra forma teriam efeitos antivirais.

Em mais de 90% dos indivíduos com infecção crônica por HCV, o RNA do HCV em circulação persiste apesar da presença dos anticorpos (Fig. 18-13). Consequentemente, em pessoas com hepatite crônica, o teste de RNA do HCV deve ser realizado para avaliar a replicação viral e confirmar o diagnóstico de infecção por HCV. Um aspecto clínico bastante característico da infecção crônica por HCV são as elevações episódicas das aminotransferases séricas. Seus níveis aumentam e diminuem, mas raramente se tornam normais. Mesmo raros pacientes com transaminases normais correm risco de desenvolver lesão hepática permanente. Portanto, qualquer indivíduo com RNA de HCV detectável no soro necessita de acompanhamento médico. *Uma característica única para a infecção da hepatite C é a associação com a síndrome metabólica*, em especial com o genótipo 3 de HCV. Aparentemente, o HCV pode dar origem à resistência à insulina e à doença hepática gordurosa não alcoólica.

FIGURA 18-13 Alterações temporais nos marcadores sorológicos em infecção viral por hepatite C. **A**, Infecção aguda com resolução. **B**, Progressão para infecção crônica.

A infecção por HCV é potencialmente curável. Até recentemente, o tratamento tinha sido baseado na combinação de IFN-α peguilado e ribavirina, e as taxas de cura dependiam do genótipo viral; desse modo, pacientes com infecção por genótipo 2 ou 3 geralmente apresentavam a melhor resposta. Curiosamente, o genótipo do hospedeiro também influencia a resposta. Certos polimorfismos no gene IL-28B estão associados com uma melhor resposta ao interferon-α e à ribavirina. O IL-28B codifica o interferon-λ, que está envolvido na resistência ao HCV. Novos medicamentos direcionados a polimerase e protease virais já foram aprovados ou estão em fase de desenvolvimento. Com os medicamentos atualmente disponíveis, uma resposta virológica sustentada (definida como um RNA de HCV indetectável no sangue do paciente 24 semanas após o final do tratamento) pode ser conseguida em 50% a 80% dos pacientes. Assim, há várias razões para acreditar que os regimes mais recentes, baseados em princípios semelhantes aos utilizados na terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês, *highly active antiretroviral therapy*) para a infecção por HIV, mudarão o curso da hepatite C crônica na próxima década.

Hepatite D

Também conhecido como “o agente delta”, o vírus da hepatite D (HDV) é um vírus de RNA único que depende do seu ciclo de vida no HBV. A infecção por HDV surge nas seguintes situações:

- Uma *coinfecção* aguda ocorre após a exposição a soro contendo tanto HDV quanto HBV. O HBV deve se estabelecer primeiro para fornecer o HBsAg necessário para o desenvolvimento de virions de HDV completos. A coinfecção de HBV e HDV resulta na hepatite aguda, que é indistinguível da hepatite aguda B. Ela é autolimitada e é normalmente seguida pela eliminação de ambos os vírus. No entanto, há uma maior taxa de insuficiência hepática aguda em usuários de drogas intravenosas.
- A *superinfecção* ocorre quando um portador crônico de HBV é exposto a um novo inóculo de HDV. Isso resulta em doença 30 a 50 dias após, apresentando-se como uma hepatite aguda grave em um portador de HBV não reconhecido anteriormente, ou como uma exacerbação de infecção preexistente da hepatite B crônica. A infecção crônica por HDV ocorre em praticamente todos esses pacientes. A superinfecção pode ter duas fases: uma fase aguda, com replicação ativa de HDV e supressão de HBV com altos níveis de transaminase, e uma fase crônica, na qual a replicação de HDV diminui, a replicação de HBV aumenta, os níveis de transferase flutuam e a doença progride para cirrose e, algumas vezes, carcinoma hepatocelular.

No mundo todo, estima-se que 15 milhões de pessoas estejam infectadas com HDV (cerca de 5% dos 300 milhões de pessoas infectadas por HBV). A prevalência varia, sendo elevada na bacia do Amazonas, na África Central, no Oriente Médio e na bacia do Mediterrâneo, onde de 20% a 40% dos portadores de HBsAg podem possuir anticorpos anti-HDV; a taxa tem diminuído nos últimos anos. Surpreendentemente, a infecção por HDV é rara na grande população de portadores de HBsAg no Sudeste da Ásia e na China. Nos países ocidentais, ela é amplamente restrita a usuários de drogas intravenosas e indivíduos que tiveram múltiplas transfusões de sangue.

O HDV, descoberto em 1977, é uma partícula duplamente revestida de 35 nm. O antígeno de revestimento externo do HBsAg envolve uma unidade polipeptídica interna, conhecida como antígeno delta (HDAg), a única proteína produzida pelo vírus. Associada ao HDAg existe uma pequena molécula circular de RNA de fita única, cujo comprimento é menor que o genoma de qualquer vírus animal conhecido. A replicação do vírus é feita por síntese de RNA orientada por RNA pela polimerase do RNA do hospedeiro.

O RNA do HDV é detectável no sangue e no fígado imediatamente antes e nos primeiros dias de doença sintomática aguda. O anticorpo IgM anti-HDV é o indicador mais confiável de exposição recente ao HDV, embora seu aparecimento seja tardio e frequentemente breve. Todavia, a coinfecção aguda por HDV e HBV é mais adequadamente indicada pela detecção de IgM contra HDAg e HBcAg (denotando uma nova infecção de hepatite B). Na hepatite delta crônica originada da superinfecção por HDV, HBsAg está presente no soro, e os anticorpos anti-HDV (IgG e IgM) persistem por meses ou mais. A vacinação contra HBV também evita a infecção por HDV.

Hepatite E

O vírus da hepatite E (HEV) é uma infecção transmitida entericamente pela água, que ocorre principalmente em jovens e adultos de meia-idade. O HEV é uma doença zoonótica com hospedeiros animais, como macacos, gatos, porcos e cães. As epidemias foram relatadas na Ásia e no subcontinente indiano, África subsaariana, Oriente Médio, China e México, embora casos esporádicos sejam observados em países industrializados, especialmente em regiões onde a suinocultura é comum. Uma infecção esporádica também pode ocorrer em viajantes que se destinam a essas regiões, mas, principalmente, a infecção por HEV representa mais de 30% a 60% dos casos de hepatite aguda esporádica na Índia, excedendo a frequência do HAV. *Um aspecto característico da infecção por HEV é a alta taxa de mortalidade entre gestantes, chegando a 20%*. Na maioria dos casos, a doença é autolimitada; o HEV não está associado à doença hepática crônica ou viremia persistente em pacientes imunocompetentes. A infecção crônica por HEV ocorre em pacientes com AIDS e pacientes transplantados imunossuprimidos. O período médio de incubação após a exposição corresponde a 4 a 5 semanas.

Descoberto em 1983, o HEV é um vírus de RNA não envelopado de fita positiva no gênero *Hepevirus*. As partículas virais têm de 32 a 34 nm de diâmetro, e o genoma do RNA tem cerca de 7,3 kb de tamanho. Os vírus são eliminados nas fezes durante a doença aguda.

Antes do início da doença clínica, o HEV do RNA e virions de HEV podem ser detectados por PCR nas fezes e no soro. As primeiras manifestações de elevação das aminotransferases séricas, doença clínica e elevação dos títulos de IgM antiHEV são praticamente simultâneas. Os sintomas cedem em 2 a 4 semanas, e nesse período a IgM é substituída por anticorpos persistentes de IgG anti-HEV.

Síndromes Clinicopatológicas da Hepatite Viral

Várias síndromes clínicas podem desenvolver-se após a exposição aos vírus de hepatite: (1) infecção assintomática aguda com recuperação (apenas evidência sorológica); (2) hepatite sintomática aguda com recuperação, anictérica ou ictérica; (3) hepatite crônica, com ou sem progressão para cirrose; e (4) insuficiência hepática aguda com necrose hepática maciça ou submaciça. A Tabela 18-3 fornece um resumo das principais características da infecção por vários vírus da hepatite. Todos os vírus hepatotrópicos podem causar infecção aguda assintomática ou sintomática. O HAV e o HEV (em hospedeiros imunocompetentes) não causam hepatite crônica, e apenas um pequeno número de pacientes adultos infectados por HBV desenvolve hepatite crônica. Em contraste, o HCV é notório pela infecção crônica. A hepatite fulminante (insuficiência hepática aguda) é incomum e é observada principalmente com a infecção por HAV, HBV ou HDV, dependendo da região. O HEV pode causar hepatite fulminante em mulheres grávidas. Apesar do HBV e do HCV serem responsáveis pela maioria dos casos de hepatite crônica, há várias outras causas de apresentação clinicopatológicas similares, especialmente hepatite induzida por medicamentos/toxinas e de autoimunidade, que são descritas mais adiante. Portanto, *estudos sorológicos e moleculares são essenciais para o diagnóstico de hepatite viral e para diferenciar os vários tipos*.

Tabela 18-3

As Hepatites Virais

Vírus	Hepatite A	Hepatite B	Hepatite C	Hepatite D	Hepatite E
Tipo de vírus	ssRNA	Parcialmente dsDNA	ssRNA	ssRNA circular defeituoso	ssRNA
Família viral	Hepatovírus; relacionado a picornavírus	Hepadnavírus	Flaviviridae	Partículas subvirais na família Deltaviridae	Hepevírus
Via de transmissão	Fecal-oral (alimentos ou água contaminados)	Parenteral, contato sexual, perinatal	Parenteral; uso de cocaína intranasal é um fator de risco	Parenteral	Fecal-oral
Período de incubação médio	2 a 6 semanas	2 a 26 semanas (média de 8 semanas)	4 a 26 semanas (média de 9 semanas)	Igual ao HBV	4 a 5 semanas
Frequência de doença hepática crônica	Nunca	5%-10%	> 80%	10% (coinfecção); 90%-100% para superinfecção	Apenas em hospedeiros imunocomprometidos
Diagnóstico	Detecção de anticorpos IgM séricos	Detecção de HBsAg ou anticorpo para HBcAg; PCR para DNA de HBV	Detecção de anticorpos por ELISA de 3ª geração; PCR para RNA de HCV	Detecção de anticorpos IgM e IgG; RNA de HDV sérico; HDAg no fígado	Detecção de anticorpos IgM e IgG séricos; PCR para RNA de HEV

dsDNA, DNA de cadeia dupla; ELISA, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima; HBcAg, antígeno central (*core*) da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HDAg, antígeno da hepatite D; HDV, vírus da hepatite D; HEV, vírus da hepatite E; IV, via intravenosa; PCR, reação em cadeia da polimerase; ssRNA, RNA de fita simples.

De Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. Em Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.

Infecção Assintomática Aguda com Recuperação

Os pacientes desse grupo são identificados apenas incidentalmente com base na elevação mínima das transaminases séricas ou, após o fato, pela presença de anticorpos antivirais. No mundo todo, infecções por HAV e HBV frequentemente constituem eventos subclínicos na infância, verificados apenas na vida adulta pela presença de anticorpos anti-HAV ou anti-HBV.

Infecção Sintomática Aguda com Recuperação

Independentemente do tipo de vírus, a doença é mais ou menos a mesma e pode ser dividida em quatro fases: (1) um período de incubação, (2) uma fase pré-ictérica sintomática, (3) uma fase ictérica sintomática e (4) convalescença. O período de incubação para os diferentes vírus é apresentado na Tabela 18-3. O pico de infectividade ocorre durante os últimos dias assintomáticos do período de incubação e os primeiros dias dos sintomas agudos.

Insuficiência Hepática Aguda

A hepatite viral é responsável por cerca de 10% dos casos de insuficiência hepática aguda. O vírus causador difere dependendo da localização geográfica. Globalmente, a hepatite A e a hepatite E são as causas mais comuns; o HBV é mais comum em países asiáticos e mediterrâneos. Os detalhes morfológicos da necrose maciça nessas circunstâncias foram previamente descritos na seção sobre Insuficiência Hepática Aguda. Não há características histológicas específicas e indicativas do vírus hepatotrópico.

A sobrevida por mais de 1 semana pode permitir a replicação dos hepatócitos residuais. A ativação das células-tronco/progenitoras nos canais de Hering dá origem a reações ductulares bem proeminentes, embora essas sejam normalmente insuficientes para realizar a restituição total; a recuperação depende de hepatócitos sobreviventes submetidos à divisão celular para restaurar o parênquima destruído. O tratamento para a insuficiência hepática aguda que segue a hepatite viral aguda é fornecer cuidados de suporte. O transplante de fígado é a única opção para pacientes cuja doença não cede antes do desenvolvimento de uma infecção secundária e insuficiência de

outro órgão.

Hepatite Crônica

A hepatite crônica é definida como a evidência sintomática, bioquímica ou sorológica de doença hepática contínua ou recorrente por mais de 6 meses. A etiologia, em vez do padrão histológico, é o determinante mais importante da probabilidade de desenvolver hepatite crônica progressiva. Os aspectos clínicos da hepatite crônica são extremamente variáveis e não são indicativos da evolução. Em alguns pacientes, os únicos sinais de doença crônica são as elevações persistentes de transaminases séricas. Estudos laboratoriais podem também revelar um prolongamento do tempo de protrombina e, em alguns casos, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia e elevações leves dos níveis de fosfatase alcalina. Em indivíduos sintomáticos, o sintoma mais comum é a fadiga; sintomas menos comuns são o mal- estar, a perda de apetite e surtos ocasionais de icterícia leve. Na hepatite crônica pré-cirrótica, os achados físicos são poucos, sendo o mais comum a hepatomegalia leve, a sensibilidade hepática e a esplenomegalia leve. Ocasionalmente, em casos de infecção por HBV e HCV, uma doença de complexo imunológico pode desenvolver-se secundariamente à presença de complexos de antígeno-anticorpo circulantes, na forma de vasculite (Cap. 11) e glomerulonefrite (Cap. 20). A crioglobulinemia é encontrada em cerca de 35% dos indivíduos com infecção por hepatite C crônica.

O Estado de Portador

Um "portador" é um indivíduo que abriga e pode transmitir um organismo, mas não manifesta sintomas. No caso dos vírus hepatotrópicos, essa definição é um pouco confusa, pois pode ser interpretada como indicativa de: (1) indivíduos que abrigam um dos vírus, mas não apresentam doença hepática; (2) aqueles que abrigam um dos vírus e apresentam lesão hepática não progressiva, mas permanecem essencialmente livres de sintomas ou incapacidade. Nos dois casos, particularmente no último, esses indivíduos constituem reservatórios para a infecção. No caso de uma infecção por HBV, um termo antigo, mas ainda muitas vezes usado, é o "portador saudável". Ele é definido como um indivíduo com HBsAg, sem HBeAg, mas com a presença de anti-HBe; esses pacientes possuem aminotransferases normais, DNA de HBV sérico baixo ou indetectável, e uma biópsia hepática que mostra falta de inflamação e necrose significativas (Fig. 18-11). Em áreas não endêmicas, como os Estados Unidos, dos 5% a 10% dos adultos que adquirem infecções por HBV, tornando-se cronicamente infectados, um número muito pequeno destes se tornam "portadores saudáveis"; o restante apresenta a doença ativa, com sinais e sintomas consistentes ou intermitentes de hepatite ativa, dos quais 20% desenvolverão cirrose. Em contraste, a infecção por HBV adquirida no início da vida em áreas endêmicas (como sudeste da Ásia, China e África subsaariana) origina um estado de portador dos dois tipos descritos anteriormente em mais de 90% dos casos. Deve-ser ter em mente que "portador saudável" não é, provavelmente, um estado estável, e que a reativação da hepatite pode ocorrer em resposta à coinfecção ou às alterações da função imune relacionadas com a idade ou doenças associadas. Devido à confusão gerada pelo termo "portadores saudáveis", muitas autoridades preferem usar o termo "portador inativo".

A infecção por HCV nos Estados Unidos é bastante diferente. Estados equivalentes ao "portador saudável" de HBV não são reconhecidos. A infecção aguda por HCV progride para a hepatite crônica em 80% ou mais dos indivíduos infectados, um terço dos quais pode progredir para cirrose.

HIV e Hepatite Viral Crônica

Pelo modo de transmissão parecido e pela população de pacientes de alto risco semelhante, a coinfecção por HIV e pelos vírus de hepatite tem se tornado um problema clínico. Por exemplo, nos Estados Unidos, 10% dos indivíduos infectados pelo HIV são coinfectados com HBV e 25% deles com HCV. Na verdade, infecções crônicas por HBV e HCV são, hoje em dia, as principais causas de morbidade e mortalidade para indivíduos infectados pelo HIV, mesmo aqueles que estão em terapia anti-HIV bem-sucedida. Em indivíduos que não são tratados ou são resistentes ao tratamento e naqueles que, portanto, progridem para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a doença hepática é a segunda causa mais comum de morte. É evidente que a infecção por HIV não tratada piora significativamente a gravidade da doença hepática causada por HBV ou HCV. Em indivíduos imunocompetentes com infecção por HIV, as diferenças na gravidade e progressão do HBV ou HCV podem não diferir muito daquelas de indivíduos que são HIV-negativos.

Morfologia

As características morfológicas gerais das hepatites virais estão representadas esquematicamente na Figura 18-14. **As alterações morfológicas na hepatite viral aguda e crônica são compartilhadas entre os vírus hepatotrópicos e podem ser imitadas por reações a medicamentos ou pela hepatite autoimune**.

FIGURA 18-14 Diagrama representando as características morfológicas das hepatites aguda e crônica. Observe que há pouquíssima infiltração mononuclear portal na hepatite aguda (às vezes, não há nenhuma), enquanto, na hepatite crônica, as infiltrações portais são densas e proeminentes, representando a alteração característica da hepatite crônica. Necrose e fibrose em ponte são mostradas apenas na hepatite crônica, mas a necrose em ponte também pode ocorrer nos casos mais severos de hepatite aguda. As reações ductulares são mínimas na hepatite crônica durante os estágios iniciais da cicatrização, mas tornam-se extensas nos estágios tardios da doença.

Hepatite viral aguda

Na análise macroscópica, os fígados acometidos por hepatite aguda leve parecem normais ou ligeiramente manchados. Na outra extremidade do espectro, na necrose hepática maciça o fígado pode diminuir bastante, conforme descrito anteriormente, sob insuficiência hepática aguda (Fig. 18-6).

Microscopicamente, tanto a hepatite aguda como a crônica evocam um infiltrado linfoplasmocítico (mononuclear). A inflamação portal na hepatite aguda é mínima ou inexistente. Grande parte da lesão do parênquima fica dispersa por todo o lóbulo hepático como "necrose focal" ou **hepatite lobular**. Conforme descrito, a lesão hepatocelular pode resultar em necrose ou apoptose. No primeiro caso, o citoplasma aparece vazio com grumos dispersos de restos citoplasmáticos. Eventualmente, há a ruptura das membranas celulares que leva ao "desaparecimento" dos hepatócitos, deixando a malha de reticulina de colágeno sinusoidal rompida; macrófagos marcam a região do desapareciemnto de hepatócitos (Fig. 18-2). Com a apoptose, os hepatócitos encolhem, tornando-se intensamente eosinofílicos, e seus núcleos se tornam picnóticos e fragmentados; células T efetoras podem estar presentes na região circundante (Figs. 18-3 e 18-14).

Na hepatite aguda grave, a necrose confluente de hepatócitos é observada ao redor das veias centrais (Fig. 18-6*B*). Nessas áreas pode haver restos celulares, fibras de reticulina rompidas, congestão/hemorragia e inflamação variável. Com o aumento da gravidade, há a necrose em ponte central-portal, seguida por um colapso ainda

mais acentuado do parênquima (Fig. 18-4*B*). Em alguns casos, a necrose hepática maciça e a insuficiência hepática aguda ocorrem em seguida, conforme descrito. Em casos pontuais, a lesão não é grave o suficiente para causar a morte (ou exigir transplante), e o fígado sobrevive, embora com cicatrizes abundantes, geralmente com substituição das áreas de necrose confluente. Nesses casos, alguns pacientes desenvolvem cirrose pós-hepatite rapidamente.

Há uma sobreposição morfológica considerável na hepatite aguda causada por vários vírus hepatotrópicos. No entanto, diferenças sutis podem ser observadas; por exemplo, o infiltrado mononuclear na hepatite A pode ser especialmente rico em plasmócitos.

Hepatite viral crônica

A característica histológica definidora da hepatite viral crônica é a infiltração mononuclear portal. Ela pode ser de leve a grave e variável, de um trato portal para o próximo (Fig. 18-14). Há também, muitas vezes, além da hepatite lobular, a **hepatite de interface**, que se distingue pela sua localização na interface entre o parênquima hepatocelular e o estroma do trato portal. A característica da lesão hepática crônica progressiva é a cicatriz. No início, apenas tratos portais exibem fibrose, mas em alguns pacientes, com o tempo, septos fibrosos (bandas de cicatrizes densas) se estendem entre os tratos portais. Em paralelo ao aumento da formação de cicatrizes há também o aumento da reação ductular, refletindo a ativação das células- tronco. Nos casos mais graves, cicatrizes continuadas e a formação de nódulos levam ao desenvolvimento de cirrose, conforme descrito (Fig. 18-8).

A avaliação clínica da hepatite crônica muitas vezes requer biópsia hepática, além de dados clínicos e sorológicos. A biópsia hepática é útil na confirmação do diagnóstico clínico, excluindo condições concomitantes comuns (p. ex., doença hepática gordurosa, hemocromatose), avaliando características histológicas associadas com um aumento no risco de malignidade (p. ex., displasia de pequenas e grandes células, descrita mais adiante), graduando a extensão da lesão hepática e da inflamação e estadiando a progressão da cicatrização. A graduação histológica e o estadiamento da hepatite crônica na biópsia do fígado são muitas vezes fundamentais para determinar o tratamento da doença subjacente.

Uma variedade um pouco maior de características histológicas distingue uma infecção viral de outra na hepatite crônica. Na hepatite crônica B, os **hepatócitos em "vidro fosco"**, células com retículo endoplasmático preenchidos por HBsAg, são uma característica do diagnóstico. A coloração imune pode confirmar a presença do antígeno viral (Fig. 18-15). A hepatite crônica C normalmente mostra agregados linfoides ou folículos linfoides totalmente formados (Fig. 18-16). Muitas vezes, a hepatite C, particularmente de genótipo 3, mostra a alteração gordurosa (esteatose) dos hepatócitos, embora a infecção possa também causar alterações sistêmicas que conduzem à síndrome metabólica e, portanto, uma doença hepática gordurosa não alcoólica sobreposta no fígado (veja adiante). A lesão do ducto biliar também é proeminente em alguns indivíduos com hepatite C, imitando potencialmente a cirrose biliar primária (veja a seguir); no entanto, parâmetros clínicos distinguem essas duas doenças facilmente.

FIGURA 18-15 Hepatócitos com aspecto em vidro fosco na infecção crônica por hepatite B, causados por acúmulo do antígeno de superfície do vírus B da hepatite. Observe as grandes e pálidas inclusões citoplasmáticas finamente granuladas e rosadas na coloração por hematoxilina e eosina. A imunomarcação (detalhe) confirma a presença do antígeno de superfície (em marrom).

FIGURA 18-16 Hepatite viral crônica causada por HCV mostrando a característica expansão do trato portal por um folículo linfoide.

Conceitos-chave

Hepatite Viral

- No alfabeto dos vírus hepatotrópicos, alguns dispositivos mnemônicos simples podem ser úteis:
  - As hepatites de vogais (A e E) nunca causam hepatite crônica, apenas hepatite aguda, exceto o HEV em imunocomprometidos e mulheres grávidas.
  - Apenas as hepatites de consoantes (B, C e D) têm o potencial de causar doença crônica (C para consoante e para crônica).
  - A hepatite B pode ser transmitida pelo sangue, parto, e contato sexual.
  - A hepatite C é o único vírus que é frequentemente mais crônico do que não crônico (quase nunca detectado de forma aguda; 80% ou mais dos pacientes desenvolvem hepatite crônica, dos quais 20% desenvolverão cirrose).
  - A hepatite D, o agente delta, é um vírus defeituoso, exigindo coinfecção por hepatite B para ter a capacidade de infectar e replicar.
  - A hepatite E é endêmica em regiões equatoriais e é frequentemente epidêmica.
- As células inflamatórias, tanto na hepatite viral aguda como crônica, são principalmente as células T; e é o padrão de lesão que é diferente entre os dois intervalos de tempo, e não a natureza do infiltrado.
- A avaliação pela biópsia na hepatite viral crônica é mais importante para a graduação e o estadiamento da doença, que são usados para decidir se um paciente se submete a tratamentos antivirais muitas vezes árduos.
- Os pacientes com cirroses por HBV ou HCV de longa duração apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de carinoma hepatocelular.

Infecções Bacterianas, Parasitárias e Helmínticas

Uma grande variedade de organismos pode infectar o fígado e a árvore biliar, incluindo bactérias, fungos, helmintos e outros parasitas e protozoários. Várias bactérias podem infectar diretamente o fígado, incluindo *Staphylococcus aureus* na síndrome do choque tóxico, *Salmonella typhi* na febre tifoide e *Treponema pallidum* na sífilis secundária ou terciária. Bactérias também podem proliferar na árvore biliar, especialmente quando o fluxo está comprometido por obstrução parcial ou completa. A composição bacteriana intrabiliar reflete a flora intestinal, e a resposta inflamatória aguda na árvore biliar intra-hepática é conhecida como *colangite ascendente*.

As bactérias podem dar origem a abscessos pela disseminação a partir de locais extra-hepáticos, através do suprimento vascular, ou a partir de tecidos infectados adjacentes. Os abscessos hepáticos estão associados à febre e, em muitos casos, a dor no quadrante superior direito e hepatomegalia dolorosa. Icterícia pode ocorrer devido à obstrução biliar extra-hepática. Embora o tratamento com antibióticos possa controlar as pequenas lesões, a drenagem cirúrgica frequentemente é necessária para as lesões maiores. No passado, quase 90% dos pacientes sucumbiram à doença, mas com o reconhecimento e tratamento precoces, cerca de 90% dos pacientes sobrevivem. Infecções bacterianas extra-hepáticas, particularmente sepse, podem induzir uma inflamação hepática leve e graus variáveis de colestase hepatocelular (ver adiante).

Fungos (p. ex., histoplasmose) e micobactérias também podem infectar o fígado na doença disseminada, com a histologia mostrando granulomas clássicos. Normalmente, os organismos não são histologicamente visíveis, mesmo com colorações especiais, embora estudos sorológicos e culturas de tecidos ou sangue muitas vezes possam identificar o agente causador.

As infecções parasitárias e helmínticas são as principais causas de morbidade no mundo todo, e o fígado frequentemente é envolvido (Cap. 8). Essas doenças incluem malária, esquistossomose, estrongiloidíase, criptosporidiose, leishmaniose, equinococose, amebíase e infecções pelos trematódeos hepáticos *Fasciola hepatica*, espécies de *Opisthorchis* e *Clonorchis sinensis*. A *esquistossomose*, mais comumente encontrada na Ásia, África e América do Sul, especialmente nas áreas onde a água contém inúmeros caramujos de água doce como um vetor, está particularmente associada com sequelas insidiosas de doença hepática crônica. Os trematódeos hepáticos, mais comuns no sudeste da Ásia, são conhecidos por provocar uma taxa bastante elevada de colangiocarcinoma. *Cistos hidáticos* são geralmente causados por infecções por *Echinococcus* (Cap. 8). Muitas vezes os cistos possuem calcificações nas paredes, que podem auxiliar no diagnóstico radiológico. Em países desenvolvidos, os cistos hidáticos são incomuns. A degeneração hepática cística ou abscessos podem ser causados por amebas e outros protozoários e por helmintos. A incidência de infecções amebianas é baixa nos países desenvolvidos e é geralmente encontrada em imigrantes oriundos de regiões endêmicas.

Hepatite Autoimune

A hepatite autoimune é uma hepatite crônica, progressiva, com todas as características das doenças autoimunes em geral: predisposição genética, associação com outras doenças autoimunes, presença de autoanticorpos e resposta terapêutica à imunossupressão. Fortes associações ao HLA para a hepatite autoimune dão suporte a uma predisposição genética. Em caucasianos, há uma associação frequente com alelos DRB1*. Assim como acontece com a maioria das outras doenças autoimunes, as bases mecanicistas da associação ao HLA não são claras. Os desencadeadores para a reação imune podem incluir infecções virais ou exposições a medicamentos e toxinas.

Aspectos Clinicopatológicos

A incidência anual é maior entre a população branca do norte da Europa, com 1,9 por 100.000, mas todos os grupos étnicos são suscetíveis. Observa- se um ligeiro *predomínio em mulheres* (78%). As características do diagnóstico estão resumidas na Tabela 18-4. Como pode ser observado, um sistema de pontos é usado para o diagnóstico de hepatite autoimune definitiva e provável. *A hepatite autoimune é classificada nos tipos 1 e 2, com base nos padrões de anticorpos circulantes*. O tipo 1, mais comum na meia-idade e em indivíduos mais velhos, é caracterizado pela presença de anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos antiactina de músculo liso (SMA), antígeno hepático antissolúvel/anticorpos de antígenos hepáticos e do pâncreas (anti-SLA/LP), e, menos comumente, os anticorpos antimitocondriais (AMA). No tipo 2, geralmente visto em crianças e adolescentes, os

principais marcadores sorológicos são anticorpos antimicrossoma-1 hepático renal-1 (anti-LKM-1), que são principalmente direcionados contra o CYP2D6, e anticorpos anticitosol-1 hepático (ACL-1).

Tabela 18-4

Critérios Simplificados de Diagnóstico (2008) do Grupo Internacional de Hepatite Autoimune

		Pontos*
Autoanticorpos	ANA ou ASMA ou LKM > 1: 80 ANA ou ASMA ou LKM > 1: 40 SLA/LP positivo (> 20 unidades)	2 1 0
IgG (ou gamaglobulinas)	> 1,10 vez o limite normal Limite normal superior	2 1
Histologia do fígado†	Típica para hepatite autoimune Compatível com hepatite autoimune Atípica para autoimune	2 1 0
Ausência de hepatite viral	Sim Não	2 0

Compatível: Hepatite crônica com infiltração linfocítica sem características consideradas típicas.

Atípica: Mostrando sinais de outro diagnóstico como DHGNA.

ANA, anticorpos antinucleares; ASMA, Antiactina antimúsculo liso; LP, fígado pâncreas; LKM, anticorpos microssomais antifígado e rim; SLA, antígeno solúvel do fígado; IgG, imunoglobulina G; AIH, hepatite autoimune.

*Hepatite autoimune definida (HAI): P7; provável HAI: P6.

†Típica: (1) a hepatite interface, infiltrados portais linfocíticos/linfoplasmocíticos estendendo-se ao lóbulo; (2) emperipolese (penetração ativa de uma célula dentro e através de célula maior); (3) formação de rosetas hepáticas.

Adaptada de Hennes EM, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 48:169-176; 2008.

Morfologia

Embora a hepatite autoimune compartilhe padrões de lesão com a hepatite viral aguda ou crônica, o tempo de progressão histológica é diferente. Na hepatite viral, a fibrose tipicamente aparece após muitos anos de acúmulo lento de lesão do parênquima, enquanto na hepatite autoimune há uma fase precoce de destruição grave do parênquima, seguida rapidamente pela formação de cicatrizes. As características consideradas típicas da hepatite autoimune incluem:

- Atividade necroinflamatória grave, indicada pela hepatite de interface extensa, focos de confluente (necrose perivenular ou em ponte) ou colapso do parênquima.
- Predominância de plasmócitos nos infiltrados inflamatórios mononucleares (Fig. 18-17).

FIGURA 18-17 Hepatite autoimune. Foco de hepatite lobular com plasmócitos proeminentes, típicas dessa doença.

• "Rosetas" hepatocitárias nas áreas de atividade acentuada.

A doença pode ser rapidamente progressiva ou indolente, ambas dando origem, eventualmente, à insuficiência hepática. A evolução clínica se correlaciona com um número limitado de padrões histológicos, qualquer um dos quais pode ser observado no momento do diagnóstico inicial:

• Lesão bastante grave do hepatócito com necrose confluente difusa, mas poucas cicatrizes; esse padrão é muitas vezes observado como hepatite aguda sintomática e representa o primeiro sinal da doença.
• Uma mistura de inflamação acentuada e certo grau de formação de cicatrizes, observados na fase precoce ou tardia da doença.
• Cirrose *burned-out* (indolente), com pouca atividade necroinflamatória, que foi precedida, presumivelmente, por anos de doença subclínica.

O aparecimento agudo de doença clínica é comum (40%), e uma apresentação fulminante com encefalopatia hepática dentro de 8 semanas após o início da doença também pode ocorrer. A mortalidade de pacientes com hepatite autoimune severa não tratada corresponde a aproximadamente 40% dentro de 6 meses após o diagnóstico, e cirrose se desenvolve em pelo menos 40% dos sobreviventes. Em geral, o prognóstico é melhor em adultos do que em crianças, possivelmente devido ao atraso no diagnóstico na população pediátrica. Portanto, o diagnóstico e a intervenção são imperativos. A terapia imunossupressora é geralmente bem-sucedida, levando a remissões em 80% dos pacientes, o que permite a sobrevida em longo prazo. Na doença em estágio terminal, o transplante de fígado é indicado. A taxa de sobrevida em 10 anos após o transplante de fígado é de 75%, mas a recorrência no órgão transplantado pode afetar 20% dos pacientes.

Em um pequeno grupo de pacientes, pode haver sobreposição com outras doenças hepáticas autoimunes, em particular, a cirrose biliar primária ou, menos comumente, a colangite esclerosante primária. *O diagnóstico de síndromes de "sobreposição"*(overlap) *requer a exibição total de ambos os aspectos, clínicos e histológicos, da hepatite autoimune e da outra doença concomitante*.

Conceitos-chave

Hepatite Autoimune

- Existem dois tipos principais de hepatite autoimune:
  - A hepatite autoimune tipo 1 é observada com mais frequência em mulheres de meia-idade e é mais caracteristicamente associada a anticorpos antinucleares e antimúsculo liso (ANA e ASMA)
  - A hepatite autoimune tipo 2 é observada com mais frequência em crianças ou adolescentes e está associada com anticorpos antimicrossoma hepático renal (anti-LKM-1)
- A hepatite autoimune pode tanto se desenvolver com uma doença aguda rapidamente progressiva ou seguir um caminho mais indolente; se não forem tratadas, ambas são suscetíveis de levar à insuficiência hepática.
- Os plasmócitos são um componente importante e característico do infiltrado inflamatório nos espécimes de biópsia mostrando hepatite autoimune.

Lesão Hepática Induzida por Medicamentos e Tóxicos

Como o principal órgão metabolizante e desintoxicante de fármacos no corpo, o fígado está sujeito à lesão a partir de uma enorme variedade de agentes terapêuticos e ambientais. A lesão pode resultar da toxicidade direta, ocorrer por meio da conversão hepática de um xenobiótico a uma toxina ativa, ou ser produzida por mecanismos imunes, tais como pelo medicamento ou um metabólito agindo como um hapteno para converter uma proteína celular em um imunógeno. Um diagnóstico de lesão hepática induzida por fármaco ou tóxico pode ser feito na base de uma associação temporal da lesão hepática com exposição a medicamentos ou tóxico, a recuperação (normalmente) após a remoção do agente agressor e exclusão de outras causas potenciais. *A exposição a um tóxico ou um agente terapêutico deve ser sempre incluída no diagnóstico diferencial de qualquer forma de doença hepática*.

A lesão hepática induzida por medicamentos possui uma incidência global de 1 a 14 a cada 100.000. As reações podem ser de leves a muito graves, incluindo insuficiência hepática aguda ou doença hepática crônica. Um grande número de medicamentos e produtos químicos pode produzir lesão hepática (Tabela 18-5). O álcool produz mais lesões hepáticas tóxicas do que qualquer outro agente; ele é discutido separadamente mais adiante neste capítulo. Também é importante ter em mente que não apenas os compostos normalmente considerados como drogas ou medicamentos podem estar implicados, mas que um histórico cuidadosamente levantado e detalhado pode identificar outros tóxicos potenciais, tais como remédios fitoterápicos, suplementos alimentares, aplicações tópicas (p. ex., pomadas, perfumes, xampu) e exposições ambientais (p. ex., produtos de limpeza, solventes, pesticidas, fertilizantes).

Tabela 18-5

Padrões de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos e Tóxicos

Padrão de Lesões	Achados Morfológicos	Exemplos de Agentes Associados
Colestática	Colestase hepatocelular leve, sem inflamação	Contraceptivos e esteroides anabolizantes, antibióticos, HAART
Hepatite colestática	Colestase com atividade necroinflamatória lobular; pode demonstrar destruição do ducto biliar	Antibióticos, fenotiazinas, estatinas
Necrose hepatocelular	Necrose focal dos hepatócitos Necrose maciça Hepatite crônica	Metildopa, fenitoína Paracet, halotano Isoniazida
Esteatose hepática	Grandes e pequenos vacúolos de gordura	Etanol, corticosteroides, metotrexate, nutrição parenteral total
	"Esteatose microvesicular" (pequena gotícula de gordura difusa)	Valproato, aspirina tetraciclina, (síndrome de Reye), HAART
	Esteato-hepatite com corpúsculos de Mallory-Denk	Etanol, amiodarona
Fibrose e cirrose	Fibrose periportal e pericelular	Álcool, metotrexate, enalapril, vitamina A e outros retinoides
Granulomas	Epitelioides não caseosos	Sulfonamidas, amiodarona, isoniazida
	Granulomas com anel de fibrina	Alopurinol
Lesões vasculares	Síndrome da obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva): obliteração das veias centrais	Quimioterapia em altas doses, chá de ervas
	Síndrome de Budd-Chiari	Contraceptivos orais
	Peliose hepática: cavidades cheias de sangue, revestidas ou não por células endoteliais	Esteroides anabolizantes, tamoxifeno
Neoplasias	Adenoma hepatocelular	Contraceptivos orais, esteroides anabolizantes
	Carcinoma hepatocelular	Álcool, torotraste
	Colangiocarcinoma	Torotraste
	Angiossarcoma	Torotraste, cloreto de vinil

HAART, terapia antirretroviral altamente ativa. Adaptada de Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. Em Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.

Os princípios das lesões induzidas por medicamentos e tóxicos são discutidos no Capítulo 9. As reações tóxicas a fármacos podem ser classificadas como *previsíveis* (intrínsecas) ou *imprevisíveis* (idiossincrásicas). As reações previsíveis afetam todos os indivíduos de modo dose-dependente. As reações imprevisíveis dependem das idiossincrasias do hospedeiro, particularmente a propensão para montar uma resposta imune ao estímulo antigênico ou a taxa na qual o agente pode ser metabolizado. Ambas as classes de lesão podem ser imediatas ou demorar de semanas a meses para se desenvolverem.

Uma hepatotoxina previsível clássica é o acetaminofeno, que hoje em dia é a causa mais comum de insuficiência hepática aguda necessitando de transplante nos Estados Unidos. O agente tóxico não é o acetaminofeno em si, mas sim um metabólito tóxico produzido pelo sistema citocromo P-450 nos hepatócitos da zona 3 do ácino (Fig. 18-1). Quando esses hepatócitos morrem, os hepatócitos da zona 2 assumem essa função metabólica e, por sua vez, se tornam lesados. Nas superdosagens graves, a zona da lesão se estende para os hepatócitos periportais, resultando em insuficiência hepática aguda (Fig. 18-6). Assim como as tentativas de suicídio com acetaminofeno, as superdosagens acidentais também são comuns. Isso porque a citotoxicidade é dependente do sistema citocromo P-450, que pode ser regulado de forma crescente por outros agentes com uma combinação com acetaminofeno, tal como o álcool (cuidado com o acetaminofeno como um profilático para a ressaca) ou a codeína em comprimidos compostos de acetaminofeno.

Exemplos de medicamentos que podem causar reações idiossincrásicas incluem a *clorpromazina*, um agente que causa colestase em pacientes que demoram para metabolizá-la até um produto derivado inócuo, e o *halotano*, que pode causar uma hepatite imunologicamente mediada, fatal em alguns pacientes expostos a esse anestésico em múltiplas ocasiões. Muitas vezes, as reações idiossincrásicas envolvem uma combinação variável de citotoxicidade direta e hepatócitos imune-mediados ou destruição do ducto biliar. A Tabela 18-5 lista os medicamentos e tóxicos mais comuns que causam lesão hepática de acordo com o tipo de alterações morfológicas produzidas. Como ficará evidente a partir da tabela, um único agente pode produzir mais do que um padrão de

lesão.

Conceitos-chave

Lesão Hepática Induzida por Medicamentos ou Tóxicos

- A maioria dos medicamentos ou tóxicos que afetam o fígado pode ser classificada como:
  - Hepatotoxinas previsíveis, agindo de modo dose- dependente e que ocorre na maioria dos indivíduos
  - Hepatotoxinas imprevisíveis ou idiossincrásicas, que acontecem em raros indivíduos e que são muitas vezes independentes da dose
- Hepatotoxinas podem causar danos a partir de toxicidade celular direta, por meio da conversão hepática de um xenobiótico a uma toxina ativa, ou ser produzida por mecanismos imunes, tais como pelo medicamento ou um metabólito agindo como um hapteno para converter uma proteína celular em um imunógeno.
- A hepatotoxina mais comum que causa insuficiência hepática aguda é o acetaminofeno.
- A hepatotoxina mais comum que causa doença hepática crônica é o álcool.

Doença Hepática Alcoólica

O consumo excessivo de álcool (etanol) é a principal causa de doença hepática na maioria dos países ocidentais. O álcool é responsável por 3,8% das mortes em todo o mundo, tornando-se o oitavo maior fator de risco de morte (quinto em países de renda média e nono em países de alta renda). Existem três formas distintas, embora com alguma sobreposição, de lesão hepática alcoólica: (1) a esteatose hepatocelular ou alteração gordurosa, (2) a hepatite alcoólica (ou esteato-hepatite), e a (3) esteatofibrose (padrões de cicatrizes típicas para todas as doenças hepáticas gordurosas, incluindo álcool), que se soma à cirrose nos estágios tardios da doença (Fig. 18-18). Por algum motivo desconhecido, a cirrose se desenvolve apenas em uma pequena fração de alcoolistas crônicos. A morfologia das três formas inter-relacionadas de doença hepática alcoólica é apresentada primeiro, para facilitar a discussão posterior de sua patogenia.

FIGURA 18-18 Doença hepática alcoólica. As inter-relações entre a esteatose hepática, a hepatite alcoólica e a cirrose alcoólica são mostradas juntamente com ilustrações das principais características morfológicas. Deve-se notar que a esteatose, a hepatite alcoólica e a esteatofibrose podem desenvolver-se independentemente. Alguns pacientes apresentam inicialmente cirrose sem qualquer outra forma de doença hepática alcoólica.

Morfologia

Todas as alterações na doença hepática alcoólica começam na zona 3 do ácino e se estendem para fora, na direção dos tratos portais, com o aumento da gravidade da lesão.

Esteatose Hepática (Fígado Gorduroso)

Mesmo após o consumo moderado de álcool, gotículas lipídicas se acumulam nos hepatócitos aumentando com a quantidade e a cronicidade da ingestão de álcool. O lipídio começa como pequenas gotas que coalescem em grandes gotas que distendem o hepatócito e empurraram o núcleo para o lado (Fig. 18-19). Macroscopicamente, o fígado gorduroso em indivíduos com alcoolismo crônico é um órgão grande e macio (chegando a pesar 4 a 6 kg), que é amarelo e untuoso. **A alteração gordurosa é completamente reversível se houver abstinência subsequente da ingestão de álcool**.

FIGURA 18-19 Esteatose e esteatofibrose alcoólicas. A mistura de gotículas adiposas pequenas e grandes (observadas como vacúolos claros) é mais proeminente ao redor da veia central, estendendo-se para fora, em direção aos tratos portais. Há fibrose (em azul) presente em padrão semelhante ao de uma tela de arame. (Método tricrômico de Masson.) (Cortesia da Dra. Elizabeth Brunt, Washington University, St. Louis, EUA.)

Hepatite Alcoólica (Esteato-hepatite)

A hepatite alcoólica é caracterizada por:

1. **Tumefação e necrose de hepatócitos**: Focos únicos ou dispersos de células sofrem tumefação (balonização) e necrose (Fig. 18-20). A tumefação resulta do acúmulo de gordura e água, assim como de proteínas que são normalmente exportadas.

FIGURA 18-20 **A**, Hepatite alcoólica com células inflamatórias agrupadas marcando o local de um hepatócito necrótico. Um corpúsculo de Mallory-Denk está presente em outro hepatócito (*seta*). **B,** Esteato-hepatite alcoólica com diversos hepatócitos balonizados (*cabeças de setas*). Agrupamentos de células inflamatórias também estão presentes. O detalhe mostra a imunomarcação para queratinas 8 e 18 (em marrom), com a maioria dos hepatócitos, incluindo aqueles com vacúolos lipídicos, apresentando marcação citoplasmática normal. Porém, na célula balonizada (*seta*), as queratinas agruparam-se no corpúsculo de Mallory-Denk, deixando o citoplasma "vazio". (Cortesia da Dra. Elizabeth Brunt, Washington University, St. Louis, EUA.)

2. **Corpos de Mallory-Denk**: Esses corpos estão geralmente presentes como material eosinofílico, amorfo e acumulado em hepatócitos balonizados. Eles são constituídos por novelos emaranhados de filamentos intermediários, tais como a queratina 8 e 18, associados com outras proteínas, como a ubiquitina (Fig. 18-20*B*). Essas inclusões são uma característica não específica de doença hepática alcoólica, uma vez que elas também estão presentes na doença hepática gordurosa não alcoólica e em distribuições periportais na doença de Wilson e em doenças crônicas do trato biliar.
3. **Reação neutrofílica**: Neutrófilos permeiam o lóbulo hepático e sofrem acúmulo ao redor dos hepatócitos em degeneração, particularmente aqueles que possuem corpos de Mallory-Denk. Eles podem ser mais ou menos associados a células mononucleares (Fig. 18-20*B*).

Esteatofibrose alcoólica

A hepatite alcoólica é frequentemente acompanhada por uma ativação evidente de células estreladas dos sinusoides e fibroblastos portais, originando fibrose. A fibrose começa com a esclerose das veias centrais. A cicatriz perissinusoidal então se acumula no espaço de Disse da região centrolobular, espalhando-se para fora e cercando grupos pequenos ou individuais de hepatócitos em um padrão de **cerca de tela de arame** (Fig. 18-19). Essas teias de cicatrizes, eventualmente, se ligam aos tratos portais e, em seguida, começam a se condensar em septos fibrosos centrais-portais. Com o desenvolvimento de nódulos, a cirrose se estabelece. Quando o uso do álcool continua sem interrupção em longo prazo, a subdivisão contínua de nódulos estabelecidos por novas teias de cicatrizes perissinusoidais leva a uma clássica cirrose micronodular ou **cirrose de Laennec**, descrita pela primeira vez para a doença hepática alcoólica em estágio final (Fig. 18-21). Os estágios iniciais de cicatrização podem regredir com a cessação do uso de álcool, mas quanto mais o fígado avança em direção à cirrose, mais os distúrbios vasculares impedem uma restauração completa. A regressão completa da cirrose alcoólica, ainda que relatada, é rara (Fig. 18-8).

FIGURA 18-21 Cirrose alcoólica. **A,** Nodularidade difusa característica na superfície, induzida pela cicatrização fibrosa subjacente. O tamanho médio dos nódulos é de 3 mm nessa vista aproximada, típica da cirrose "micronodular" da doença alcoólica do fígado. A coloração esverdeada é causada pela colestase. **B,** Microscopicamente, essa cirrose é marcada por pequenos nódulos envolvidos pelo tecido fibroso marcado em azul. O acúmulo de gordura não é mais visto nesse estágio. (Método tricrômico de Masson.)

Patogenia

A ingestão em curto prazo de até 80 g de álcool (seis cervejas ou 30 mililitros de uma bebida de 40% de teor alcoólico), durante um a vários dias, geralmente produz esteatose hepática leve e reversível. A ingestão diária de 80 g de etanol, ou mais, gera um risco significativo de lesão hepática severa, e a ingestão diária de 160 g ou mais por 10 a 20 anos está associada, de modo mais consistente, à lesão hepática severa. *Contudo, apenas 10% a 15% dos alcoolistas desenvolvem cirrose*. Portanto, outros fatores também devem influenciar o desenvolvimento e a severidade da doença hepática alcoólica. Esses incluem:

- *Gênero*. As mulheres parecem ser mais suscetíveis à lesão hepática que os homens, embora a maioria dos pacientes seja do sexo masculino. Essa diferença pode estar relacionada com a farmacocinética e o metabolismo do álcool, e a resposta dependente de estrogênio à endotoxina derivada de intestino (LPS) no fígado. Embora os mecanismos exatos não sejam conhecidos, parece que o estrogênio aumenta a permeabilidade do intestino a endotoxinas, as quais, por sua vez, aumentam a expressão do receptor CD14 de LPS nas células de Kupffer. Isso predispõe ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas.
- *Diferenças étnicas e genéticas*. Nos Estados Unidos, as taxas de cirrose são maiores em consumidores afro-americanos do que em americanos brancos. A diferença não pode ser explicada pela quantidade de álcool consumido, uma vez que não existe uma diferença significativa no consumo entre os grupos étnicos. Estudos com gêmeos sugerem que há um componente genético em doenças hepáticas induzidas por álcool, embora ainda seja difícil separar a genética das influências ambientais. Polimorfismos genéticos em enzimas desintoxicantes e alguns promotores de citocinas podem desempenhar papéis importantes e contribuir para as diferenças étnicas. A ALDH*2, uma variante da aldeído-desidrogenase (ALDH), encontrada em 50% dos asiáticos, tem uma atividade muito baixa. Indivíduos homozigotos para a ALDH*2 são incapazes de oxidar o acetaldeído e não toleram o álcool, sendo a intolerância ao álcool caracterizada por rubor na parte superior do corpo e, variavelmente, náuseas ou letargia.
- *Condições comórbidas*. Sobrecarga de ferro e infecções por HCV e HBV interagem com álcool, levando ao aumento da gravidade da doença hepática.

A farmacocinética e o metabolismo do álcool são descritos no Capítulo 9. Pertinente a essa discussão estão os efeitos prejudiciais do álcool e de seus subprodutos na função hepatocelular. *A exposição ao álcool causa esteatose, disfunção das membranas mitocondriais e celulares, hipoxia e estresse oxidativo*. Em concentrações milimolares, o álcool afeta diretamente as funções microtubular e mitocondrial e a fluidez da membrana.

A esteatose hepatocelular resulta de (1) desvio dos substratos normais do catabolismo para a biossíntese de lipídios, como resultado do aumento da geração de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH) pelas duas principais enzimas do metabolismo do álcool, álcool desidrogenase e acetaldeído desidrogenase; (2) prejuízo da formação e secreção de lipoproteínas; e (3) aumento do catabolismo periférico de gorduras, liberando assim

ácidos graxos livres na circulação.

As causas da hepatite alcoólica são incertas, mas alguns fatores que provavelmente desempenham papéis importantes são discutidos a seguir. O *acetaldeído* (o principal metabólito intermediário do álcool) induz peroxidação e formação do aduto acetaldeído-proteína, desorganizando ainda mais o citoesqueleto e a função das membranas. O metabolismo pelo citocromo P-450 produz *espécies reativas de oxigênio* (ROS), que reagem com proteínas celulares, danificam as membranas e alteram a função hepatocelular. Além disso, o álcool prejudica o metabolismo hepático da metionina, o que *provoca a diminuição dos níveis de glutationa*, consequentemente sensibilizando o fígado à lesão oxidativa. A indução do citocromo P-450 no fígado pelo álcool aumenta o catabolismo do álcool no retículo endoplasmático e intensifica a conversão de outros medicamentos (p. ex., acetaminofeno) em metabólitos tóxicos. O álcool causa a *liberação de endotoxinas bacterianas* do intestino para a circulação portal, induzindo respostas inflamatórias no fígado, devido à ativação de NF-κB e a liberação de TNF, IL-6 e TGF-α. Além disso, o álcool estimula a liberação de endotelinas das células endoteliais sinusoidais, causando vasoconstrição e a *contração de células estreladas miofibroblásticas ativadas*, levando à diminuição da perfusão sinusoidal hepática (já discutida em "Hipertensão Portal").

Em resumo, a doença hepática alcoólica é um distúrbio crônico caracterizado por esteatose, hepatite, fibrose progressiva e desorganização acentuada da perfusão vascular. Em essência, a doença hepática alcoólica pode ser considerada como um estado mal adaptativo, no qual as células do fígado respondem de maneira cada vez mais patológica a um estímulo (álcool) que, no início, era apenas marginalmente nocivo.

Aspectos Clínicos

A esteatose hepática pode causar hepatomegalia, com leve elevação dos níveis séricos de bilirrubina e fosfatase alcalina. Disfunção hepática severa é pouco comum. A retirada do álcool e o fornecimento de uma dieta adequada constituem um tratamento suficiente. Em contraste, a hepatite alcoólica tende a aparecer de modo agudo, geralmente após um episódio de ingestão intensa de álcool. Os sintomas e as manifestações laboratoriais podem variar de mínimos até aqueles semelhantes à insuficiência hepática aguda. Entre esses dois extremos estão os sintomas inespecíficos de mal-estar, anorexia, perda de peso, desconforto abdominal superior, hepatomegalia dolorosa e os achados laboratoriais de hiperbilirrubinemia, elevação de aminotransferases séricas e fosfatase alcalina e, muitas vezes, uma leucocitose neutrofílica. Em contraste com outras doenças hepáticas crônicas, em que os níveis de ALT séricos tendem a ser mais elevados do que os níveis de AST séricos, os níveis de AST séricos tendem a ser mais elevados do que os níveis de ALT séricos em uma proporção de 2:1, ou superior, na doença hepática alcoólica. Isso pode ser útil no diagnóstico diferencial de lesão hepática crônica, quando um histórico adequado não está disponível. Pode surgir uma síndrome colestática aguda, lembrando a obstrução dos grandes ductos biliares.

O prognóstico é imprevisível; cada surto de hepatite acarreta um risco de morte de aproximadamente 10% a 20%. Com surtos repetidos, a cirrose se desenvolve em cerca de um terço dos pacientes dentro de alguns anos. A hepatite alcoólica também pode estar superposta a uma cirrose estabelecida. Com nutrição adequada e a interrupção total do consumo de álcool, a hepatite alcoólica pode ser resolvida lentamente. Contudo, em alguns pacientes, a hepatite persiste, apesar da abstinência, e progride para cirrose.

As manifestações da cirrose alcoólica são semelhantes às de outras formas de cirrose. Os achados laboratoriais refletem disfunção hepática, com elevação de aminotransferase sérica, hiperbilirrubinemia, elevação variável de fosfatase alcalina sérica, hipoproteinemia (globulinas, albumina e fatores de coagulação) e anemia. Em alguns casos, a biópsia hepática pode estar indicada, uma vez que em aproximadamente 10% a 20% dos casos de suposta cirrose alcoólica, outro processo mórbido é encontrado. Finalmente, a cirrose pode ser clinicamente silenciosa, descoberta apenas na autópsia, ou quando um estresse, como infecção ou trauma, desequilibra a balança para insuficiência hepática.

O prognóstico em longo prazo para alcoolistas com doença hepática é variável. A sobrevida em 5 anos atinge 90% em abstêmios que não apresentam icterícia, ascite ou hematêmese, mas cai para 50% a 60% em indivíduos que continuam a beber. Na doença alcoólica em estágio final, as causas imediatas de morte são (1) coma hepático, (2) hemorragia gastrointestinal maciça, (3) infecção intercorrente (à qual esses pacientes são predispostos), (4) síndrome hepatorrenal após uma crise de hepatite alcoólica e (5) carcinoma hepatocelular (o risco de desenvolver esse tumor na cirrose alcoólica corresponde a 1% a 6% dos casos anualmente).

Conceitos-chave

Doença Hepática Alcoólica

- A doença hepática alcoólica é um distúrbio crônico que pode ocasionar esteatose, hepatite alcoólica, fibrose progressiva, cirrose e desorganização acentuada da perfusão vascular.
- O consumo de 80 g/dia de álcool é considerado como sendo o limiar para o desenvolvimento de doença hepática alcoólica.
- Pode demorar de 10 a 15 anos de consumo para o desenvolvimento da cirrose, o que ocorre apenas em uma pequena proporção de alcoólicos crônicos.
- Os múltiplos efeitos patológicos do álcool incluem alterações no metabolismo lipídico, diminuição da exportação de lipoproteínas, e lesão celular causada por espécies reativas de oxigênio e citocinas.

Doença Hepática Metabólica

Um grupo distinto de doença hepática é atribuível a distúrbios do metabolismo, tanto adquiridos quanto hereditários. O distúrbio metabólico adquirido mais comum é a doença hepática gordurosa não alcoólica. Entre as doenças metabólicas hereditárias, a hemocromatose, a doença de Wilson e a deficiência de α_1-antitripsina são as mais proeminentes. A hepatite neonatal também está incluída entre as doenças metabólicas hepáticas, representando uma vasta categoria de doenças, que compreende doenças hereditárias raras e infecções neonatais.

Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA)

A DHGNA representa um espectro de distúrbios que têm em comum a presença de esteatose hepática (fígado gorduroso), em indivíduos que não consomem álcool ou o fazem em quantidades muito pequenas (menos de 20 g de etanol/semana). A DHGNA se transformou na causa mais comum de doença hepática crônica nos Estados Unidos e, em suas várias formas, provavelmente afeta de 3% a 5% da população. Contudo, essas estimativas são aproximadas, porque o fígado gorduroso sem outras complicações pode não ser detectado clinicamente. O termo "esteato-hepatite não alcoólica" (ou sua sigla comum *EHNA*) é muitas vezes utilizado para designar as características clínicas evidentes de lesão hepática, tais como as transaminases séricas elevadas, porém, a designação DHGNA é preferida, com o termo *esteato-hepatite* ficando reservado para as características histológicas de lesão do hepatócito já descritas na seção sobre doença hepática alcoólica.

As características histológicas da DHGNA são mais consistentemente associadas à *síndrome metabólica* (Tabela 18-6). A epidemia de obesidade nos Estados Unidos e o seu dramático aumento geral global resultaram no aumento das taxas de DHGNA. A prevalência em crianças também tem registrado um aumento constante. A DHGNA contribui para a progressão de outras doenças hepáticas, como a infecção por HCV e HBV. Cada vez mais, a DHGNA contribui para aumentar o risco de carcinoma hepatocelular, embora, ao contrário da hepatite viral crônica e doença hepática alcoólica, ela possa muitas vezes fazer isso na ausência de formação de cicatrizes significativa.

Tabela 18-6

Critérios da Organização Mundial de Saúde para a Síndrome Metabólica

Um dos	Diabetes melito *ou* tolerância à glicose diminuída *ou* alteração da glicemia em jejum *ou* resistência à insulina
e dois de:	Pressão arterial: >140/90 mmHg Dislipidemia: triglicerídeos (TG): >1,695 mmol/L e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) < 0,9 mmol/L (masculino), <1 mmol/L (feminino) Obesidade central: relação cintura-quadril > 0,90 (masculino); > 0,85 de índice (feminino), ou índice de massa corporal> 30 kg/m^2 Microalbuminúria: taxa de excreção urinária de albumina de > 20 μg/min ou relação de albumina-creatinina > 30 mg/g

A prevalência da DHGNA varia entre grupos étnicos e provavelmente está relacionada, pelo menos em parte, a diferenças genéticas. Por exemplo, nos Estados Unidos, os hispânicos possuem a maior prevalência de DHGNA/EHNA, seguidos dos afro-americanos e caucasianos.

Patogenia

Os dados atualmente disponíveis sugerem um modelo de dois eventos para a DHGNA.

- Resistência à insulina que dá origem à esteatose hepática.
- Lesão oxidativa hepatocelular resultando em necrose celular hepática e as reações inflamatórias secundárias.

A interação desses dois fatores é discutida a seguir.

Em geral, a esteatose hepática, assim como a obesidade, resulta de um excesso de alimentação rica em calorias, diminuição de exercícios e mecanismos genéticos/epigenéticos. Os dados indicam que os indivíduos com DHGNA comem mais refeições rápidas (*fast food*) e fazem menos exercícios. O xarope de milho rico em frutose, um adoçante barato quase onipresente em alimentos industrializados, também parece promover a resistência à insulina.

Em indivíduos com resistência à insulina e síndrome metabólica estabelecidas, o tecido adiposo visceral não só aumenta, como também se torna disfuncional, com redução da produção do hormônio lipídico, a adiponectina, e aumento da produção de citocinas inflamatórias, tais como o TNF-α e a IL-6. Essas mudanças, por sua vez, provocam a apoptose do hepatócito. As células carregadas de gordura são altamente sensíveis aos produtos de peroxidação lipídica gerados por estresse oxidativo, o que pode danificar as membranas mitocondriais e plasmáticas, causando a apoptose.

A diminuição da autofagia também contribui para a lesão mitocondrial e formação de corpos de Mallory-Denk. A produção, pelas células de Kupffer, de TNF-α e TGF-β ativa as células estreladas, o que leva diretamente à deposição de tecido cicatricial (Fig. 18-5). A ativação de células estreladas também ocorre através da via de sinalização *hedgehog*, em parte, através da ativação de células T *natural killer*. De fato, o nível de atividade da via de sinalização de *hedgehog* está correlacionado com o estágio de fibrose na DHGNA.

Morfologia

A esteatose patológica é definida como envolvendo mais do que 5% de hepatócitos. Gotas pequenas, médias e grandes de gordura, predominantemente os triglicerídeos, acumulam-se dentro dos hepatócitos, assim como fazem na esteatose alcoólica. Na extremidade mais clinicamente benigna do espectro, não há inflamação hepática apreciável, morte de hepatócitos ou cicatrização, apesar da elevação persistente das enzimas hepáticas no soro. **A EHNA quase que completamente se sobrepõe, em suas características histológicas, à hepatite alcoólica** (Fig. 18-22). Na EHNA, em comparação com a hepatite alcoólica, as células mononucleares podem ser mais proeminentes do que os neutrófilos, e os corpos de Mallory-Denk são frequentemente menos proeminentes. A esteatofibrose na DHGNA mostra precisamente as mesmas características e progressão, como na doença hepática alcoólica, embora a fibrose portal possa ser mais proeminente. A cirrose pode se desenvolver, sendo muitas vezes subclínica por anos, e, quando estabelecida, a esteatose ou a esteato-hepatite podem ser reduzidas ou mesmo estar ausentes. **Atualmente, considera-se que mais de 90% da "cirrose criptogênica" (i.e., a cirrose de causa desconhecida) descrita anteriormente represente a DHGNA "escondida"**.

FIGURA 18-22 Doença hepática gordurosa não alcoólica. **A,** Fígado com gotículas lipídicas grandes e pequenas. **B,** Esteatose e esteatofibrose estendendo-se ao longo dos sinusoides, em um padrão similar ao de uma tela de arame, na qual os hepatócitos individuais e agrupados estão envolvidos por finos tecidos cicatriciais (fibras azuladas). Observe a semelhança com a esteato-hepatite mostrada na Figura 18-19. (Método tricrômico de Masson.)

A DHGNA pediátrica difere significativamente da DHGNA observada em adultos. Normalmente as crianças apresentam uma esteatose mais difusa, mais fibrose portal do que fibrose central, e infiltração mononuclear portal e parenquimal, mais do que neutrófilos no parênquima.

Aspectos Clínicos

O curso clínico de indivíduos com DHGNA/EHNA está resumido na Figura 18-23. Aqueles com esteatose simples geralmente são assintomáticos. A apresentação clínica é frequentemente relacionada com outros sinais e sintomas da síndrome metabólica, especialmente a resistência à insulina ou diabetes melito. Exames de imagem podem revelar acúmulo de gordura no fígado. No entanto, a biópsia hepática é o método diagnóstico mais confiável para DHGNA e EHNA, e para avaliar a cicatrização. Doenças virais, autoimunes e outras doenças metabólicas do fígado devem ser excluídas antes que o diagnóstico possa ser realizado. AST e ALT estão elevadas no soro em aproximadamente 90% dos pacientes com EHNA. Apesar das elevações enzimáticas, os pacientes podem ser assintomáticos. Outros apresentam sintomas gerais, como fadiga ou desconforto abdominal do lado direito causado pela hepatomegalia. Pela associação entre EHNA e a síndrome metabólica, a doença cardiovascular é uma causa de morte frequente em pacientes com EHNA. O objetivo do tratamento de indivíduos com EHNA é reverter a esteatose e prevenir a cirrose, corrigindo os fatores de risco subjacentes, tais como a obesidade e a hiperlipidemia, e também tratar a resistência à insulina. A EHNA também aumenta o risco de carcinoma hepatocelular, assim como outras doenças metabólicas (ver adiante).

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

>80%

Fígado gorduroso isolado

Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)

1. Nenhuma progressão ou progressão mínima para cirrose.
2. Nenhum aumento no risco de morte em comparação com a população comum

~11% acima de 15 anos, mas com variabilidade significativa

Cirrose EHNA

~31% acima de 8 anos

~7% acima de 6,5 anos

Descompensação

CHC

FIGURA 18-23 História natural dos fenótipos de DHGNA. O fígado gorduroso isolado apresenta risco mínimo para progressão à cirrose ou aumento da taxa de mortalidade, enquanto a esteato-hepatite não alcoólica apresenta uma maior taxa geral de mortalidade, bem como aumento do risco de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). DM, Diabetes melito.

Conceitos-chave

Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

- O distúrbio metabólico mais comum é a doença hepática gordurosa não alcoólica, que está associada com a síndrome metabólica, obesidade, diabetes melito tipo 2 ou outras deficiências de resposta à insulina, dislipidemia e hipertensão.
- A doença hepática gordurosa não alcoólica pode mostrar todas as alterações associadas com a doença hepática alcoólica: esteatose, esteato-hepatite e esteatofibrose, embora as características da esteato-hepatite (p. ex., balonização dos hepatócitos, corpos de Mallory-Denk e infiltração neutrofílica) sejam muitas vezes menos proeminentes do que nas lesões relacionadas com álcool.
- A DHGNA pediátrica está sendo cada vez mais reconhecida conforme a epidemia de obesidade se espalha para os grupos etários pediátricos, apesar de suas características histológicas diferirem um pouco daquelas observadas em adultos.

Hemocromatose

A hemocromatose é provocada pela absorção excessiva de ferro, a maioria do qual é depositada em órgãos parenquimatosos, tais como o fígado e o pâncreas, seguidos do coração, articulações, e órgãos endócrinos. Quando a hemocromatose resulta de uma doença hereditária, ela é chamada de *hemocromatose hereditária*, da qual existem muitas formas, algumas mais prováveis do que outras para levar à imensa sobrecarga de ferro. Quando o acúmulo ocorre como consequência da administração parenteral de ferro, geralmente na forma de transfusões, ou outras causas (Tabela 18-7), ela é conhecida como *hemocromatose secundária*.

Tabela 18-7

Classificação da Sobrecarga de Ferro
I. Hemocromatose Hereditária
Mutações de genes que codificam HFE, receptor de transferrina 2 (TFR2) ou hepcidina
Mutações de genes que codificam HJV (hemojuvelina: hemocromatose juvenil)
(Hemocromatose neonatal)*
II. Hemossiderose (Hemocromatose Secundária)
A. Sobrecarga de ferro parenteral
Transfusões
Hemodiálise de longo prazo
Anemia aplásica
Doença falciforme
Síndromes mielodisplásicas
Leucemias
Injecções de ferro-dextrano
B. Eritropoiese ineficaz com o aumento da atividade eritroide
β-talassemia
Anemia sideroblástica
Deficiência de piruvato-cinase
C. Aumento da ingestão oral de ferro
Sobrecarga de ferro africana (siderose de Bantu)
D. Atransferrinemia congênita
E. Doença hepática crônica
Doença hepática alcoólica
Porfiria cutânea tardia
F. Hemocromatose neonatal
*Hemocromatose neonatal desenvolve-se no útero e não parece ser uma condição hereditária.

Como discutido no Capítulo 14, a taxa de ferro corporal total varia de 2 a 6 g em adultos normais; aproximadamente 0,5 g é armazenado no fígado, do qual 98% estão nos hepatócitos. Nas formas mais graves de hemocromatose, o acúmulo de ferro total pode exceder 50 g, mais de um terço desse valor se acumulando no fígado. Os seguintes aspectos caracterizam a sobrecarga de ferro no organismo:

- Casos totalmente desenvolvidos exibem (1) cirrose micronodular em todos os pacientes; (2) diabetes melito em 75% a 80% dos pacientes; e (3) pigmentação cutânea anormal em 75% a 80% dos pacientes.
- O acúmulo de ferro em formas hereditárias se dá ao longo da vida, porém, o prejuízo causado pelo excesso de ferro é lento e progressivo; portanto, *os sintomas geralmente aparecem pela primeira vez entre a 4ª e a 5ª década de vida em homens e mais tarde nas mulheres, uma vez que o sangramento menstrual contrabalança o acúmulo até a menopausa*.
- Como muitas mulheres não acumulam quantidades clinicamente relevantes de ferro durante toda sua vida, a hemocromatose hereditária afeta mais homens do que mulheres (proporção de 5 a 7:1).

Patogenia

Uma vez que não existe uma excreção regulada de ferro do organismo, o conteúdo corporal total de ferro é regulado estritamente pela absorção intestinal. *Na hemocromatose hereditária, a regulação da absorção intestinal do ferro dietético é anormal, levando o acúmulo líquido de ferro de 0,5 a 1 g/ano*. A doença tipicamente se manifesta após o acúmulo de 20 g de ferro armazenado. O excesso de ferro parece ser diretamente tóxico para os tecidos. Os mecanismos de lesão hepática incluem (1) peroxidação de lipídios por reações de radicais livres catalisadas pelo ferro, (2) estimulação da formação de colágeno por ativação das células estreladas hepáticas e (3) interação de espécies reativas de oxigênio e o próprio ferro com DNA, provocando lesão celular letal e predisposição a CHC. As ações do ferro são reversíveis em células que não sofreram lesão fatal, e a remoção do excesso de ferro com a terapia promove a recuperação da função tecidual.

O principal regulador da absorção de ferro é a proteína hepcidina, codificada pelo gene *HAMP* e secretada pelo fígado (Fig. 18-24). A hepcidina é nomeada por suas propriedades originalmente elucidadas como uma proteína *hep*atocelular com atividades bactericidas. A transcrição de hepcidina é aumentada pelas citocinas inflamatórias e pelo ferro e diminuída por deficiência de ferro, hipoxia e eritropoiese ineficaz. A hepcidina liga-se ao canal de efluxo férrico celular, ferroportina, causando a sua internalização e proteólise, inibindo assim a liberação de ferro das células intestinais e macrófagos. *Portanto, a hepcidina reduz os níveis de ferro do plasma. Inversamente, uma deficiência de hepcidina causa sobrecarga de ferro*.

FIGURA 18-24 **A**, No estado normal da HFE, o HJV e o TFR2 regulam a síntese de hepcidina pelos hepatócitos, mantendo os níveis normais de circulação da hepcidina. A hepcidina une-se à ferroportina nos enterócitos, causando a internalização do complexo e a degradação da ferroportina. Isso reduz, por sua vez, o efluxo de ferro dos enterócitos. A absorção normal de ferro é mantida por meio dessas interações regulatórias. **B,** Na hemocromatose hereditária, mutações nos genes HFE, HJV ou TFR2 reduzem a síntese de hepcidina, diminuindo assim sua circulação. A resultante diminuição da interação entre a hepcidina e a ferroportina permite um aumento na atividade da ferroportina e um aumento no efluxo de ferro dos enterócitos, causando uma sobrecarga sistêmica de ferro em pacientes com hemocromatose hereditária. HFE, Proteína HFE; HJV, hemojuvelina; TFR1, receptor da transferrina 1; TFR2, receptor da transferrina 2; DMT1, transportador 1 de metal divalente.

Outras proteínas envolvidas no metabolismo do ferro atuam regulando os níveis de hepcidina. Essas incluem (1) a hemojuvelina (HJV), que é expressa no fígado, coração e músculo esquelético; (2) o receptor de transferrina 2 (TFR2), que é altamente expresso nos hepatócitos, onde controla a captação do ferro ligado à transferrina e (3) HFE, o produto do gene da hemocromatose. *A diminuição da síntese de hepcidina causada por mutações na hepcidina, HJV, TFR2 e HFE desempenha um papel fundamental na patogenia da hemocromatose.*

A forma adulta da hemocromatose é quase sempre causada por mutações do HFE; a mutação do *TFR2* é bem

menos comum. O gene *HFE* está localizado no braço curto do cromossomo 6 na 6p21.3, perto do *locus* do gene *HLA*; ele codifica uma molécula de HLA classe I, que controla a absorção intestinal de ferro dietético, regulando a síntese de hepcidina. *A mutação do HFE mais comum é uma substituição de cisteína por tirosina no aminoácido 282 (chamado de C282Y)*. Essa mutação, que causa a inativação da proteína, está presente em 70% a 100% dos pacientes diagnosticados com hemocromatose hereditária. *A outra mutação comum é H63D (histidina na posição 63 para aspartato)*. O estado homozigoto para H63D e mutações heterozigotas combinadas de C282Y/H63D frequentemente causam apenas um leve acúmulo de ferro.

A mutação C282Y do gene HFE é basicamente confinada a populações brancas de origem europeia, enquanto a H63D tem distribuição mundial. A frequência de homozigosidade para C282Y corresponde a 0,45% (uma a cada 220 pessoas), e a frequência para heterozigosidade é de 11%, fazendo da hemocromatose hereditária um dos distúrbios genéticos mais comuns em humanos. Contudo, a penetrância desse distúrbio é baixa em pacientes com a mutação de C282Y homozigota, portanto a alteração genética não produz doença clínica em todos os indivíduos.

A hemocromatose adulta é geralmente uma doença mais branda do que a forma juvenil. As mutações de HAMP e de HJV causam a hemocromatose juvenil grave.

Morfologia

A hemocromatose grave (hereditária ou secundária) é caracterizada principalmente pela (1) **deposição de hemossiderina** nos seguintes órgãos (em ordem decrescente de gravidade): fígado, pâncreas, miocárdio, glândula hipófise, glândulas suprarrenais, tireoide e glândulas paratireoides, articulações e pele; (2) cirrose e (3) fibrose pancreática. No **fígado**, o ferro é evidenciado inicialmente como grânulos amarelo-dourados de hemossiderina no citoplasma dos hepatócitos periportais, que são corados pela coloração de azul da Prússia (Fig. 18-25). Com o aumento da carga de ferro, ocorre o envolvimento progressivo do resto do lóbulo, juntamente com pigmentação do epitélio do ducto biliar e das células de Kupffer. O ferro é uma hepatotoxina direta, e inflamação está caracteristicamente ausente. Nos estágios iniciais de acúmulo, o fígado tipicamente está um pouco maior que o normal, denso e marrom-chocolate. Os septos fibrosos se desenvolvem lentamente, levando, por fim, a um fígado pequeno e encolhido com um padrão micronodular de cirrose. O parênquima hepático nos estágios tardios muitas vezes é marrom-escuro a quase preto devido ao imenso acúmulo de ferro.

FIGURA 18-25 Hemocromatose hereditária. Nesse corte corado com azul da Prússia, o ferro hepatocelular aparece em azul. A arquitetura parenquimal está normal.

A determinação bioquímica da concentração de ferro no tecido hepático tem sido o padrão-ouro para a quantificação do teor de ferro hepático. Em indivíduos normais, o teor de ferro do tecido hepático é inferior a 1.000 μg por grama de peso seco do fígado. Pacientes adultos com hemocromatose hereditária exibem mais de 10.000 μg de ferro por grama de peso seco; concentrações de ferro hepático acima de 22.000 μg por grama de peso seco estão associadas ao desenvolvimento de fibrose e cirrose. No entanto, **com o teste genético recentemente disponível para essas doenças, a avaliação quantitativa do teor de ferro nos tecidos não é mais necessária para a confirmação de um diagnóstico suspeitado**.

O **pâncreas** torna-se intensamente pigmentado, apresenta fibrose intersticial difusa e pode exibir alguma atrofia do parênquima. Hemossiderina é encontrada tanto em células acinares quanto nas ilhotas e, às vezes, no estroma fibroso intersticial. O **coração** frequentemente está aumentando e apresenta grânulos de hemossiderina no interior das fibras miocárdicas, conferindo uma coloração marrom notável ao miocárdio. Uma fibrose intersticial delicada pode aparecer.

Embora a pigmentação da pele seja parcialmente atribuível à deposição de hemossiderina em macrófagos e fibroblastos dérmicos, a maior parte da pigmentação resulta do aumento na produção de melanina epidérmica, o mecanismo que ainda é desconhecido. A combinação desses pigmentos confere uma cor acinzentada característica à pele. Com a deposição de hemossiderina nos revestimentos sinoviais articulares, pode se desenvolver a **sinovite aguda**. A deposição excessiva de pirofosfato de cálcio danifica a cartilagem articular, produzindo uma poliartrite incapacitante chamada de **pseudogota**. Os **testículos podem ser pequenos ou atróficos**, secundários a uma perturbação no eixo hipotálamo-hipófise, resultando em níveis reduzidos de gonadotrofinas e testosterona.

Aspectos Clínicos

As principais manifestações da hemocromatose clássica incluem hepatomegalia, dor abdominal, pigmentação anormal da pele (especialmente em áreas expostas ao sol), alteração da homeostase da

glicose ou diabetes melito devido à destruição das ilhotas pancreáticas, disfunção cardíaca (arritmias, cardiomiopatia) e artrite atípica. Em alguns pacientes, a queixa de apresentação é hipogonadismo (p. ex., amenorreia em mulheres, impotência e perda da libido em homens). A doença é mais frequente em homens, pelas razões descritas anteriormente, e raramente se torna evidente antes dos 40 anos. A clássica tétrade de cirrose com hepatomegalia, pigmentação cutânea anormal, diabetes melito e disfunção cardíaca pode não se desenvolver até um ponto tardio no curso da doença. A morte pode resultar de cirrose ou doença cardíaca. *Uma causa de morte significativa é o carcinoma hepatocelular; o risco é 200 vezes maior do que na população em geral*. O tratamento para a sobrecarga de ferro não remove totalmente o risco de câncer, presumivelmente devido às alterações de DNA que ocorrem antes do momento do diagnóstico e início do tratamento.

Felizmente, a hemocromatose pode ser diagnosticada muito antes da ocorrência de um dano tecidual irreversível. A pesquisa envolve a demonstração de níveis muito elevados de ferro sérico e ferritina, exclusão de causas secundárias de sobrecarga de ferro e biópsia hepática, se indicada. *A triagem de familiares de probandos é importante*. Os heterozigotos também acumulam ferro em excesso, mas não em um nível que cause lesão tecidual significativa. Atualmente, a maioria dos pacientes com hemocromatose é diagnosticada no estágio subclínico, pré-cirrótico, devido a mensurações de rotina do ferro sérico (como parte de outras avaliações diagnósticas). O tratamento por flebotomia regular constantemente esgota as reservas de ferro do tecido. Com o tratamento, a expectativa de vida é normal.

A hemocromatose neonatal (também conhecida como hemocromatose congênita) é uma doença de origem desconhecida, manifestada por doença hepática grave e deposição de hemossiderina extra-hepática. A hemocromatose neonatal não é uma doença hereditária; a lesão hepática, levando ao acúmulo de hemossiderina, ocorre no útero, e pode estar relacionada com a lesão aloimune materna no fígado fetal. A deposição extra-hepática de hemossiderina, detectada por biópsia bucal, precisa ser documentada para o diagnóstico correto. Não existe um tratamento específico, com exceção de cuidados de suporte e transplante de fígado em casos severos.

As causas mais comuns de hemocromatose secundária (ou adquirida) são os distúrbios associados à eritropoiese ineficaz, como as formas severas de talassemia (Cap. 14) e síndromes mielodisplásicas (Cap. 13). Nesses distúrbios, o excesso de ferro resulta não apenas de transfusões, mas também do aumento da absorção. Transfusões isoladas, quando administradas repetidamente durante um período de anos (como ocorre em pacientes com anemias hemolíticas crônicas), também podem provocar hemossiderose sistêmica e lesão de órgãos parenquimatosos.

A cirrose causada por doenças hepáticas crônicas, nas quais a hepatite é a forma predominante de lesão (p. ex., hepatite viral crônica, hepatite autoimune) pode levar à diminuição da produção de hepcidina a partir da perda de massa de hepatócitos e, portanto, ao aumento da absorção de ferro pelo intestino associada à cirrose. No entanto, o aumento de ferro observado pela coloração na cirrose alcoólica não pode ser facilmente explicado apenas pela diminuição na produção de hepcidina. Suspeita-se que outros mecanismos ainda não descobertos estejam envolvidos.

Doença de Wilson

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo causado pela mutação do gene *ATP7B*, resultando na diminuição da excreção de cobre na bile e em uma incapacidade para incorporar cobre na ceruloplasmina. Esse distúrbio é caracterizado pelo acúmulo de níveis tóxicos de cobre em vários tecidos e órgãos, principalmente no fígado, cérebro e olhos. Normalmente, 40% a 60% do cobre ingerido (2 a 5 mg/dia) é absorvido no duodeno e no intestino delgado proximal e transportado para a circulação portal, formando complexos com albumina e histidina. O cobre livre se dissocia e é captado pelos hepatócitos. No fígado o cobre se liga a uma α_2-globulina (apoceruloplasmina) para formar a *ceruloplasmina*, que é secretada no sangue. O cobre em excesso é transportado para a bile. A ceruloplasmina representa 90% a 95% do cobre plasmático. A ceruloplasmina circulante eventualmente é dessializada, sofrendo endocitose pelo fígado, e degradada no interior dos lisossomos, após o que o cobre liberado é excretado na bile. Essa via de degradação/excreção constitui a via primária para eliminação do cobre. O cobre corporal total é estimado em apenas 50 a 150 mg.

Patogenia

A doença de Wilson resulta de mutações no gene *ATP7B*. O gene *ATP7B*, localizado no cromossomo 13, codifica uma ATPase transmembranosa transportadora de cobre, expressa na membrana canalicular do hepatócito. Mais de 300 mutações no gene *ATP7B* foram identificadas, mas nem todas elas causam a doença. *A maioria dos pacientes consiste em heterozigotos compostos, contendo diferentes mutações em cada alelo ATP7B.* A frequência geral de alelos mutados é de 1:100, e a prevalência da doença é de aproximadamente 1:30.000 a 1:50.000 (cerca de 9.000 pacientes nos Estados Unidos). A deficiência da proteína ATP7B causa uma diminuição do transporte de cobre para a bile, prejudica sua incorporação à ceruloplasmina e inibe a secreção de ceruloplasmina no sangue. Essas alterações causam acúmulo de cobre no fígado e diminuição da ceruloplasmina circulante. O cobre acumulado causa lesão hepática tóxica por três mecanismos: 1) promovendo a formação de radicais livres pela reação de Fenton (Cap. 2); 2) ligando-se a grupos sulfidrilas de proteínas celulares; e 3) deslocando outros metais das metaloenzimas hepáticas. Embora haja um período latente de duração variável, pode ocorrer o aparecimento súbito de uma doença sistêmica grave. Isso é desencadeado pelo transbordamento de cobre não ligado à ceruloplasmina do fígado para a circulação, causando hemólise e alterações patológicas em outros locais, como cérebro, córneas, rins, ossos, articulações e paratireoides. Ao mesmo tempo, a excreção urinária de cobre aumenta acentuadamente a partir de seus níveis mínimos normais.

Morfologia

O fígado geralmente recebe o ímpeto da agressão, mas a doença também pode apresentar-se como um distúrbio neurológico. As alterações hepáticas variam de lesões relativamente pequenas a maciças, semelhantes a vários outros processos de doenças. A **alteração gordurosa (esteatose)** pode ser leve a moderada, com necrose focal dos hepatócitos. Uma hepatite aguda e fulminante pode se assemelhar a uma hepatite viral aguda. A hepatite crônica da doença de Wilson apresenta inflamação de moderada a grave e necrose dos hepatócitos, juntamente com alteração gordurosa e características de esteato-hepatite (balonização de hepatócitos com corpos de Mallory-Denk proeminentes), eventualmente, resultando em cirrose.

A deposição excessiva de cobre frequentemente pode ser demonstrada por colorações especiais (coloração de rodanina para cobre, coloração de orceína para proteína associada ao cobre). Uma vez que também há acúmulo de cobre na colestase obstrutiva crônica, e a histologia não consegue distinguir de modo confiável a doença de Wilson de uma hepatite viral ou induzida por fármacos, a demonstração de teor de cobre hepático acima de 250 μg por grama de peso seco é mais útil para fazer o diagnóstico. Ao contrário da hemocromatose hereditária, em que o teste genético tem diminuído a necessidade de avaliação quantitativa do metal, a ampla gama de alterações genéticas na doença de Wilson significa que os testes genéticos ainda não são uma modalidade de diagnóstico primário; no entanto, com o advento da próxima geração de sequenciamento, é provável que isso mude no futuro próximo.

A lesão tóxica no cérebro afeta primariamente os núcleos da base, particularmente o putâmen, que exibe atrofia e até mesmo cavitação. Quase todos os pacientes com envolvimento neurológico desenvolvem lesões oculares conhecidas como **anéis de Kayser-Fleischer**, depósitos verdes a castanhos de cobre na membrana de Descemet, no limbo da córnea.

Aspectos Clínicos

As idades de início e apresentação clínica da doença de Wilson são extremamente variáveis (a idade média corresponde a 11,4 anos), porém o distúrbio geralmente se manifesta entre 6 e 40 anos de idade. A apresentação inicial pode ser tanto com doença hepática aguda ou crônica. O envolvimento neurológico se apresenta como distúrbios do movimento (tremor, falta de coordenação, coreia ou coreoatetose) ou distonia rígida (distonia espástica, fácies tipo máscara, rigidez e alterações da marcha); esses sintomas podem ser confundidos com parkinsonismo. Os pacientes também podem apresentar sintomas psiquiátricos, como depressão, fobias, comportamento compulsivo e humor lábil. A anemia hemolítica pode ocorrer devido à toxicidade do cobre nas membranas das hemácias. *O diagnóstico bioquímico da doença de Wilson é baseado na diminuição da ceruloplasmina sérica e no aumento do teor de cobre hepático (o teste mais sensível e exato) e no aumento da excreção urinária de cobre (o teste de triagem mais específico).* Os níveis séricos de cobre não têm valor diagnóstico, uma vez que podem estar baixos, normais ou elevados, dependendo do estágio de evolução da doença. A demonstração de

anéis de Kayser-Fleischer favorece ainda mais o diagnóstico. O reconhecimento precoce e a quelação de cobre em longo prazo (com D-penicilamina ou Trientina) ou a terapia à base de zinco (que bloqueia a absorção de cobre no intestino) alteraram dramaticamente o curso de deterioração progressiva usual. Os pacientes com hepatite ou cirrose intratável necessitam de transplante de fígado, que pode ser curativo.

Deficiência de α_1-Antitripsina

A deficiência de α_1-antitripsina é um distúrbio autossômico recessivo de dobramento proteico, marcado por níveis muito baixos de α_1-antitripsina (α_1AT) circulante. A função principal dessa proteína é a inibição de proteases, particularmente a elastase de neutrófilos, catepsina G e proteinase 3, que são normalmente liberadas dos neutrófilos nos locais de inflamação. A deficiência α_1AT leva ao desenvolvimento de enfisema pulmonar, pois a atividade de proteases destrutivas não é inibida (Cap. 15). Ela também causa doença hepática como consequência da acumulação hepatocelular de proteína desdobrada. A paniculite necrotizante cutânea também ocorre em um grupo menor de pacientes.

A α_1AT é uma pequena glicoproteína plasmática de 394 aminoácidos, sintetizada predominantemente pelos hepatócitos. Faz parte da família de inibidores da serina protease (serpina). O gene, localizado no cromossomo 14, é muito polimórfico, e pelo menos 75 formas de α_1AT foram identificadas, indicadas alfabeticamente por sua migração relativa em um gel isoelétrico. A notação geral consiste em "Pi" para "inibidor da protease" e uma letra alfabética para a posição no gel; duas letras indicam o genótipo de dois alelos de um indivíduo. O genótipo mais comum é o PiMM, ocorrendo em 90% dos indivíduos (o "tipo selvagem"). A maioria das variantes alélicas exibe substituições na cadeia de polipeptídios, mas produz níveis normais de α_1AT. Algumas variantes de deficiência, incluindo a variante PiS, resultam na redução moderada das concentrações séricas de α_1AT sem manifestações clínicas. Variantes raras, denominadas *Pi-null*, não exibem α_1AT sérica detectável.

A mutação clinicamente significativa mais comum é a PiZ; os homozigotos para a proteína PiZZ apresentam níveis circulantes de α_1AT, que correspondem a apenas 10% do normal. Esses indivíduos têm alto risco de desenvolver doença clínica. A expressão dos alelos é autossômica codominante, e, consequentemente, heterozigotos para PiMZ exibem níveis plasmáticos intermediários de α_1AT. Entre descendentes de indivíduos do norte da Europa, a frequência de PiS corresponde a 6% e a frequência de PiZ é 4%; o estado PiZZ afeta um em 1.800 nascidos vivos. Devido à sua apresentação precoce com doença hepática, a deficiência de α_1AT é o distúrbio hepático hereditário mais comumente diagnosticado em lactentes e crianças.

Patogenia

Na maioria das variantes alélicas, a proteína é sintetizada e secretada normalmente. As variantes de deficiência exibem um defeito seletivo na migração da proteína do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi; isso é particularmente uma característica do polipeptídio PiZ, resultando de uma única substituição de aminoácido de Glu342 para Lys342. *O polipeptídio mutante (α_1AT-Z) é anormalmente dobrado e polimerizado, criando estresse no retículo endoplasmático e desencadeando a resposta de proteína desdobrada, uma cascata de sinalização que pode levar a apoptose (Cap. 2). Todos os indivíduos com o genótipo PiZZ acumulam a α_1AT-Z no retículo endoplasmático dos hepatócitos, mas apenas de 10% a 15% dos indivíduos com PiZZ desenvolvem doença hepática clínica evidente.* Portanto, postula-se que outros fatores genéticos ou ambientais atuem no desenvolvimento da doença hepática.

Morfologia

A deficiência de α_1AT é caracterizada pela presença de **inclusões citoplasmáticas globulares esféricas a ovais nos hepatócitos**, que nas colorações de rotina de hematoxilina e eosina são acidófilas, mas são fortemente positivas à coloração pelo método do ácido periódico de Schiff (PAS), após digestão enzimática com a diástase (resistentes à diástase) (Fig. 18-26). Os glóbulos também estão presentes, porém em tamanho e número reduzidos, nos genótipos PiMZ e PiSZ. Os hepatócitos periportais contêm as proteínas mutantes em formas precoces e leves da doença com o acúmulo envolvendo hepatócitos progressivamente mais centrais, com duração

e formas mais graves, como a variante PiZZ. Além disso, o número de hepatócitos contendo glóbulos no fígado de um paciente não está correlacionado com a severidade dos achados patológicos.

FIGURA 18-26 Deficiência de α1-antitripsina. **A**, Coloração do fígado pelo método do ácido periódico de Schiff (PAS), após a digestão por diastase, com destaque para a cor magenta característica nos grânulos citoplasmáticos. **B**, Fotomicrografia eletrônica mostrando o retículo endoplasmático dilatado por agregados das proteínas mal-dobradas.

A patologia hepática associada à homozigosidade para PiZZ é extremamente inconstante, variando de hepatite neonatal com ou sem colestase e fibrose (discutida adiante), passando por cirrose inicial, até uma hepatite ou cirrose crônica latente, que se torna aparente apenas em um momento mais tardio. O diagnóstico de glóbulos de α_1AT pode estar ausente nas primeiras semanas de vida, embora a esteatose possa estar presente como uma indicação da possibilidade de deficiência de α_1AT.

Aspectos Clínicos

Uma hepatite neonatal com icterícia colestática aparece em 10% a 20% dos recém-nascidos com a deficiência. Na adolescência, os sintomas de apresentação podem estar relacionados a hepatite, cirrose ou doença pulmonar. Os ataques de hepatite podem ceder, com aparente recuperação completa, ou podem tornar-se crônicos e levar progressivamente à cirrose. Alternativamente, a doença pode permanecer silenciosa até que a cirrose apareça na meia-idade ou mais tarde. O carcinoma hepatocelular se desenvolve em 2% a 3% dos adultos PiZZ, geralmente, mas nem sempre, no contexto de cirrose. O tratamento e a cura para a doença hepática grave consistem no transplante de fígado ortotópico. Em pacientes com doença pulmonar, a única medida preventiva mais importante é evitar o tabagismo, porque o fumo acelera acentuadamente o enfisema e a doença pulmonar destrutiva associada à deficiência de α_1AT.

Conceitos-chave

Doença Hepática Metabólica Hereditária

- As doenças metabólicas hereditárias incluem a hemocromatose, a doença de Wilson e a deficiência de α_1-antitripsina.
  - A **hemocromatose hereditária** é causada por uma mutação no gene *HFE*, cujo produto é envolvido na absorção intestinal de ferro pelo seu efeito nos níveis de hepcidina. Ela é caracterizada pelo acúmulo de ferro no fígado e no pâncreas.
  - A **doença de Wilson** é causada por uma mutação no transportador de íon metal *ATP7B*, que resulta no acúmulo de cobre no fígado, cérebro (particularmente nos núcleos da base) e olhos ("anéis de Kayser-Fleisher").
  - Os efeitos da doença de Wilson no fígado são extremamente variáveis, apresentando-se como necrose hepática maciça aguda, doença hepática gordurosa, ou hepatite crônica e cirrose.
- A **deficiência de α_1-antitripsina** é uma doença do desdobramento proteico que resulta na deficiência da

secreção de α_1-antitripsina no soro.

- A variante Z de α_1-antitripsina é a mais suscetível de prejudicar a secreção pelos hepatócitos e causar doença, especialmente quando homozigoto, ou seja, o genótipo $PiZZ$; as principais consequências são enfisema pulmonar causado pelo aumento da atividade de elastase e lesão hepática causada pelo acúmulo anormal de α_1-antitripsina.

Doenças Colestáticas

A bile tem duas funções principais: (1) a emulsificação da gordura alimentar na luz intestinal pela ação detergente dos sais biliares e (2) a eliminação de bilirrubina, excesso de colesterol, xenobióticos e outros produtos residuais que não são suficientemente hidrossolúveis para que sejam excretados na urina. A deposição tecidual da bile se torna clinicamente evidente como uma coloração amarela da pele e da esclera (*icterícia* e *íctero*, respectivamente), devida à retenção de bilirrubina, e como *colestase*, quando há retenção sistêmica não apenas de bilirrubina, mas também de outros solutos eliminados na bile.

A icterícia ocorre quando há superprodução de bilirrubina, hepatite, ou obstrução do fluxo da bile, alterando o equilíbrio entre a produção e eliminação de bilirrubina. Para compreender a fisiopatologia da icterícia é importante estar inicialmente familiarizado com os principais aspectos da formação e do metabolismo da bile. O metabolismo da bilirrubina pelo fígado consiste em quatro eventos separados, mas inter-relacionados: a absorção da circulação; o armazenamento intracelular; a conjugação com ácido glicurônico e a excreção biliar. Esses são descritos a seguir.

Formação da Bilirrubina e da Bile

A bilirrubina é o produto final da degradação do heme (Fig. 18-27). A maior parte da produção diária (0,2 a 0,3 g, 85%) é derivada da decomposição das hemácias senescentes pelo sistema mononuclear fagocítico, especialmente no baço, no fígado e na medula óssea. A maioria da bilirrubina restante (15%) é derivada do metabolismo de heme ou hemoproteínas hepáticos (p. ex., os citocromos P-450) e da destruição prematura de precursores eritrocitários na medula óssea (Cap. 13). Qualquer que seja a fonte, a heme oxigenase intracelular converte o heme em biliverdina (etapa 1 na Fig. 18-27), que é imediatamente reduzida até bilirrubina pela biliverdina redutase. A bilirrubina formada desse modo, fora do fígado, é liberada e ligada à albumina sérica (etapa 2). A ligação à albumina é necessária para o transporte da bilirrubina, porque a bilirrubina é virtualmente insolúvel em soluções aquosas em pH fisiológico. O processamento hepático da bilirrubina envolve a captação mediada por transportador na membrana sinusoidal (etapa 3), conjugação com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico pela bilirrubina uridina difosfato (UDP) glicuroniltransferase (UGT1A1, etapa 4) no retículo endoplasmático, e a excreção dos glicuronídeos de bilirrubina hidrossolúveis e atóxicos na bile. A maior parte dos glicuronídeos de bilirrubina é desconjugada na luz intestinal pelas β-glicuronidases bacterianas e degradada até urobilinogênios incolores (etapa 5). Os urobilinogênios e os resíduos do pigmento intacto são excretados primariamente nas fezes. Aproximadamente 20% dos urobilinogênios formados são reabsorvidos no íleo e no cólon, devolvidos ao fígado e reexcretados na bile. Uma pequena quantidade do urobilinogênio reabsorvido é excretada na urina.

FIGURA 18-27 Metabolismo e eliminação da bilirrubina. (1) A produção de bilirrubina normal a partir do heme (de 0,2 a 0,3 g/dia) é derivada principalmente da quebra de hemácias senescentes circulantes. (2) A bilirrubina extra-hepática é ligada à albumina sérica e levada ao fígado. (3) Captação hepatocelular e (4) a glucuronidação no retículo endoplasmático geram monoglucuronídeos e diglucuronídeos de bilirrubina, que são solúveis em água e facilmente excretadas na bile. (5) As bactérias do intestino desconjugam e degradam a bilirrubina a urobilinogênios incolores. Os urobilinogênios e o resíduo de pigmentos intactos são excretados nas fezes, com alguma reabsorção e excreção pela urina.

Dois terços dos materiais orgânicos da bile correspondem aos sais biliares, que são formados pela conjugação de ácidos biliares com taurina ou glicina. Os ácidos biliares, os principais produtos do catabolismo do colesterol, constituem uma família de esteróis hidrossolúveis com cadeias laterais carboxiladas. Os ácidos biliares humanos primários são o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico. Os ácidos biliares nos sais biliares são detergentes

altamente eficazes. Seu principal papel fisiológico é a solubilização de lipídios insolúveis em água secretados na bile pelos hepatócitos e também a solubilização de lipídios alimentares na luz intestinal. Noventa e cinco por cento dos ácidos biliares secretados, conjugados ou não conjugados, são reabsorvidos da luz intestinal e recirculam para o fígado *(circulação êntero-hepática)*, ajudando, assim, a manter um grande pool endógeno de ácidos biliares para fins digestivos e excretores.

Fisiopatologia da Icterícia

Tanto a bilirrubina não conjugada quanto a bilirrubina conjugada (glicuronídeos de bilirrubina) podem sofrer acúmulo sistêmico. Existem duas diferenças fisiopatológicas importantes entre as duas formas de bilirrubina. A bilirrubina não conjugada é praticamente insolúvel em água em pH fisiológico e existe na forma de complexos estáveis com albumina sérica. Essa forma não pode ser excretada na urina, mesmo que os níveis sanguíneos estejam elevados. Normalmente, uma quantidade muito pequena de bilirrubina não conjugada está presente como um ânion livre de albumina no plasma. Essa fração de bilirrubina não ligada pode se difundir para os tecidos, particularmente o cérebro em lactentes, e produzir lesão tóxica. A fração plasmática não ligada pode aumentar na doença hemolítica severa ou quando medicamentos deslocam a bilirrubina da albumina. Consequentemente, a doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal) pode levar ao acúmulo de bilirrubina não conjugada no cérebro, o que pode causar uma lesão neurológica grave, conhecida como *kernicterus* (Cap. 10). Em contraste, a bilirrubina conjugada é hidrossolúvel, atóxica e está ligada apenas frouxamente à albumina. Em virtude de sua solubilidade e fraca associação com a albumina, o excesso de bilirrubina conjugada no plasma pode ser excretado na urina.

Os níveis séricos de bilirrubina no adulto normal variam entre 0,3 e 1,2 mg/dL, e a taxa de produção sistêmica de bilirrubina é igual às taxas de captação hepática, conjugação e excreção biliar. A icterícia torna-se evidente quando os níveis séricos de bilirrubina aumentam acima de 2 a 2,5 mg/dL; níveis de até 30 a 40 mg/dL podem ocorrer com uma doença severa. Os mecanismos subjacentes da icterícia estão resumidos na Tabela 18-8. Embora mais de um mecanismo possa estar operando, em geral um deles predomina; portanto, o conhecimento da principal forma de bilirrubina plasmática é útil para avaliar as possíveis causas da hiperbilirrubinemia.

Tabela 18-8

Causas de Icterícia

Hiperbilirrubinemia Predominantemente não Conjugada
Produção excessiva de bilirrubina
Anemias hemolíticas
Reabsorção de sangue de hemorragia interna (p. ex., sangramento do trato alimentar, hematomas)
Eritropoiese ineficaz (p. ex., anemia perniciosa, talassemia)
Redução da captação hepática
Interferência de fármacos com os sistemas de transportes das membranas
Alguns casos de síndrome de Gilbert
Alteração na conjugação de bilirrubina
Icterícia fisiológica do recém-nascido (atividade diminuída de UGT1A1, diminuição da excreção)
Icterícia do leite materno (ß-glicuronidases no leite)
Deficiência genética da atividade de UGT1A1 (síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II)
Síndrome de Gilbert
Doença hepatocelular difusa (p. ex., hepatite viral ou induzida por fármaco, cirrose)
Hiperbilirrubinemia Predominantemente Conjugada
Deficiência de transportadores da membrana canalicular (síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)
Alteração no fluxo biliar por obstrução ou colangiopatias autoimunes

UGT1A1, família da uridina difosfato-glucuronil-transferase, peptídio A1

As duas condições a seguir resultam de defeitos específicos no metabolismo hepatocelular da bilirrubina.

Icterícia Neonatal

Uma vez que o maquinário hepático para conjugação e excreção da bilirrubina não amadurece completamente até cerca de 2 semanas de idade, quase todo recém-nascido desenvolve uma hiperbilirrubinemia não conjugada leve e transitória, conhecida como icterícia neonatal ou *icterícia fisiológica do recém-nascido*. Essa pode ser exacerbada pela amamentação, como resultado da presença, no leite materno, de enzimas que desconjugam a bilirrubina. Entretanto, uma icterícia que persiste no recém-nascido é anormal (ver adiante).

Hiperbilirrubinemias Hereditárias

Múltiplas mutações genéticas podem causar hiperbilirrubinemia hereditária (Tabela 18-9). Por exemplo, a enzima de conjugação hepática UGT1A1 é um produto do gene *UGT1A1* localizado no cromossomo 2q37. Ela faz parte de uma família de enzimas que catalisam a glicuronidação de uma série de substratos, como hormônios esteroides, carcinógenos e fármacos. Em humanos, a UGT1A1, gerada a partir do gene *UGT1A1*, é a única isoforma responsável pela glicuronidação da bilirrubina. Mutações em *UGT1A1* causam as hiperbilirrubinemias não conjugadas hereditárias: *a síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II e a síndrome de Gilbert*. A síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 é causada pela deficiência grave de UGT1A1 e é fatal perto da época do nascimento, enquanto na Crigler-Najjar tipo II e na síndrome de Gilbert há alguma atividade de UGT1A1 e os fenótipos são muito mais leves. Em contraste, *a síndrome de Dubin-Johnson* e a *síndrome de Rotor* resultam de outros defeitos que levam à hiperbilirrubinemia conjugada. Ambas são distúrbios autossômicos recessivos e inócuos.

Tabela 18-9

Hiperbilirrubinemias Hereditárias

Distúrbio	Herança	Defeitos no Metabolismo da Bilirrubina	Patologia Hepática	Curso Clínico
Hiperbilirrubinemia não Conjugada				
Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	Autossômica recessiva	Atividade de UGT1A1 ausente	Nenhuma	Fatal no período neonatal
Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	Autossômica dominante com penetrância variável	Atividade de UGT1A1 diminuída	Nenhuma	Geralmente leve, ocasional *kernicterus*
Síndrome de Gilbert	Autossômica recessiva	Atividade de UGT1A1 diminuída	Nenhuma	Inócuo
Hiperbilirrubinemia Conjugada				
Síndrome de Dubin-Johnson	Autossômica recessiva	Deficiência da excreção biliar de glicuronídeos de bilirrubina devido a mutação na proteína 2 canalicular de resistência a múltiplos fármacos (MRP2)	Glóbulos citoplasmáticos pigmentados	Inócuo
Síndrome de Rotor	Autossômica recessiva	Diminuição da captação e armazenamento hepático? Diminuição da excreção biliar?	Nenhuma	Inócuo

UGT1A1, família da uridina difosfato-glucuronil-transferase, peptídio A1

Colestase

A colestase é causada por defeitos na formação de bile e no fluxo biliar, originando o acúmulo de pigmento biliar no parênquima hepático. Ela pode ser causada pela obstrução extra-hepática ou intra-hepática dos canais biliares, ou por defeitos na secreção biliar dos hepatócitos. Os pacientes podem apresentar icterícia, prurido, xantomas cutâneos (acúmulo focal de colesterol) ou sintomas relacionados à má absorção intestinal, incluindo deficiências nutricionais das vitaminas lipossolúveis A, D ou K. Um achado laboratorial característico é a elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e γ-glutamil transpeptidase (GGT), enzimas presentes nas membranas apicais (canaliculares) de hepatócitos e células epiteliais do ducto biliar.

Morfologia

Os aspectos morfológicos da colestase dependem de sua severidade, duração e causa subjacente. Uma característica comum, tanto à colestase obstrutiva quanto à não obstrutiva, é o acúmulo de pigmento biliar no interior do parênquima hepático (Fig. 18-28*A*, *B*). Tampões verde-acastanhados alongados de bile são visíveis nos canalículos biliares dilatados (Fig. 18-28*C*). A ruptura dos canalículos leva ao extravasamento de bile, que é rapidamente fagocitada pelas células de Kupffer. Gotículas de pigmento biliar também se acumulam nos hepatócitos, que podem assumir uma aparência fina, espumosa, conhecida como "degeneração plumosa".

FIGURA 18-28 Colestase. **A**, Características morfológicas da colestase (à direita) e comparação com o fígado normal (à esquerda). Hepatócitos colestáticos (1) são ampliados, com espaços canaliculares dilatados (2). As células apoptóticas (3) podem ser observadas, e as células de Kupffer (4) frequentemente contêm pigmentos biliares regurgitados. **B**, Colestase intracelular mostrando os pigmentos biliares no citoplasma. **C,** Tampão biliar (*seta*) mostrando a expansão do canalículo biliar pela bile.

Obstrução dos Grandes Ductos Biliares

A causa mais comum de obstrução dos ductos biliares em adultos é a colelitíase extra-hepática (cálculos de vesícula), seguida por malignidades da árvore biliar ou da cabeça do pâncreas e estenoses resultantes de procedimentos cirúrgicos prévios. As condições obstrutivas em crianças incluem a atresia biliar, a fibrose cística, cistos do colédoco e síndromes nas quais há ductos biliares intra-

hepáticos insuficientes. Os aspectos morfológicos iniciais da colestase (ver adiante) são completamente reversíveis com a correção da obstrução. A obstrução prolongada pode levar à cirrose biliar, descrita mais adiante.

Uma obstrução subtotal ou intermitente pode provocar *colangite ascendente*, uma infecção bacteriana secundária da árvore biliar que agrava a lesão inflamatória. Organismos entéricos como coliformes e enterococos são agressores comuns. A colangite geralmente se apresenta com febre, calafrios, dor abdominal e icterícia. *A forma mais severa de colangite é a colangite supurativa, na qual uma bile purulenta preenche e distende os ductos biliares*. Como a sepse, mais do que a colestase, tende a dominar esse processo potencialmente grave, a avaliação diagnóstica e a intervenção imediata são imperativas.

Morfologia

A obstrução biliar aguda, seja intra- ou extra-hepática, causa distensão dos ductos e dúctulos biliares retrógrados, que muitas vezes ficam dilatados. Além disso, ductos biliares proliferam na interface portal-parênquima, acompanhados de edema estromal e neutrófilos infiltrantes (Figs. 18-28*B* e 18-29). Esses dúctulos labirínticos reabsorvem os sais biliares secretados, para proteger os ductos biliares subsequentes, obstruídos, de sua ação detergente tóxica. De fato, **a marca histológica de colangite ascendente é o influxo desses neutrófilos periductulares diretamente no epitélio e na luz do ducto biliar** (Fig. 18-30).

FIGURA 18-29 Obstrução aguda de grande ducto. Há um edema pronunciado do estroma do trato portal (espaços brancos) e uma reação ductular associada a neutrófilos na interface entre o trato portal e o parênquima hepatocelular.

FIGURA 18-30 Colangite ascendente. Os pacientes com obstrução de grandes ductos biliares correm risco de infecções bacterianas da bile estagnada dentro da árvore biliar. Os neutrófilos são então observados no revestimento epitelial do ducto biliar e na luz ductal.

Uma inflamação secundária não tratada, resultante da **obstrução biliar crônica** e reações ductulares, inicia a fibrose periportal, eventualmente causando formação de cicatrizes hepáticas e de nódulos e gerando **cirrose biliar secundária ou obstrutiva** (Fig. 18-31). As características da colestase no parênquima podem ser graves, com extensa **degeneração plumosa de hepatócitos da região periportal**, balonização citoplasmática, frequentemente com **corpos de Mallory-Denk** (diferentes daqueles na doença hepática induzida pelo álcool e na doença hepática gordurosa não alcoólica por sua predominância periportal), e formação de **infartos biliares** a partir do efeito de detergente da bile extravasada. Contudo, após a formação dos nódulos regenerativos, a estase biliar pode se tornar menos evidente. **A colangite ascendente parece estar sobreposta também nesse processo crônico, às vezes desencadeando insuficiência hepática aguda crônica**.

FIGURA 18-31 Cirrose biliar. **A,** Secção sagital através do fígado demonstra a nodularidade (mais proeminente à direita) e a impregnação pela bile do estágio final da cirrose biliar. **B,** Ao contrário de outras formas de cirrose, os nódulos de células hepáticas na cirrose biliar, muitas vezes, não são redondos, mas irregulares, como peças de quebra-cabeça.

Uma vez que a obstrução biliar extra-hepática frequentemente é passível de alívio cirúrgico, o diagnóstico rápido e correto é imperativo. Em contraste, a colestase derivada de doenças da árvore biliar intra-hepática ou de insuficiência secretora hepatocelular (coletivamente conhecidas como colestase intra-hepática) não se beneficia com a cirurgia (com exceção de transplante), e a condição do paciente pode ser agravada por um procedimento cirúrgico. *Portanto, existe certa urgência em fazer um diagnóstico correto da causa de icterícia e colestase*.

Colestase da Sepse

A sepse pode afetar o fígado através de vários mecanismos: (1) por meio de efeitos diretos de infecção bacteriana intra-hepática (p. ex., a formação de abscessos ou colangite bacteriana); (2) isquemia relativa à hipotensão causada por sepse (particularmente quando o fígado é cirrótico); ou (3) em resposta a produtos microbianos circulantes. Esse último é mais suscetível de conduzir à colestase da sepse, particularmente quando a infecção sistêmica é devida a organismos Gram-negativos. A forma mais comum é a *colestase canalicular*, com tampões biliares dentro de canalículos predominantemente centrolobulares. Essa entidade pode ser associada com as células de Kupffer ativadas e inflamação portal leve, porém a necrose dos hepatócitos é insuficiente ou ausente. A *colestase ductular* é uma descoberta mais ameaçadora, na qual canais de Hering dilatados e ductos biliares na interface de tratos portais e parênquima se tornam dilatados e contêm tampões biliares óbvios (Fig. 18-32). Essa alteração, que não é uma característica típica de obstrução biliar, apesar do surgimento da bile em grandes dúctulos dilatados, muitas vezes acompanha ou mesmo precede o desenvolvimento de choque séptico.

FIGURA 18-32 Colestase ductular da sepse. Concreções biliares grandes e escuras dentro de canais de Hering acentuadamente dilatadas e dúctulos na interface parênquima portal. (Cortesia do Dr. Jay Lefkowitch, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nova York.)

Hepatolitíase Primária

A hepatolitíase é um distúrbio da formação de cálculos biliares intra-hepáticos, que leva a repetidas crises de colangite ascendente, destruição inflamatória progressiva do parênquima hepático e predisposição à neoplasia biliar. A doença tem alta prevalência na Ásia Oriental, mas em outras regiões é rara. Anteriormente, essa doença era conhecida como *colangite piogênica recorrente*, focando em seus achados clínicos mais comuns, e como *colangite oriental* com base na sua predileção étnica, porém a doença subjacente é uma de formação de cálculos, daí o nome atualmente aceito, *hepatolitíase*. Existem diferenças regionais quanto à composição dos cálculos, mas as consequências são praticamente as mesmas.

Morfologia

A hepatolitíase **causa cálculos de bilirrubinato de cálcio pigmentado** nos ductos biliares intra-hepáticos distendidos (Fig. 18-33). Os ductos apresentam inflamação crônica, fibrose mural e hiperplasia das glândulas peribiliares, sempre na ausência de obstrução do ducto extra-hepático. A displasia biliar pode ser observada e pode evoluir para colangiocarcinoma invasivo.

FIGURA 18-33 Hepatolitíase. Um lobo hepático direito excisado, atrófico, com achados característicos incluindo ductos biliares marcadamente dilatados e distorcidos, que contêm grandes cálculos pigmentados e amplas áreas de colapso do parênquima hepático. (Cortesia do Dr. Wilson M.S. Tsui, Caritas Medical Centre, Hong Kong.)

Aspectos Clínicos

Os pacientes podem apresentar episódios repetidos de colangite devido a infecções secundárias dos ductos envolvidos, caracterizadas por febre e dor abdominal. Devido às repetidas crises de inflamação, colapso do parênquima e formação de cicatrizes, a doença às vezes se apresenta como uma lesão pseudotumoral confundida com malignidade e é, portanto, às vezes, diagnosticada na ressecção. Essa doença parece aumentar o risco de colangiocarcinoma por mecanismos desconhecidos.

Colestase Neonatal

A hiperbilirrubinemia conjugada prolongada no recém-nascido, conhecida como colestase neonatal, afeta aproximadamente um a cada 2.500 nascimentos. Como a icterícia fisiológica de recém-nascidos diminui em 2 semanas, crianças que têm icterícia 14-21 dias após o nascimento devem ser avaliadas para colestase neonatal. As principais causas são (1) colangiopatias, primariamente *atresia biliar* (ver adiante), e (2) uma variedade de distúrbios que causam hiperbilirrubinemia conjugada no recém-nascido, coletivamente chamados de *hepatite neonatal*.

A hepatite neonatal não é uma entidade específica, nem representa distúrbios necessariamente inflamatórios. Em vez disso, a descoberta de colestase neonatal deve evocar uma pesquisa diligente para doenças hepáticas infecciosas, tóxicas e metabólicas reconhecidas (Tabela 18-10). Com maior conscientização sobre a etiologia e melhores ferramentas de diagnóstico, *a hepatite neonatal idiopática* constitui apenas de 10% a 15% dos casos de hepatite neonatal.

Tabela 18-10

Principais Causas de Colestase Neonatal

Principais Causas de Colestase Neonatal
Obstrução do Ducto Biliar
Atresia biliar extra-hepática
Infecção Neonatal

Citomegalovírus
Septicemia bacteriana
Infecção do trato urinário
Sífilis
Tóxicas
Fármacos
Nutrição parenteral
Doenças Genéticas
Tirosinemia
Doença de Niemann-Pick
Galactosemia
Alterações na vias de síntese de ácidos biliares
Deficiência de α_1-antitripsina
Fibrose cística
Síndrome de Alagille (escassez de ductos biliares)
Diversas
Choque/hipoperfusão
Cirrose infantil da Índia
Hepatite neonatal idiopática

A diferenciação de atresia biliar da colestase neonatal não obstrutiva é bem importante, uma vez que o tratamento definitivo da atresia biliar requer intervenção cirúrgica (procedimento de Kasai), enquanto a cirurgia pode afetar adversamente o curso clínico de uma criança com outros distúrbios. Felizmente, a discriminação pode ser efetuada pelos dados clínicos em aproximadamente 90% dos casos, sem biópsia hepática. Em 10% dos casos, a biópsia hepática pode ser crítica para distinguir a hepatite neonatal de uma colangiopatia identificável. Os lactentes afetados apresentam icterícia, urina escura, fezes claras ou acólicas e hepatomegalia. Graus variáveis de disfunção hepática sintética, tal como a hipoprotrombinemia, podem estar presentes.

Morfologia

As características morfológicas da hepatite neonatal (Fig. 18-34) incluem desorganização lobular, com necrose e apoptose de células hepáticas focais. Há **transformação de células gigantes** panlobulares dos hepatócitos; colestase hepatocelular e canalicular proeminente; infiltrado mononuclear leve das áreas portais; alterações reativas nas células de Kupffer e hematopoiese extramedular. Esse padrão de lesão predominantemente parenquimatosa pode misturar-se imperceptivelmente a um padrão de lesão ductal, com reação ductular e fibrose dos tratos portais. Nesses casos, a distinção de uma atresia biliar obstrutiva pode ser difícil.

FIGURA 18-34 Hepatite neonatal. Observe os hepatócitos gigantes multinucleados.

Atresia Biliar

A atresia biliar é definida como uma obstrução completa ou parcial da luz da árvore biliar extra-hepática nos 3 primeiros meses de vida. Ela é um dos principais contribuintes para a colestase neonatal, digna de menção especial, e que representa um terço dos lactentes com colestase neonatal. Embora a definição para a doença seja baseada na obstrução biliar extra-hepática, fibrose e inflamação progressivas não se restringem necessariamente a esses locais; em alguns pacientes há também a perda progressiva de ductos intra-hepáticos. A atresia biliar é a causa mais frequente de morte por doenças hepáticas na primeira infância e é responsável por 50% a 60% das crianças encaminhadas para transplante de fígado.

Patogenia

Duas formas principais de atresia biliar são reconhecidas, com base no suposto momento de obliteração luminal. A *forma fetal* representa até 20% dos casos e está comumente associada a outras anomalias resultantes do estabelecimento ineficiente da lateralidade de órgãos torácicos e abdominais durante o desenvolvimento. Esses incluem má rotação (*situs inversus*) das vísceras abdominais, veia cava inferior interrompida, poliesplenia e doença cardíaca congênita. A causa presumida é o desenvolvimento intrauterino aberrante da árvore biliar extra-hepática.

Muito mais comum é a *forma perinatal* de atresia biliar, na qual uma árvore biliar com desenvolvimento supostamente normal é destruída após o parto. A etiologia da atresia biliar perinatal permanece desconhecida; a infecção viral e as reações autoimunes são possíveis causas. Reovírus, rotavírus e citomegalovírus foram implicados em alguns casos. A atresia biliar com malformações de órgãos tem base genética.

Morfologia

As características predominantes da atresia biliar incluem **inflamação e estenose fibrosante dos ductos**

biliares hepáticos ou comuns; em alguns pacientes, a inflamação periductular também progride nos ductos biliares intra-hepáticos, levando ocasionalmente à destruição progressiva da árvore biliar intra-hepática. Na biópsia hepática, as características floridas da obstrução biliar extra-hepática, conforme descritas, são evidentes em cerca de dois terços dos casos. No restante, a destruição inflamatória dos ductos intra-hepáticos leva à escassez de ductos, muitas vezes sem o acompanhamento de reações ductulares, edema e neutrófilos característicos da obstrução. Quando a atresia biliar não é reconhecida ou não é corrigida, a cirrose se desenvolve dentro de 3 a 6 meses após o nascimento.

Existe uma variabilidade considerável na anatomia da atresia biliar. Quando a doença é limitada ao ducto comum (tipo I) ou aos ductos biliares hepáticos esquerdo e/ou direito (tipo II), a doença pode ser corrigida cirurgicamente (procedimento de Kasai). Infelizmente, 90% dos pacientes apresentam atresia biliar tipo III, na qual também ocorre obstrução dos ductos biliares na porta *hepatis* ou acima dela. Esses casos não podem ser corrigidos, uma vez que não existem ductos biliares patentes passíveis de anastomose cirúrgica. Além disso, na maioria dos pacientes, os ductos biliares no interior do fígado inicialmente estão patentes, mas, em seguida, são progressivamente destruídos.

Aspectos Clínicos

Lactentes com atresia biliar apresentam colestase neonatal, mas exibem peso normal ao nascimento e ganho de peso pós-parto. Observa-se uma ligeira preponderância em mulheres. Fezes inicialmente normais se alteram para fezes acólicas à medida que a doença evolui. No momento da apresentação, os valores de bilirrubina sérica geralmente estão na faixa de 6 a 12 mg/dL, com níveis apenas moderadamente elevados de aminotransferases e fosfatase alcalina. O sucesso da ressecção cirúrgica e derivação da árvore biliar é limitado pela colangite ascendente e/ou progressão intra-hepática da doença. O transplante de fígado continua sendo a principal esperança de salvação nesses pacientes jovens. Sem intervenção cirúrgica, a morte geralmente ocorre dentro de 2 anos após o nascimento.

Colangiopatias Autoimunes

Esta seção descreve os dois principais distúrbios autoimunes dos ductos biliares intra-hepáticos: a cirrose biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP). As características dessas duas condições são comparadas na Tabela 18-11. Deve notar-se que os ductos biliares intra-hepáticos são frequentemente danificados como parte de outras doenças hepáticas, incluindo hepatite viral, insuficiência hepática induzida por medicamentos ou tóxicos, transplante de fígado, e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro que segue o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Tabela 18-11

Principais Características da Cirrose Biliar Primária e da Colangite Esclerosante Primária

Parâmetro	Cirrose Biliar Primária	Colangite Esclerosante Primária
Idade	Idade média de 50 anos (30 a 70)	Idade média 30 anos
Sexo	90% no sexo feminino	70% no sexo masculino
Curso clínico	Progressivo	Imprevisível, mas progressivo
Condições associadas	Síndrome de Sjögren (70%) Esclerodermia (5%) Doença da tireoide (20%)	Doença inflamatória intestinal (70%) Pancreatite (≤ 25%) Doenças fibrosantes idiopáticas (fibrose retroperitoneal)
Sorologia	95% AMA-positivos 50% ANA-positivos 40% ANCA-positivos	0%-5% AMA-positivos (baixo título) 6% ANA-positivos 65% ANCA-positivos
Radiologia	Normal	Estenoses e nodulações (*beading*) de grandes ductos biliares; ductos menores "podados" (*pruning*)
Lesão do ducto	Lesões floridas no ducto e perda somente de pequenos ductos	Destruição inflamatória dos ductos extra-hepáticos e grandes ductos intra-hepáticos; obliteração fibrótica de ductos intra-hepáticos médios e pequenos

AMA, anticorpo antimitocôndria; ANA, anticorpo antinuclear; ANCA, anticorpo citoplasmático antineutrófilo.

Cirrose Biliar Primária (CBP)

A CBP é uma doença autoimune caracterizada pela destruição inflamatória não supurativa dos ductos biliares de pequeno e médio porte. Os grandes ductos intra-hepáticos e a árvore biliar extra-hepática não são envolvidos. A maioria dos pacientes é diagnosticada nos estágios iniciais da doença, quando a cirrose é uma possibilidade distante. Além disso, nem todas as CBPs em estágio final são totalmente cirróticas. Portanto, o nome é um termo impróprio para muitos pacientes. Na melhor das hipóteses esse nome causa confusão, na pior os pacientes pensam que têm uma doença fatal iminente e que necessitam de transplante, um destino que não é, de fato, certo.

A CBP é basicamente uma doença de mulheres na meia-idade, com uma predominância do sexo feminino de 9:1. Ela pode ocorrer entre os 30 e 70 anos de idade, com a incidência máxima entre os 40 e 50 anos. A doença é mais prevalente nos países do norte da Europa (Inglaterra e Escócia) e do norte dos Estados Unidos (Minnesota), onde a prevalência é de cerca de 400 casos por milhão. Os recentes aumentos na incidência e prevalência, juntamente com a aglomeração geográfica, sugerem que fatores genéticos e ambientais são importantes em sua patogenia. Familiares de pacientes com CBP apresentam maior risco de desenvolver a doença.

Patogenia

Acredita-se que a CBP seja um distúrbio autoimune, mas como acontece com outras doenças autoimunes, os desencadeadores que iniciam a CBP são desconhecidos. *Anticorpos antimitocondriais são o achado laboratorial mais característico na CBP*. Eles reconhecem o componente E2 do complexo piruvato- desidrogenase (PDC-E2). Células T específicas para PDC-E2 também estão presentes nesses pacientes, sustentando ainda mais a noção de um processo imune-mediado. Outros achados sugestivos de imunidade alterada incluem expressão aberrante de moléculas MHC classe II em células epiteliais do ducto biliar, acúmulo de células T autorreativas ao redor dos ductos biliares, e anticorpos contra outros componentes celulares (proteínas de poros nucleares e proteínas centroméricas, entre outros).

Morfologia

Os ductos biliares interlobulares são ativamente destruídos pela inflamação linfoplasmocítica com ou sem granulomas (a *lesão florida do ducto*) (Fig. 18-35). No entanto, algumas amostras de biópsia mostram apenas ausência de ductos biliares nos tratos portais. A doença é bastante desigual na distribuição; é comum ver um único ducto biliar sob ataque imune em um nível de uma amostra de biópsia, enquanto nos níveis mais profundos, a menos de 1 mm de distância, eles permanecem inalterados. Reações ductulares seguem a lesão do ducto, participando no desenvolvimento da fibrose septal portal-portal (Fig. 18-36).

FIGURA 18-35 Cirrose biliar primária. Um trato portal é marcadamente expandido por um infiltrado de linfócitos e plasmócitos, em torno de uma reação granulomatosa destrutiva centrada por um ducto biliar ("lesão ductal florida").

FIGURA 18-36 Reação ductular (*setas*) na cirrose biliar primária. Nos primeiros estágios da doença, essas estruturas devem ajudar a manter o fluxo biliar, após os segmentos destruídos da árvore biliar, porém, mais tarde, podem contribuir para subsequente cicatrização.

Em pacientes que seguem um caminho clássico até o estágio final, há uma perda disseminada, cada vez maior, de ductos, levando lentamente à cirrose e, nos estágios finais, à colestase profunda (Fig. 18-37). O acúmulo de bile nessa colestase não é centrolobular, ao contrário da colestase induzida por medicamentos ou associada à sepse, todavia, ele é periportal/perisseptal. Ela está associada com a degeneração plumosa e hepatócitos balonizados, impregnados de bile, muitas vezes com **corpos de Mallory-Denk** proeminentes, como observado na obstrução crônica do ducto. Esses fígados, em estágio final, apresentam cirrose estabelecida e pigmentação verde intensa, combinando com o estado ictérico do paciente.

FIGURA 18-37 Cirrose biliar primária. Esta secção sagital demonstra uma expansão do fígado, nodularidade indicativa de cirrose e descoloração verde, devido à colestase.

Alguns pacientes desenvolvem hipertensão portal proeminente em vez de colestase grave. Nesses indivíduos, existem nódulos disseminados, sem o tecido cicatricial ao redor que é observado na cirrose, uma característica conhecida como hiperplasia nodular regenerativa. O motivo pelo qual isso ocorre em uma doença que parece ser principalmente de natureza biliar ainda não é compreendido.

Em ambos os casos, com pouca perda de hepatócitos e frequente hiperplasia regenerativa, há uma acentuada hepatomegalia, um ponto de distinção dos fígados cirróticos diminuídos do estágio final de hepatite crônica, alcoolismo e doença hepática gordurosa não alcoólica.

Aspectos Clínicos

A maioria dos casos é diagnosticada quando assintomática, com fosfatase alcalina sérica e γ-glutamiltransferase elevadas. Ambas são marcadores de colestase e indicam a necessidade do diagnóstico de uma doença hepática. A hipercolesterolemia é comum. Anticorpos antimitocondriais estão presentes em 90% a 95% dos pacientes. Eles são altamente característicos de CBP, embora outros autoanticorpos possam ser vistos em um pequeno número de casos. *A doença é confirmada através da biópsia do fígado, que é considerada diagnóstica se houver uma lesão florida do ducto*. Quando sintomática, o início é insidioso, apresentando fadiga e prurido, os quais aumentam lentamente ao longo do tempo.

Durante um período de 2 ou mais décadas, os pacientes não tratados seguem um entre dois caminhos para a fase final da doença: um no qual predomina a hiperbilirrubinemia e outro com hipertensão portal proeminente. No entanto, o tratamento da doença em estágio inicial com ácido ursodesoxicólico oral retarda significativamente a progressão. O seu mecanismo de ação é incerto, mas é presumivelmente relacionado à capacidade do ursodesoxicolato de entrar no conjunto de ácidos biliares e alterar a composição bioquímica da bile.

Com a progressão, características secundárias podem surgir: hiperpigmentação da pele, xantelasma, esteatorreia e má absorção de vitamina D relacionada à osteomalacia e/ou osteoporose. Indivíduos com CBP também podem apresentar manifestações extra-hepáticas de autoimunidade, incluindo o complexo seco (*sicca*) com ressecamento de olhos e boca (síndrome de Sjögren), esclerose sistêmica, tireoidite, artrite reumatoide, fenômeno de Raynaud e doença celíaca. O ursodesoxicolato não é eficaz na doença avançada, e para esses pacientes o transplante de fígado é a melhor forma de tratamento.

Colangite Esclerosante Primária (CEP)

A CEP é caracterizada por inflamação e fibrose obliterativa dos ductos biliares intra- e extra-hepáticos, com dilatação dos segmentos preservados. A "formação em contas" característica em radiografias da árvore biliar intra- e extra-hepática é atribuível a essas estenoses biliares e dilatações irregulares (Fig. 18-38). *Doenças inflamatórias do intestino* (Cap. 17), *particularmente a colite ulcerativa, coexistem em aproximadamente 70% dos indivíduos com CEP*. Inversamente, a prevalência de CEP em pessoas com colite ulcerativa corresponde a aproximadamente 4%. Como nas doenças inflamatórias do intestino, a CEP tende a ocorrer na 3ª a 5ª décadas de vida, e existe uma predominância no sexo masculino de 2 :1 (Tabela 18-11).

FIGURA 18-38 Estudos de imagem de um paciente com colangite esclerosante primária. **A**, A colangiografia por ressonância magnética mostra dilatação focal em alguns canais biliares (áreas brilhantes, largas) e constrição em outros (afinamento ou ausência). **B,** A colangiografia endoscópica retrógrada, do mesmo paciente, apresenta características quase idênticas às de **A**. O endoscópio é visível, dando uma ideia de escala. (Cortesia do Dr. M. Edwyn Harrison, MD, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona.)

Patogenia

Várias características da CEP sugerem lesões imunologicamente mediadas nos ductos biliares, embora causas ambientais, presumivelmente, também desempenhem um papel. Parentes de primeiro grau de pacientes com CEP têm um risco aumentado de desenvolver a doença, sugerindo um componente genético. Células T no estroma periductal, presença de autoanticorpos circulantes, associação com HLA-B8 e outros antígenos do MHC, e a ligação com a colite ulcerativa apoiam um processo imunológico inerente.

Foi proposto que as células T ativadas na mucosa danificada de pacientes com colite ulcerativa migram para o fígado, onde reconhecem um antígeno do ducto biliar de reação cruzada. Perfis de autoanticorpos na CEP não são tão característicos como na CBP, embora os anticorpos anticitoplasmas de neutrófilos perinucleares atípicos (pANCA), direcionados a uma proteína do envelope nuclear, sejam encontrados em 65% dos pacientes; no entanto, a relação de patogenicidade do pANCA em relação à CEP é desconhecida.

Morfologia

As alterações morfológicas diferem entre os grandes ductos (intra- e extra-hepáticos) e os menores intra-hepáticos. **A inflamação do grande ducto** é semelhante à observada na colite ulcerativa: infiltração aguda e neutrofílica do epitélio sobreposta a um fundo inflamatório crônico. Áreas inflamadas desenvolvem estenose porque o edema e a inflamação estreitam a luz, ou devido à formação subsequente de cicatrizes. Os **ductos**

menores, no entanto, muitas vezes têm pouca inflamação e exibem uma **fibrose circunferencial** marcante em forma de "casca de cebola" (*onion skin*) ao redor do ducto com luz diminuída (Fig. 18-39), eventualmente resultando na obliteração por uma cicatriz em "lápide". Como a probabilidade de amostragem de lesões nos menores ductos em uma biópsia de agulha aleatória é muito pequena, o diagnóstico depende de exames radiológicos dos grandes ductos extra- e intra-hepáticos. Conforme a doença progride, o fígado torna-se acentuadamente colestático, culminando em cirrose biliar muito semelhante à observada na obstrução crônica e na cirrose biliar primária. Uma neoplasia intraepitelial biliar pode se desenvolver e o colangiocarcinoma geralmente aparece com um resultado fatal.

FIGURA 18-39 Colangite esclerosante primária. Um ducto biliar em degeneração aprisionado em uma densa cicatriz concêntrica em "casca de cebola".

Aspectos Clínicos

Os pacientes assintomáticos podem ser descobertos apenas por causa da elevação persistente da fosfatase alcalina sérica, principalmente em pacientes com colite ulcerativa que estão sendo acompanhados rotineiramente. Alternativamente, fadiga progressiva, prurido e icterícia podem desenvolver-se. Surtos agudos de colangite ascendente também podem sinalizar o desenvolvimento da CEP. A doença segue um curso prolongado de 5 a 17 anos, e os pacientes gravemente afetados apresentam os sintomas usuais de doença hepática colestática crônica, incluindo esteatorreia. Cerca de 25% dos pacientes desenvolvem colelitíase nos ductos dilatados. O risco anual de desenvolver colangiocarcinoma é de 0,6% a 1,5%, com um risco de morte de 20%.

A pancreatite crônica e a colecistite crônica resultantes do envolvimento dos ductos pancreáticos e da vesícula biliar também são observadas. Um tipo distinto de colangite esclerosante, com níveis elevados de IgG4 em associação à pancreatite autoimune, foi reconhecido recentemente. Não há tratamento médico específico para a CEP. A colestiramina é usada para o prurido, e a dilatação endoscópica com esfincterotomia ou sondagem é usada para aliviar os sintomas. O ácido ursodesoxicólico ainda não se mostrou eficaz. O transplante de fígado constitui o tratamento definitivo para pessoas com doença hepática em estágio terminal.

Conceitos-chave

Doenças Colestáticas

- A **colestase** ocorre quando o fluxo biliar está prejudicado, resultando no acúmulo de pigmento biliar no parênquima hepático. As causas incluem a obstrução mecânica ou inflamatória ou destruição dos ductos biliares ou defeitos metabólicos na secreção biliar pelos hepatócitos.
  - A **obstrução do grande ducto biliar** está mais comumente associada a cálculos biliares e neoplasias envolvendo a cabeça do pâncreas. A obstrução crônica pode levar à cirrose. A colangite ascendente pode se desenvolver.
  - A **colestase na sepse** pode surgir através de efeitos diretos da infecção bacteriana intra-hepática, isquemia relacionada à hipotensão causada por sepse, ou em resposta aos produtos microbianos circulantes.
  - A **hepatolitíase primária** é um distúrbio de formação de cálculos biliares *intra-hepáticos*, mais comum na Ásia Oriental, e que resulta em repetidos surtos de colangite ascendente e na destruição inflamatória do parênquima. Ela predispõe ao colangiocarcinoma.
  - A **colestase neonatal** não é uma entidade específica; ela é variadamente associada com colangiopatias como *atresia biliar*, primariamente, e diversas doenças hereditárias ou adquiridas que causam hiperbilirrubinemia conjugada no recém-nascido, coletivamente chamadas de *hepatites neonatais*.
  - A **cirrose biliar primária** é uma doença autoimune com destruição progressiva, inflamatória e muitas vezes granulomatosa de ductos biliares intra-hepáticos de pequeno a médio tamanho.
  - A **cirrose biliar primária** ocorre mais frequentemente em mulheres de meia-idade e está associada com autoanticorpos (particularmente AMA) e com outras doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren e a tireoidite de Hashimoto.
- A **colangite esclerosante primária** é uma doença autoimune com destruição inflamatória e esclerosante progressiva dos ductos biliares de todos os tamanhos, intra- e extra-hepáticos; o diagnóstico não é feito através de biópsia, e sim por imagem radiológica da árvore biliar. Ela ocorre com mais frequência em homens mais jovens e possui fortes associações com doenças inflamatórias intestinais, particularmente a colite ulcerativa.

Anomalias Estruturais da Árvore Biliar

Cistos do Colédoco

Os cistos de colédoco são dilatações congênitas do ducto biliar comum. Eles apresentam-se mais frequentemente em crianças antes dos 10 anos de idade, como icterícia e/ou dor abdominal recorrente, sintomas que são típicos de cólica biliar. Cerca de 20% dos casos tornam-se sintomáticos apenas na vida adulta. Em alguns casos, os cistos de colédocos ocorrem em conjunto com a dilatação cística da árvore biliar intra-hepática (doença de Caroli, discutida mais adiante). A proporção de mulheres para homens corresponde a 3:1 a 4:1. Esses cistos raros podem assumir a forma de uma dilatação segmentar ou cilíndrica do ducto biliar comum, divertículos dos ductos extra-hepáticos ou coledococeles, que são lesões císticas com protrusão para a luz duodenal. Os cistos do colédoco predispõem a formação de cálculos, estenose e contratura, pancreatite e complicações biliares obstrutivas intra-hepáticas. Em pacientes mais velhos, o risco de carcinoma do ducto biliar é elevado.

Doença Fibropolicística

Doenças fibropolicísticas do fígado são um grupo heterogêneo de lesões nas quais as anormalidades primárias são malformações congênitas da árvore biliar. As lesões podem ser encontradas incidentalmente durante estudos radiográficos, cirurgia ou na autópsia. As formas mais graves de doenças fibropolicísticas podem manifestar-se como hepatoesplenomegalia ou hipertensão portal na ausência de disfunção hepática, começando no fim da infância ou na adolescência. Três padrões de achados patológicos podem ser observados, e às vezes eles se sobrepõem:

- *Complexos de von Meyenburg* são pequenos hamartomas dos ductos biliares (Fig. 18-40). Complexos de von Meyenburg ocasionais são comuns em indivíduos normais. Quando eles estão difusos, sinalizam a doença fibropolicística subjacente e mais importante do ponto de vista clínico.

FIGURA 18-40 Complexo de von Meyenburg. Esse hamartoma do ducto biliar está sempre associado a tratos portais. Observe os ductos biliares dilatados e com forma irregular.

- *Um ou múltiplos cistos biliares intra ou extra-hepáticos*. Quando se apresentam isolados, podem ser sintomáticos, devido à colangite ascendente, e são chamados de *doença de Caroli*. Quando cistos biliares ocorrem juntamente com fibrose hepática congênita, o termo *síndrome de Caroli* é utilizado (Fig. 18-41). Os ductos podem ser cisticamente dilatados, mas os verdadeiros cistos também estão presentes. Esses podem ser cistos intra-hepáticos ou cistos do colédoco, conforme descrito.

FIGURA 18-41 Fibrose hepática congênita com múltiplos cistos biliares.

- Na *fibrose hepática congênita*, os tratos portais estão aumentados por faixas amplas e irregulares de fibrose, formando septos que dividem o fígado em ilhas irregulares. Números variáveis de ductos biliares, de formato anormal, estão incluídos no tecido fibroso, embora eles permaneçam em continuidade com a árvore biliar (Fig. 18-42). Pacientes com fibrose hepática congênita não são verdadeiramente cirróticos, apesar da cicatriz serpiginosa separando o parênquima hepático, mas eles podem enfrentar complicações de hipertensão portal, principalmente a hemorragia das varizes.

FIGURA 18-42 Fibrose hepática congênita. Amplas faixas de estroma são vistas correndo por esse fígado, que é envolvido por uma variante da doença fibropolicística. Observe os remanescentes dilatados de placas ductais ao longo das margens do estroma. O parênquima interveniente é relativamente normal. (Método tricrômico de Masson.)

Todas essas lesões estão relacionadas ao desenvolvimento anormal da árvore biliar, representando *malformações da placa ductal* associadas à persistência das placas ductais periportais do desenvolvimento fetal. O calibre dos tratos portais envolvidos determina os diferentes tamanhos, morfologias e distribuições das lesões. Doenças hepáticas fibropolicísticas muitas vezes ocorrem com doenças renais policísticas autossômicas recessivas. O gene envolvido codifica uma proteína chamada policistina, a qual é expressa no rim fetal, bem como no fígado (Cap. 20). Pessoas com doenças hepáticas fibropolicísticas possuem um risco maior de colangiocarcinoma.

Distúrbios Circulatórios

Considerando o enorme fluxo de sangue pelo fígado, não é surpreendente que as perturbações circulatórias tenham um impacto considerável sobre o fígado. Na maioria dos casos, contudo, anormalidades significativas da função hepática não se desenvolvem, porém a morfologia hepática pode ser notavelmente afetada. Esses distúrbios podem ser agrupados conforme a alteração ocorra no fluxo sanguíneo para, pelo ou do fígado (Fig. 18-43).

FORMAS → MANIFESTAÇÕES

FORMAS	MANIFESTAÇÕES
INFLUXO DE SANGUE DEFICIENTE Obstrução da veia porta Trombose intra- ou extra-hepática	Varizes esofágicas Esplenomegalia Congestão intestinal
FLUXO DE SANGUE INTRA-HEPÁTICO DEFICIENTE Cirrose Oclusão sinusoidal	Ascite (cirrose) Varizes esofágicas (cirrose) Hepatomegalia Aminotransferases elevadas
OBSTRUÇÃO DO FLUXO DA VEIA HEPÁTICA Trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari) Síndrome obstrutiva sinusoidal	Ascite Hepatomegalia Dor abdominal Aminotransferases elevadas Icterícia

FIGURA 18-43 Formas e manifestações clínicas de distúrbios circulatórios hepáticos.

Distúrbios do Fluxo Sanguíneo para o Fígado

Comprometimento da Artéria Hepática

Infartos hepáticos são raros, graças ao suprimento sanguíneo duplo para o fígado. Entretanto, trombose ou compressão de um ramo intra-hepático da artéria hepática por embolia (Fig. 18-44), neoplasia, poliarterite nodosa (Cap. 11) ou sepse pode resultar em um infarto localizado, que pode ser anêmico e claro ou hemorrágico, como resultado da sufusão do sangue portal. A interrupção da artéria hepática principal nem sempre produz necrose isquêmica do órgão, particularmente se o fígado for normal sob outros aspectos. O fluxo arterial retrógrado pelos vasos acessórios, associado ao suprimento venoso portal, geralmente é suficiente para manter o parênquima hepático. Uma exceção é a trombose da artéria hepática em fígado transplantado, que geralmente provoca infarto dos principais ductos da árvore biliar, já que seu suprimento sanguíneo é totalmente arterial.

FIGURA 18-44 Infarto do fígado. Um trombo mostra-se alojado num ramo periférico da artéria hepática (*seta*) e comprime a veia porta adjacente; o tecido hepático distal está pálido, com uma extremidade hemorrágica.

Obstrução e Trombose da Veia Porta

O bloqueio da veia porta extra-hepática pode ser insidioso e bem tolerado ou pode ser um evento catastrófico e potencialmente letal; a maioria dos casos está entre essas duas situações. A doença oclusiva da veia porta, ou de suas raízes principais, tipicamente produz dor abdominal e, na maioria dos casos, outras manifestações de hipertensão portal, principalmente varizes esofágicas propensas à ruptura. A ascite não é comum (porque o bloqueio é pré-sinusoidal), mas, quando presente, geralmente é maciça e intratável.

Obstrução da veia porta extra-hepática pode ser idiopática (em aproximadamente um terço dos casos), ou pode surgir a partir das seguintes condições:

- Oclusão subclínica da veia porta, decorrente de sepse umbilical neonatal ou cateterização da veia umbilical, que se apresenta como sangramento de varizes e ascite anos mais tarde.
- Sepse intra-abdominal, causada por diverticulite aguda ou apendicite, levando a pieloflebite na circulação esplâncnica.
- Distúrbios hereditários ou adquiridos de hipercoagulação, incluindo os decorrentes de doenças mielodisplásicas como a policitemia vera (Cap. 13).
- Trauma, cirúrgico ou de outra forma.
- Pancreatite e câncer pancreático que iniciam uma trombose da veia esplênica, que se propaga para a veia porta.
- Invasão da veia porta por carcinoma hepatocelular.
- Cirrose, que está associada à trombose da veia porta em 25% dos pacientes. Muitos desses pacientes têm um genótipo trombofílico subjacente.

Os ramos intra-hepáticos da veia porta podem ser obstruídas por trombose aguda. A trombose não causa infarto isquêmico, mas, em vez disso, resulta em uma área nitidamente demarcada de coloração vermelho-azulada, chamada de *infarto de Zahn*. Não há necrose, apenas atrofia hepatocelular severa e estase acentuada em sinusoides distendidos.

Doenças do pequeno ramo da veia porta incluem uma variedade de condições patogenicamente distintas que são caracterizadas por hipertensão portal não cirrótica, com fibrose portal e obliteração dos pequenos ramos da veia porta. *A causa mais comum de obstrução do pequeno ramo da veia porta é a esquistossomose*; os ovos dos parasitas

alojam-se nos menores ramos da veia porta, obstruindo-os. As outras doenças desse grupo são agora coletivamente conhecidas como *venopatia portal obliterativa*, embora as diferenças regionais e clínicas sugiram várias doenças relacionadas, mas independentes. Na Índia, a fibrose portal não cirrótica tem sido relatada como responsável por 23% dos casos de hipertensão portal, mas a incidência parece estar em declínio. Os pacientes geralmente apresentam hemorragia digestiva alta. No leste da Ásia, especialmente no Japão, há um predomínio no sexo feminino e os pacientes apresentam esplenomegalia, muitas vezes em associação com doenças reumatológicas. A doença é vista em HIV não tratado e naqueles sendo tratados com terapia antirretroviral, nos quais pode representar uma complicação do tratamento. O transplante de fígado pode ser necessário para evitar sequelas fatais da hipertensão portal, em todas essas formas.

Obstrução do Fluxo Sanguíneo Intra-hepático

A causa mais comum de obstrução do fluxo sanguíneo intra-hepático é a cirrose, descrita anteriormente. Além disso, a oclusão sinusoidal física ocorre em um pequeno grupo de doenças: *doença falciforme* (Fig. 18-45), *coagulação intravascular disseminada, eclâmpsia* (ver adiante), e *tumor metastático* intrassinusoidal difuso. Em todos esses casos, a obstrução do fluxo sanguíneo pode levar à necrose maciça de hepatócitos e insuficiência hepática aguda.

FIGURA 18-45 Crise falciforme no fígado. A fotomicrografia mostra vários sinusoides contendo hemácias "falcimormes" (*seta*).

A *peliose hepática* é uma forma peculiar de dilatação sinusoidal que ocorre em qualquer condição na qual o efluxo de sangue hepático é impedido. O fígado contém espaços císticos preenchidos por sangue, revestidos ou não por células endoteliais sinusoidais. A patogenia da peliose hepática é desconhecida. Espécies de *Bartonella* foram observadas nas células endoteliais sinusoidais na peliose associada à AIDS, mas a peliose também é vista em caso de câncer, tuberculose e imunodeficiência pós-transplante. A administração de hormônios sexuais (p. ex., esteroides anabolizantes, anticoncepcionais orais, danazol), por vezes também causa a peliose. Apesar de os sinais clínicos geralmente estarem ausentes, hemorragias intra-abdominais potencialmente fatais ou insuficiência hepática podem ocorrer. As lesões em geral desaparecem após a correção das causas subjacentes.

Obstrução do Fluxo Venoso Hepático

Trombose da Veia Hepática

A obstrução de duas ou mais veias hepáticas maiores produz aumento do fígado, dor e ascite, uma condição conhecida como síndrome de Budd-Chiari. A obstrução de uma única veia hepática principal por trombose é clinicamente silenciosa. A lesão hepática é a consequência do aumento da pressão intra-hepática. Trombose da veia hepática está associada com doenças mieloproliferativas como a policitemia vera (Cap. 13), doenças hereditárias da coagulação (Cap. 4), síndrome do anticorpo antifosfolipídio, hemoglobinúria paroxística noturna (Cap. 14), e as neoplasias malignas intra-abdominais, carcinoma hepatocelular em particular. Na gravidez ou com o uso de anticoncepcional oral, ela ocorre por meio da interação com um transtorno trombogênico subjacente.

Morfologia

No síndrome de Budd-Chiari, o fígado é aumentado e vermelho-púrpura, e a cápsula é tensa (Fig. 18-46). Pode haver áreas diferenciais de colapso hemorrágico alternando com áreas de parênquima conservado ou em regeneração, os padrões são dependentes de quais veias hepáticas pequenas e grandes são obstruídas. Microscopicamente, o parênquima hepático afetado revela congestão e necrose centrolobular severas. Uma fibrose centrolobular se desenvolve nos casos em que a trombose evolui mais lentamente. As veias principais podem conter trombos recentes totalmente oclusivos, oclusão subtotal ou, em casos crônicos, trombos organizados aderidos.

FIGURA 18-46 Síndrome de Budd-Chiari. Trombose das grandes veias hepáticas causou necrose hemorrágica hepática.

A mortalidade da trombose aguda da veia hepática, não tratada, é elevada. A rápida criação cirúrgica de uma derivação venosa portossistêmica permite o fluxo reverso pela veia porta e melhora o prognóstico. A forma crônica é muito menos letal, e mais de dois terços dos pacientes continuam vivos após 5 anos.

Síndrome da Obstrução Sinusoidal

Originalmente descrita em jamaicanos que bebiam chá de arbustos com alcaloide de pirrolizidina e chamada de *doença veno-oclusiva*, agora a doença é chamada de *síndrome da obstrução sinusoidal*. Agora ela ocorre principalmente em duas configurações: (1) após um transplante alogeneico de células-tronco hematopoiéticas,

geralmente dentro das primeiras 3 semanas; (2) em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. As taxas de mortalidade podem ser superiores a 30%.

Patogenia

A síndrome da obstrução sinusoidal surge a partir de uma lesão tóxica ao endotélio sinusoidal. O endotélio, quando lesado e necrosado, obstrui o fluxo sanguíneo sinusoidal. As hemácias penetram no espaço de Disse, seguidos pela necrose de hepatócitos perivenulares e o acúmulo de resíduos celulares na veia hepática terminal.

Morfologia

A síndrome da obstrução sinusoidal é caracterizada pela obliteração das vênulas hepáticas terminais através do edema subendotelial e deposição de colágeno. Na doença aguda, há congestão centrolobular, necrose hepatocelular e acúmulo de macrófagos carregados de hemossiderina. Conforme a doença progride, a obliteração da luz da vênula é facilmente identificada com colorações especiais para o tecido conjuntivo (Fig. 18-47). Na síndrome da obstrução sinusoidal crônica ou curada, a obliteração fibrosa da vênula pode ocorrer posteriormente.

FIGURA 18-47 Síndrome da obstrução sinusoidal. A coloração para colágeno revela congestão sinusoidal marcada, atrofia e perda de hepatócitos e trombo organizado na luz da veia (*seta*). (Método tricrômico de Masson.)

Embora a histologia constitua o padrão-ouro para o diagnóstico, em um quadro típico, o diagnóstico é frequentemente realizado com base clínica (hepatomegalia dolorosa, ascite, ganho de peso e icterícia), devido ao alto risco associado à biópsia hepática. Os resultados iniciais sugerem que o tratamento com anticoagulantes e

ursodesoxicolato pode diminuir a incidência e gravidade da síndrome da obstrução sinusoidal em pacientes que realizaram o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Congestão Passiva* e Necrose Centrolobular

Essas manifestações hepáticas de comprometimento circulatório sistêmico — congestão passiva e necrose centrolobular — são consideradas juntas porque representam uma sequência morfológica. As duas alterações são observadas comumente em autópsias porque existe um elemento de insuficiência circulatória pré-terminal em virtualmente todas as mortes não traumáticas. Componentes de insuficiência cardíaca tanto no lado esquerdo quanto no direito podem contribuir para a lesão variavelmente, em diferentes contextos clínicos e com diferentes formas de uma possível doença cardíaca subjacente.

Morfologia

A descompensação cardíaca direita leva à congestão passiva do fígado. O fígado é discretamente aumentado, tenso e cianótico, com bordas arredondadas. Microscopicamente, ocorre **congestão dos sinusoides centrolobulares**. Com o tempo, os hepatócitos centrolobulares tornam-se atróficos, resultando em placas hepatocelulares acentuadamente delgadas. A insuficiência cardíaca esquerda ou o choque podem provocar hipoperfusão e hipoxia do fígado, causando necrose isquêmica de coagulação dos hepatócitos na região central do lóbulo (necrose centrolobular). Na maioria dos casos, a única evidência clínica de necrose, ou suas variantes, é uma elevação transitória das aminotransferases séricas, porém a lesão parenquimatosa pode ser suficiente para induzir icterícia leve a moderada.

A combinação de hipoperfusão e congestão retrógrada age sinergicamente para causar necrose hemorrágica centrolobular. O fígado assume aspecto mosqueado multicolorido, refletindo a hemorragia e necrose nas regiões centrolobulares (Fig. 18-48*A*). Esse aspecto é conhecido como **fígado em noz moscada** devido à semelhança da sua superfície de corte com a de noz moscada.

FIGURA 18-48 Congestão passiva aguda ("fígado em noz-moscada"). **A**, A superfície de corte do fígado tem uma aparência vermelha variegada, representando congestão e hemorragia nas regiões centrolobulares do parênquima. **B**, Ao exame microscópico, a região centrolobular é repleta de hemácias, e hepatócitos atrofiados não são facilmente vistos. Tratos portais e parênquima periportal estão intactos.

À microscopia, existe uma demarcação nítida entre hepatócitos periportais viáveis e necróticos ou hepatócitos pericentrais ou atróficos, com sufusão de sangue na região centrolobular (Fig. 18-48*B*). Raramente, com insuficiência cardíaca congestiva grave crônica sustentada, a **esclerose cardíaca** desenvolve-se com fibrose centrolobular, às vezes com septos fibrosos ligando veias centrolobulares entre si (ligação centro-centro).

Conceitos-chave

Distúrbios Circulatórios

- Distúrbios circulatórios do fígado podem ser causados pela interrupção do fluxo sanguíneo para o fígado, alterações no fluxo sanguíneo intra-hepático e obstrução ao fluxo do fígado.
- A obstrução da veia porta por trombose intra- ou extra-hepática pode causar hipertensão portal, varizes esofágicas e ascite.
- A causa mais comum do fluxo sanguíneo intra-hepático prejudicado é a cirrose.
- As obstruções ao fluxo sanguíneo incluem trombose venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari) e síndrome da obstrução sinusoidal, anteriormente conhecida como doença veno-oclusiva.

Complicações Hepáticas do Transplante de Órgãos ou de Medula Óssea Hematopoiética

O uso do transplantes de medula óssea, renais, hepáticos e de outros órgãos gerou um grupo desafiador de complicações hepáticas. Embora as situações clínicas sejam obviamente diferentes para cada população de pacientes, sendo definidas por doenças subjacentes e o órgão transplantado, os temas comuns de lesão hepática tóxica ou imunologicamente mediada, infecção oportunista em hospedeiros imunossuprimidos, doença recorrente e distúrbio linfoproliferativo pós-transplante são compartilhados por todos.

Doença do Enxerto-*versus*-Hospedeiro e Rejeição Hepática do Enxerto

O fígado tem a posição nada invejável de ser atacado por mecanismos de enxerto-*versus*-hospedeiro e hospedeiro-*versus*-enxerto, no contexto de transplante de medula óssea e transplante de fígado, respectivamente. Esses processos são discutidos em detalhes no Capítulo 6. Mais do que outros órgãos sólidos, transplantes de fígado são razoavelmente bem tolerados pelos receptores. Por isso, os aspectos morfológicos hepáticos peculiares a reações imunológicas, após um transplante, merecem um comentário.

Morfologia

A lesão hepática após o transplante de medula óssea hematopoiética é uma consequência da doença do **enxerto-*versus*-hospedeiro aguda ou crônica**. Na doença do enxerto-*versus*-hospedeiro aguda, que ocorre 10 a 50 dias após o transplante de células-tronco hematopoiéticas, os linfócitos do doador atacam as células epiteliais do fígado. Isso resulta em hepatite com necrose de hepatócitos e células epiteliais do ducto biliar, e inflamação do parênquima e dos tratos portais. Na doença hepática crônica do enxerto-*versus*-hospedeiro (geralmente mais de 100 dias após o transplante), ocorrem inflamação do trato portal, destruição seletiva dos ductos biliares e eventual fibrose. Pequenos ramos da veia porta e da veia hepática podem exibir endotelite com linfocíticos subendoteliais separando o endotélio da sua membrana basal. Colestase pode ser observada tanto na doença do enxerto-*versus*-hospedeiro aguda quanto na crônica.

Em **fígados transplantados, a rejeição aguda (celular)** é caracterizada por infiltrado inflamatório misto portal associado com lesão do ducto biliar e endotelite (Fig. 18-49). Com a **rejeição crônica**, uma arteriopatia obliterativa de pequenas e grandes artérias resulta em alterações isquêmicas no parênquima hepático. Isso inclui a destruição dos ductos biliares, tanto por agressão imunológica quanto pela interrupção do fluxo sanguíneo; a **síndrome do desaparecimento do ducto biliar** resultante muitas vezes requer um novo transplante.

FIGURA 18-49 Fígado transplantado com rejeição celular aguda. Note a infiltração celular inflamatória mista, incluindo eosinófilos nos tratos portais, lesão ao ducto biliar e endotelite. As setas mostram linfócitos subendoteliais.

Doença Hepática Associada à Gravidez

Doenças do fígado podem ocorrer em mulheres com doença hepática crônica que engravidam ou podem desenvolver-se durante a gravidez em mulheres que não eram afetadas por doença hepática. Testes anormais do fígado ocorrem em 3% a 5% das gestações. As hepatites virais (HAV, HBV, HCV, ou HBV + HDV) são as causas mais comuns de icterícia na gravidez. Embora essas mulheres necessitem de cuidados clínicos cuidadosos, a gravidez não altera especificamente o curso da doença hepática. A única exceção é a infecção por HEV, que, por motivos desconhecidos, segue um curso mais severo em pacientes grávidas, com taxas de fatalidade aproximando-se dos 20%.

Um grupo muito pequeno de gestantes (0,1%) desenvolve complicações hepáticas diretamente atribuíveis à gravidez. Esses distúrbios incluem a pré-eclâmpsia e eclâmpsia, fígado gorduroso agudo da gravidez e colestase intra-hepática da gravidez. Em casos extremos, a eclâmpsia e o fígado gorduroso da gravidez podem ser fatais.

Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia

A *pré-eclâmpsia* afeta 3% a 5% das gestações e é caracterizada por hipertensão materna, proteinúria, edema periférico e alterações da coagulação (Cap. 22). Quando ocorrem hiper-reflexia e convulsões, a condição é chamada de *eclâmpsia* e pode representar um risco à vida. Alternativamente, uma doença hepática subclínica pode ser a manifestação primária de pré-eclâmpsia, como parte de uma síndrome de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetas baixas, que recebeu o nome de *síndrome HELLP* (do inglês, h*emolysis,* e*levated* l*iver enzymes, and* low p*latelets)*.

Morfologia

Na pré-eclâmpsia, os sinusoides periportais contêm depósitos de fibrina associados à hemorragia no espaço de Disse, levando à necrose de coagulação hepatocelular periportal. O sangue sob pressão pode coalescer e expandir-se para formar um hematoma hepático; a dissecção da cápsula de Glisson por sangue subcapsular pode provocar ruptura hepática catastrófica (Fig. 18-50). Pacientes com envolvimento hepático na pré-eclâmpsia podem apresentar elevação discreta a severa das aminotransferases séricas e elevação leve de bilirrubina sérica. Uma disfunção hepática suficiente para causar coagulopatia indica doença muito avançada e potencialmente letal. Casos leves podem ser tratados de modo conservador. A interrupção da gravidez é necessária em casos graves. Mulheres que sobrevivem a uma pré-eclâmpsia, leve ou severa, recuperam-se sem sequelas.

FIGURA 18-50 Eclâmpsia. Hematoma subcapsular dissecando sob a cápsula de Glisson em um caso fatal. (Cortesia do Dr. Brian Blackbourne, Office of the Medical Examiner, San Diego, Califórnia.)

Fígado Gorduroso Agudo da Gravidez

O fígado gorduroso agudo da gravidez se manifesta como um espectro de distúrbios que variam de disfunção hepática modesta ou subclínica (evidenciada por elevação dos níveis séricos de aminotransferases) a insuficiência hepática, coma e morte. Essa é uma doença rara, que afeta um a cada 13.000 partos. As mulheres afetadas apresentam a condição na última metade da gravidez, geralmente no 3° trimestre. Os sintomas são atribuídos diretamente à insuficiência hepática incipiente, incluindo sangramento, náusea, vômitos, icterícia e coma. Em 20% a 40% dos casos, os sintomas de apresentação podem ser os de uma pré-eclâmpsia coexistente.

Morfologia

O diagnóstico de fígado gorduroso agudo da gravidez depende da identificação na biópsia de característica esteatose microvesicular difusa de hepatócitos. Em casos severos, pode haver desorganização lobular, com perda de hepatócitos, colapso de reticulina e inflamação do trato portal, dificultando a distinção da hepatite viral.

Embora essa condição, mais frequentemente, siga um curso leve, mulheres com fígado gorduroso agudo da gravidez podem progredir dentro de alguns dias para insuficiência hepática e morte. O tratamento primário é o encerramento da gravidez. A patogenia dessa doença é desconhecida, porém uma disfunção mitocondrial foi implicada. Em um subgrupo de pacientes, tanto a mãe quanto o pai são portadores de uma deficiência heterozigota na 3-hidroxiacil coenzima A (CoA) desidrogenase de cadeia longa mitocondrial. Os fetos com deficiência homozigota passam bem durante a gravidez, mas causam disfunção hepática na mãe, porque os metabólitos 3-hidroxilacil de cadeia longa produzidos pelo feto ou pela placenta entram na circulação materna e causam toxicidade hepática. Esse é um raro exemplo em que o feto causa doença metabólica na mãe.

Colestase Intra-hepática da Gravidez

O início de prurido no 3° trimestre, seguido, em alguns casos (10%-25%), pelo escurecimento da urina e, ocasionalmente, por fezes claras e icterícia, anuncia o desenvolvimento dessa síndrome enigmática. A bilirrubina sérica (na maioria conjugada) raramente ultrapassa 5 mg/dL; a fosfatase alcalina pode estar discretamente elevada. O nível de sais biliares é grandemente aumentado. O estado hormonal alterado da gravidez parece agir em combinação com defeitos biliares na secreção de sais biliares ou metabólitos sulfatados de progesterona para produzir colestase. Embora essa seja geralmente uma condição benigna, a incidência de sofrimento fetal, natimortos e prematuridade é discretamente maior. Talvez o mais importante seja o prurido resultante da retenção dos sais da bile, que pode ser extremamente desconfortável para a gestante.

Nódulos e Tumores

As massas hepáticas podem chamar a atenção por vários motivos. Elas podem gerar plenitude e desconforto epigástrico ou ser detectadas por um exame físico de rotina ou estudos radiográficos para outras indicações. Massas hepáticas incluem hiperplasia nodular e verdadeiras neoplasias.

Hiperplasias Nodulares

Nódulos hepatocelulares hiperplásicos solitários ou múltiplos podem se desenvolver no fígado não cirrótico. Duas dessas condições são a *hiperplasia nodular focal* e a *hiperplasia nodular regenerativa*. O fator comum nos dois tipos de nódulos parece ser uma alteração focal ou difusa no suprimento sanguíneo hepático, originada da obliteração de ramos da veia porta e do aumento compensatório do suprimento sanguíneo arterial.

Morfologia

A **hiperplasia nodular focal** surge como um nódulo bem demarcado mas mal encapsulado, alcançando até muitos centímetros de diâmetro (Fig. 18-51*A*). Apresenta-se como uma lesão de massa espontânea em um fígado normal sob outros aspectos, mais frequentemente em adultos jovens ou de meia-idade. A lesão geralmente é mais clara que o fígado ao seu redor, e algumas vezes é amarela, indicando esteatose. Tipicamente, há uma cicatriz estrelada central, cinza-esbranquiçada, deprimida, a partir da qual septos fibrosos são irradiados para a periferia.

FIGURA 18-51 Hiperplasia nodular focal. **A,** Espécime ressecado mostrando contornos lobulados e uma cicatriz estrelada central. **B,** Fotomicrografia em pequeno aumento, mostrando uma ampla cicatriz fibrosa, com elementos arteriais e vias biliares hepáticas, e inflamação crônica presentes no parênquima, com sua arquitetura normal modificada devido à regeneração dos hepatócitos.

A cicatriz central contém grandes vasos, em geral arteriais, que, tipicamente, exibem hiperplasia fibromuscular, com um estreitamento excêntrico ou concêntrico da luz. Os septos irradiantes exibem reações ductulares variáveis ao longo de suas margens. O parênquima entre septos é constituído por hepatócitos normais, separados por espessas placas sinusoidais (Fig. 18-51*B*). A lesão vascular, congênita ou adquirida, é, provavelmente, o problema inicial. Áreas resultantes de colapso do parênquima hipoperfundido tornam-se os septos, enquanto as regiões hiperperfundidas sofrem hiperplasia.

Hiperplasia nodular regenerativa denota um fígado completamente transformado em nódulos — grosseiramente similares aos da cirrose micronodular — mas sem fibrose. Microscopicamente, hepatócitos tumefeitos são circundados por hepatócitos atróficos periféricos. **A hiperplasia nodular regenerativa pode levar ao desenvolvimento de hipertensão portal,** e ocorre em associação com condições que afetam o fluxo sanguíneo intra-hepático, incluindo transplante de órgãos sólidos (particularmente renal), transplante de medula óssea hematopoiética e vasculite. Também ocorre em pessoas infectadas pelo HIV e em associação com doenças reumatológicas, como o LES. A maioria desses pacientes é assintomática e a condição é encontrada na autópsia.

Neoplasias Benignas

Os hemangiomas cavernosos, tumores de vasos sanguíneos idênticos aos que ocorrem em outras partes (Cap. 11), são os tumores benignos do fígado mais comuns. Eles aparecem como nódulos distintos, macios, vermelho-azulados, geralmente com menos de 2 cm de diâmetro, em geral localizados diretamente abaixo da cápsula. Histologicamente, o tumor consiste em canais vasculares em um leito de tecido conjuntivo fibroso (Fig. 18-52). Seu significado clínico principal é o fato de que eles podem ser confundidos radiograficamente, ou no ato operatório, com tumores metastáticos.

FIGURA 18-52 Hemangioma. Canais vasculares, cheios de sangue, separados por um estroma fibroso denso.

Adenomas Hepatocelulares

As neoplasias benignas desenvolvidas a partir de hepatócitos são chamadas de adenomas hepatocelulares (Fig. 18-53). Elas podem ser detectadas incidentalmente com exames de imagem abdominal ou quando causam dor abdominal a partir de seu rápido crescimento, fazendo pressão sobre a cápsula do fígado, ou após uma necrose hemorrágica conforme a lesão ultrapassa seu fornecimento de sangue. A ruptura de adenomas hepatocelulares pode resultar em hemorragia intra-abdominal, que é classificada como uma emergência cirúrgica. Três grandes subtipos foram definidos com base na análise molecular e achados clínicos e patológicos associados, cada um com um risco relativo diferente de transformação maligna. Contraceptivos orais e esteroides anabolizantes estão associados com o desenvolvimento desses adenomas. Na verdade, antes do advento dos contraceptivos orais, adenomas hepatocelulares eram praticamente desconhecidos. O risco de desenvolver esses tumores aumenta de 30 a 40 vezes em usuárias de contraceptivos orais. O maior risco é o uso prolongado de contraceptivos orais, ricos em estrogênio. Se a cirurgia não é possível ou não é recomendada, a interrupção da exposição aos hormônios sexuais frequentemente resulta na regressão completa.

FIGURA 18-53 Adenoma de células hepáticas. **A**, Espécime ressecado apresentando-se como uma massa pendular no fígado. **B**, Visão microscópica mostrando os cordões de hepatócitos, com um suprimento arterial vascular (*seta*) e sem tratos portais.

Patogenia

Três grandes subtipos foram definidos com base na análise molecular e achados clínicos e patológicos associados, cada um com um risco relativo diferente de transformação maligna.

Adenomas Hepatocelulares Inativados por HNF1-α. Noventa por cento desses tumores têm mutações inativadoras somáticas de HNF1-α, enquanto 10% têm mutações germinativas. O HNF1-α codifica um fator de transcrição. Mutações germinativas heterozigotas são responsáveis pelo MODY-3 autossômico dominante (diabetes tipo 3, ou do jovem, iniciando no adulto). Os pacientes com MODY-3, que desenvolvem adenomas hepatocelulares, adquiriram uma segunda mutação somática. Essas lesões são mais comumente encontradas em mulheres. Pílulas contraceptivas orais estão implicadas em algumas delas.

Adenomas Hepatocelulares com β-catenina Ativada. Mutações ativadas de β-catenina estão associadas a neoplasias e malignidade em vários órgãos. No fígado, podem dar origem a adenomas hepatocelulares que possuem risco muito elevado de transformação maligna e que devem ser ressecados mesmo quando assintomáticos. Eles estão associados com o uso de contraceptivo oral e esteroides anabolizantes. São encontrados em homens e mulheres.

Adenomas Hepatocelulares Inflamatórios. Essas lesões são encontradas em homens e mulheres e estão associadas à doença hepática gordurosa não alcoólica; dessa forma, a incidência dessas lesões parece estar aumentando. Elas possuem um risco pequeno, mas definido, de transformação maligna e devem ser ressecadas, mesmo quando assintomáticas. São caracterizadas por mutações ativadoras no gp130, um correceptor para IL-6, que resultam na sinalização constitutiva de JAK-STAT e na superexpressão de reagentes de fase aguda, os quais você irá se lembrar de que são normalmente exacerbados em estados inflamatórios sistêmicos. Como será discutido mais adiante, a sinalização de JAK-STAT mediado por IL-6 também tem sido associada à patogenia do carcinoma hepatocelular, e, sem dúvida, explica o fundo inflamatório que caracteriza esse subtipo de adenoma hepatocelular. Dez por cento dos adenomas hepatocelulares inflamatórios também têm mutações ativadas de β-catenina concomitantes e esses tumores possuem um maior risco de transformação maligna.

Morfologia

Os tumores resultantes de **mutações de HNF1-α** são frequentemente gordurosos e não possuem atipia celular ou arquitetural. Eles quase não possuem risco de transformação maligna. A proteína de ligação do ácido graxo do fígado (PLAGF), uma proteína regulada por HNF1-α, é expressa constitutivamente em todos os hepatócitos normais, mas está ausente nestes tumores devido à mutação de inativação de HNF1-α. Dessa forma, a imunomarcação para PLAGF, demonstrando a sua ausência no tumor, é um diagnóstico da mutação (Fig. 18-54*A*).

A

B

C

FIGURA 18-54 Subtipos moleculares de adenoma hepatocelular. **A**, Adenoma hepatocelular inativado por HNF1α. Proteína de ligação de ácidos graxos hepáticos (LFABP, expressão que depende do HNF1α) ausente no tumor por imunocoloração e presente nos hepatócitos normais próximos (parte inferior esquerda). **B,** Adenoma hepatocelular com mutação na β-catenina. Observe a imunomarcação nuclear para a proteína mutante em alguns hepatócitos tumorais (em comparação com outros hepatócitos tumorais que mantêm a coloração normal das membranas). **C,** Adenoma hepatocelular inflamatório. Há sobrerregulação marcada de proteína C-reativa nos hepatócitos neoplásicos, em comparação com a expressão altamente variável e geralmente em baixo nível no parênquima hepático adjacente. (Imunomarcação com DAB [em marrom] e hematoxilina contrastante.) (**A**, Cortesia da Dra. Valerie Paradis, Beaujon Hospital, Paris, França.)

Os adenomas hepatocelulares com **mutação de β-catenina** têm, muitas vezes, um elevado grau de displasia citológica ou arquitetural, ou mesmo áreas evidentes de carcinoma hepatocelular. A imunomarcação para β-catenina geralmente mostra a translocação nuclear, indicativa de seu estado ativado (Fig. 18-54*B*). Essa alteração é diagnóstica. A glutamina sintetase, um alvo de β-catenina, (normalmente apenas positiva em hepatócitos perivenulares) também é difusamente positiva nesses tumores, uma alteração que pode ser vista mesmo quando a mutação em ativação de β-catenina não resulta em coloração nuclear. Em tais tumores, a análise molecular é necessária para a confirmação definitiva.

Adenomas hepatocelulares inflamatórios. Ao contrário dos outros adenomas hepatocelulares, os quais são compostos apenas de hepatócitos e vasos, com pequena quantidade de estroma, essas lesões caracteristicamente possuem, em adição, áreas de estroma fibrótico, inflamação mononuclear, reações ductulares, sinusoides dilatados e vasos telangiectásicos. A maioria desses tumores superexpressa reagentes de fase aguda, tais como a proteína C-reativa e o amiloide A sérico (Fig. 18-54*C*). Essas moléculas podem também ser elevadas no soro. Dez por cento desses AHCs que também possuem mutações ativadas de β-catenina, como poderia ser pressuposto, também mostram um aumento dos níveis nucleares de β-catenina através da imuno-histoquímica.

Tumores Malignos

Os tumores malignos que ocorrem no fígado podem ser primários ou metastáticos. A maior parte da discussão

nesta seção aborda os tumores hepáticos primários. A maioria dos cânceres primários do fígado é originada nos hepatócitos e recebe o nome de *carcinoma hepatocelular* (CHC). Muito menos comuns são os carcinomas originados no ducto biliar, os *colangiocarcinomas*.

Antes de embarcar em uma discussão sobre as principais formas de malignidade que afetam o fígado, uma forma rara de câncer hepático primário, o hepatoblastoma, merece uma breve menção.

Hepatoblastoma

O hepatoblastoma é o tumor hepático mais comum no início da infância. Ele raramente ocorre acima dos 3 anos de idade. A sua incidência, que está aumentando, é de um a dois em 1 milhão de nascimentos. Duas variantes anatômicas primárias são reconhecidas:

- O *tipo epitelial*, composto por pequenas células fetais poligonais ou células embrionárias menores formando ácinos, túbulos ou estruturas papilares que lembram vagamente o desenvolvimento hepático (Fig. 18-55).

FIGURA 18-55 Hepatoblastoma. A fotomicrografia mostra a proliferação de hepatoblastos, que consistem principalmente em células redondas tipo "epitelial".

- O *tipo epitelial e mesenquimal misto,* que contém focos de diferenciação mesenquimal, que podem consistir em mesênquima primitivo, osteoide, cartilagem ou músculo estriado.

Uma característica dos hepatoblastomas é a ativação frequente da via de sinalização WNT. Isso ocorre por uma variedade de mecanismos que envolvem mutações em moléculas a jusante de sinalização WNT, incluindo mutações no gene APC. Os pacientes com polipose adenomatosa familiar frequentemente desenvolvem hepatoblastomas. Casos esporádicos têm a ativação da sinalização de β-catenina através de outros mecanismos. As anomalias cromossômicas são comuns em hepatoblastomas, e FOXG1, um regulador da via de TGF-β, é altamente expresso em alguns tumores. O hepatoblastoma também pode estar associado à síndrome de Beckwith-Wiedemann. O tratamento é a ressecção cirúrgica e quimioterapia. Se não for tratado, o tumor é geralmente fatal dentro de alguns anos, mas a terapia elevou a sobrevida em 5 anos para 80%.

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Em todo o mundo, o CHC (também conhecido erroneamente como *hepatoma*) é responsável por 5,4% de todos os cânceres, mas a sua incidência varia amplamente em diferentes partes do mundo. *Mais de 85% dos casos ocorrem*

em países com altas taxas de infecção crônica pelo HBV. As maiores incidências de CHC são encontradas em países da Ásia (sudeste da China, Coreia, Taiwan) e países da África subsaariana. Nessas localidades, o HBV é transmitido verticalmente e, como discutido, o estado de portador começa na infância. O pico de incidência do CHC nessas áreas está entre 20 e 40 anos de idade, e em quase 50% dos casos o tumor apresenta-se na ausência de cirrose. Conforme discutido adiante, muitas dessas populações estão expostas à aflatoxina, que também é um carcinógeno (Cap. 7). O risco de CHC está diminuindo na China, Cingapura e Hong Kong, muito provavelmente devido à instituição da vacina contra a hepatite B.

Em países ocidentais, a incidência de CHC está aumentando rapidamente, em grande parte devido à epidemia de hepatite C. Ela triplicou nos Estados Unidos nas últimas décadas, mas ainda é de oito a 30 vezes menor do que a incidência em alguns países asiáticos. Em populações ocidentais, o CHC raramente se manifesta antes da idade de 60 anos, e, em quase 90% dos casos, o tumor maligno surge depois que a cirrose se estabelece. Existe uma preponderância do sexo masculino pronunciada em todo o mundo, com 3:1 em áreas de baixa incidência e 8:1 em áreas de alta incidência. O motivo para o desequilíbrio de gêneros não é conhecido. Em todo o mundo, o câncer das células do fígado é a quinta principal causa de morte em homens.

Patogenia

Doenças hepáticas crônicas são o cenário mais comum para o aparecimento do CHC. Embora geralmente identificado em um fundo de cirrose, esta por si só não é uma lesão pré-maligna. Com efeito, a cirrose não é necessária para que ocorra a hepatocarcinogênese (Fig. 18-56). Em vez disso, a progressão para a cirrose e hepatocarcinogênese ocorrerá *paralelamente* ao longo de anos a décadas.

FIGURA 18-56 Carcinoma hepatocelular. **A**, Fígado retirado durante a autópsia, mostrando neoplasia unifocal substituindo a maior parte do lobo hepático direito. **B**, Hepatócitos malignos crescendo em versões distorcidas de arquitetura normal, incluindo grandes espaços pseudoacinares (canalículos biliares dilatados e malformados) e trabéculas de hepatócitos espessadas.

Os fatores subjacentes mais importantes na hepatocarcinogênese são as infecções virais (HBV, HCV) e lesões tóxicas (aflatoxina, álcool). Dessa forma, quando o HBV e o HCV são endêmicos, há uma incidência muito elevada de CHC. A coinfecção aumenta ainda mais o risco. Na África e na Ásia, a aflatoxina, produzida por espécies de *Aspergillus*, é uma micotoxina que contamina culturas de alimentos básicos. Os metabolitos da aflatoxina estão presentes na urina de indivíduos afetados, da mesma forma que os complexos de aflatoxina-albumina no soro. Isso ajuda a identificar as populações em risco e confirmar a importante influência da aflatoxina para a hepatocarcinogênese. A aflatoxina também interage com HBV (talvez também com o HCV)

para aumentar ainda mais o risco. O álcool é outra toxina que provavelmente, por si só, é um fator de risco para o CHC, mas também interage com o HBV e HCV, e possivelmente com o consumo de cigarros.

Doenças metabólicas como a hemocromatose hereditária e a deficiência de α_1AT aumentam acentuadamente o risco de CHC. A doença de Wilson provavelmente faz isso com muito menos frequência. De grande importância é a síndrome metabólica associada com obesidade, diabetes melito e doença hepática gordurosa não alcoólica, todas as quais aumentam o risco de CHC.

Nenhuma sequência, única e universal, de alterações moleculares ou genéticas resulta na emergência de CHC. *A ativação de β-catenina e a não ativação do p53 são os dois eventos mutacionais iniciais mais comuns*. Mutações de ativação de β-catenina são identificadas em até 40% das pessoas com CHC. Esses tumores possuem uma probabilidade maior de não estarem relacionados com o HBV e de demonstrarem instabilidade genética. A não ativação do p53 está presente em até 60% dos casos de CHC. Esses tumores estão fortemente associados com a aflatoxina. No entanto, nenhuma dessas alterações é encontrada nas lesões pré-malignas.

Evidências recentes forneceram alguns novos conhecimentos sobre o papel do HBV, HCV, doença hepática alcoólica e de outros estados de inflamação crônica na patogenia do CHC. O pensamento tradicional tem sido o de que os ciclos de morte e regeneração celular, em estados inflamatórios crônicos, aumentam o risco de mutações na regeneração de hepatócitos. Mas os mecanismos moleculares precisos de tais mudanças permaneceram obscuros. Estudos mais recentes implicam um papel para a sinalização através da via IL-6/JAK/STAT na causa do CHC. A IL-6 é uma citocina inflamatória que é produzida em excesso em muitas hepatites crônicas. Com base em algumas experiências preliminares, foi proposto que a IL-6 pode suprimir a diferenciação dos hepatócitos e promover a sua proliferação através da regulação da função do fator de transcrição HNF4-α. De acordo com essa hipótese, a carcinogênese hepática pode ser suprimida pelo desacoplamento de HNF4-α, a partir do controle da IL-6 em animais de laboratório. Mais estudos são necessários para determinar a significância de IL-6/eixo de sinalização de HNF4-α no CHC humano.

Lesões Precursoras do CHC

Várias lesões celulares e nodulares precursoras do CHC foram identificadas (Tabela 18-12). O adenoma hepatocelular já foi discutido, especialmente aqueles com mutações ativadoras do β-catenina. Na doença hepática crônica há displasias celulares, chamadas de *alterações das grandes células* e *alterações das pequenas células* (Fig. 18-57). Elas podem ser encontradas em qualquer estágio da doença hepática crônica, antes ou após o desenvolvimento da cirrose, e servem como marcadores em amostras de biópsia, para indicar quais pacientes precisam de observação em relação a cânceres mais agressivos. *Pensa-se que a alteração das pequenas células é diretamente pré-maligna. A alteração das grandes células é, pelo menos, um marcador do aumento de risco de CHC no fígado como um todo, mas na hepatite B também pode ser diretamente pré-maligna.*

Tabela 18-12

Lesões Precursoras do Carcinoma Hepatocelular e do Colangiocarcinoma

	Carcinoma Hepatocelular					Colangiocarcinoma		
	Adenoma Hepatocelular	Alteração de Pequenas Células	Alteração de Grandes Células	Nódulo Displásico de Baixo Grau	Nódulo Displásico de Alto Grau	BilIN-3	Neoplasia Cística Mucinosa	Neoplasia Biliar Papilar Intraductal
Focalização no fígado	Adenomatose única ou múltipla	Difusa	Difusa	Única ou múltipla	Única ou múltipla	Difusa ou multifocal	Única	Focal ou difusa
Pré-malignas	Sim	Sim	Em alguns HBV *	Incerto*	Sim	Sim	Sim	Sim
Associação com cirrose	Rara	Comum	Comum	Comum	Comum	Ocasionalmente	Não	Não
Doenças comumente associadas	DHGNA, exposições a hormônio sexual Doenças de armazenamento de glicogênio	HBV, HCV, álcool, DHGNA, A1AT, HH, CBP	HBV, HCV, álcool, DHGNA, A1AT, HH CBP	HBV, HCV, álcool, DHGNA, A1AT, HH CBP	HBV, HCV, álcool, DHGNA, A1AT, HH CBP	CEP, Hepatolitíase, Vermes do fígado	Nenhuma	Nenhuma
Ocorrência sem condição predisponente identificada	Ocasional	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Necessidade de exame sistem ático para câncer	± em função da presença de condições predisponentes	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

BilIN-3, neoplasia intraepitelial biliar, de alto grau; DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; VHB, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; A1AT, dificência de α_1-antitripsina; HH, hemocromatose hereditária; CBP, cirrose biliar primária; CEP colangite esclerosante primária.

*Enquanto não há certeza de que sejam pré-malignos, eles são sempre pelo menos uma indicação do aumento de risco para malignidade em todo o fígado.

FIGURA 18-57 **A**, Alteração de grandes células. Grandes hepatócitos com núcleos volumosos, muitas vezes atípicos, estão espalhados entre os hepatócitos de tamanho normal, com núcleos redondos típicos. **B**, Alteração de pequenas células. As células anormais têm uma taxa núcleo/citoplasma aumentada e são separadas por meio de placas espessadas. Hepatócitos de aparência normal estão no canto inferior direito. (Cortesia do Dr. Young Nyun Park, Yonsei Medical College, Seul, Coreia do Sul.)

Nódulos displásicos geralmente são detectados na cirrose, seja radiologicamente ou em amostras ressecadas (incluindo explantes). Esses são nódulos com uma aparência diferente dos nódulos cirróticos ao seu redor (Fig. 18-58). As diferenças estão no tamanho ou suprimento vascular (aumento acentuado do suprimento arterial, uma característica marcante em estudos radiológicos com contraste) ou em outros aspectos da aparência (cor, textura). *Nódulos displásicos de baixo grau* podem ou não sofrer transformação para lesões de alto grau, mas ao menos eles indicam um risco mais elevado para o CHC no fígado como um todo. *Nódulos displásicos de alto grau* são provavelmente a via mais importante para o surgimento de CHC na hepatite viral e doença hepática alcoólica. Subnódulos de CHC são frequentemente encontrados em nódulos displásicos de alto grau em biópsia ou ressecção de espécimes.

FIGURA 18-58 **A**, Cirrose relacionada à hepatite C com um nódulo distintamente grande *(setas)*. O crescimento nódulo-em-nódulo sugere câncer em evolução. **B**, Histologicamente, a região delimitada pelo quadrado em **A** mostra um carcinoma hepatocelular (CHC) bem diferenciado *(à direita)* e um subnódulo de CHC moderadamente diferenciado *(centro à esquerda)*. (Cortesia do Dr. Masamichi Kojiro, Universidade de Kurume, Kurume, Japão.)

Morfologia

Alterações de grandes células exibem hepatócitos dispersos, geralmente próximos de tratos portais ou septos, que são maiores do que os hepatócitos normais e que possuem núcleos grandes e, muitas vezes, múltiplos e moderadamente pleomórficos; no entanto, a relação nuclear-citoplasmática é normal, pois ambos, o núcleo e a

célula, como um todo, tornam-se maiores (Fig. 18-57*A*). Nas **alterações de pequenas células**, os hepatócitos têm alta relação nuclear-citoplasmática e hipercromasia nuclear leve e/ou pleomorfismo (Fig. 18-57*B*). Hepatócitos que exibem alterações de pequenas células muitas vezes formam pequenos nódulos expansivos dentro de um único lóbulo parenquimatoso.

Nódulos displásicos de baixo grau são desprovidos de atipia citológica ou arquitetônica, mas têm-se mostrado clonais e são, provavelmente, neoplásicos, em vez de serem apenas nódulos cirróticos grandes. Tratos portais ainda estão presentes dentro desses nódulos, muitas vezes com distribuição próxima do normal. Dessa forma, o fornecimento de sangue continua a ser uma mistura de sangue venoso e sangue arterial hepático. **Nódulos displásicos de alto grau** possuem características citológicas (p. ex., a alteração de pequenas células) ou arquitetônicas (pseudoglândulas ocasionais, espessamento trabecular) que sugerem CHC, mas que ainda são insuficientes para o diagnóstico. Tal atipia apresenta-se muitas vezes como um subnódulo dentro do nódulo maior. Tratos portais estão em menor quantidade nesses nódulos de alto grau, e as artérias que alimentam a lesão vão gradualmente aumentando para tornarem-se predominantes sobre o fluxo venoso portal. Um CHC ostensivo poderá, dessa forma, surgir dentro dos nódulos displásicos (Fig. 18-58*B*), eventualmente crescendo mais do que eles.

No geral, **o CHC pode aparecer macroscopicamente como (1) massa unifocal (geralmente grande); (2) nódulos multifocais de tamanho variável, amplamente distribuídos; ou (3) um câncer difusamente infiltrativo**, permeando extensamente e, às vezes, envolvendo todo o fígado. Todos os três padrões podem causar aumento do fígado. O tumor difusamente infiltrativo pode se misturar de forma imperceptível em um fundo de cirrose e pode não ser aparente por imagem, apesar de a maior parte do fígado ser substituída. Os CHCs podem ser pálidos, em comparação com o fígado circundante, ou podem ter uma aparência variegada, refletindo distintos estados de diferenciação (branco quando há estroma abundante, amarelo quando a alteração gordurosa for predominante e verde quando hepatócitos malignos, bem diferenciados, produzem abundante bile).

Metástases intra-hepáticas, seja por invasão vascular ou extensão direta, tornam-se mais prováveis quando os tumores atingem o tamanho de 3 cm. Essas metástases geralmente são nódulos de tumor, pequenos e satélites, ao redor de massas primárias maiores. A via vascular também é a rota mais provável para metástase extra-hepática, especialmente pelo sistema venoso hepático. Metástases hematogênicas, principalmente no pulmão, tendem a ocorrer em fases mais avançadas da doença. Ocasionalmente, massas de tumor longas, em forma de serpente, invadem a veia porta (causando hipertensão portal) ou a veia cava inferior. Essa última pode até mesmo estender-se para o lado direito do coração. Metástases linfáticas são rotas menos comuns de disseminação extra-hepática. Se a invasão venosa for identificada em fígados explantados contendo CHC no momento do transplante, é provável que a recorrência do tumor ocorra no fígado transplantado devido à semeadura de células tumorais circulando no receptor do transplante. Essas lesões podem aparecer meses após a operação.

Os CHCs variam de lesões bem diferenciadas a altamente anaplásicas. Os CHCs com melhor diferenciação são compostos de células que se parecem muito com os hepatócitos normais e crescem em estruturas que são distorções da normalidade: estruturas trabeculares alargadas (recapitulando placas de células do fígado) ou estruturas pseudoglandulares que são canalículos biliares ectasiados, malformados (Fig. 18-56).

Uma variante distinta do CHC é o **carcinoma fibrolamelar**, que constitui menos de 5% dos casos de CHC. Oitenta e cinco por cento ocorrem com idade inferior a 35 anos e sem predileção por sexo ou condições de predisposição identificáveis. Geralmente se apresenta como um tumor único, grande, duro, “cirroso”, com faixas fibrosas que o atravessam. Microscopicamente, são compostos de células bem diferenciadas e ricas em mitocôndrias (oncócitos), crescendo em ninhos ou cordões separados por lamelas paralelas de feixes de colágeno densos (de onde vem o seu nome) (Fig. 18-59).

A

B

FIGURA 18-59 Carcinoma fibrolamelar. **A**, Espécime ressecado mostrando um nódulo bem demarcado. **B**, Vista com ninhos e cordões de hepatócitos oncocíticos, de aspecto maligno, separados por densos feixes de colágeno.

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas do CHC raramente são características e, na população ocidental, muitas vezes são mascaradas por aquelas relacionadas com cirrose ou hepatite crônica subjacente. Em áreas de alta incidência como a África tropical, especialmente onde a exposição à aflatoxina é comum, os pacientes geralmente não têm histórico clínico de doença hepática, embora uma cirrose possa ser detectada na autópsia. Nas duas populações, a

maioria dos pacientes apresenta dor abdominal alta pouco definida, mal-estar, fadiga, perda de peso e, às vezes, a percepção de hepatomegalia ou uma massa abdominal ou plenitude abdominal. Icterícia, febre e sangramento gastrointestinal ou de varizes esofágicas são achados inconstantes.

Os estudos laboratoriais podem ser úteis, mas raramente são conclusivos. O aumento do nível de *α-fetoproteína sérica* é encontrado em 50% das pessoas com CHC avançado. No entanto, ele é insensível como um teste de triagem para as lesões pré-malignas ou precoces, já que essas geralmente não produzem níveis particularmente elevados de proteína.

Mais valiosos para a detecção de pequenos tumores são os exames de imagem: ultrassonografia para identificar nódulos distintos de todos os tipos, e tomografia computadorizada e ressonância magnética com estudos vasculares/de contraste. A arterialização crescente no processo de conversão do nódulo displásico de alto grau para o CHC no início e, depois, o desenvolvimento total do CHC formam a base do diagnóstico por imagem. O CHC, mesmo quando pequeno, tem como característica alterações vasculares que exames de imagem podem diagnosticar.

O curso natural do CHC envolve o crescimento progressivo da massa primária até que esta altere a função hepática ou dê metástase nos pulmões ou em outros locais. A morte ocorre geralmente em decorrência de (1) caquexia, (2) sangramento gastrointestinal ou de varizes esofágicas, (3) insuficiência hepática com coma hepático ou, raramente, (4) ruptura do tumor com hemorragia fatal. A sobrevida em 5 anos para tumores grandes é desapontadora e a maioria dos pacientes morre nos 2 primeiros anos.

Com a implementação de procedimentos de triagem e avanços nas técnicas de imagem, a detecção de CHCs com menos de 2 cm de diâmetro aumentou nos países onde essas facilidades estão disponíveis. Esses tumores pequenos podem ser removidos cirurgicamente ou podem sofrer ablação (p. ex., por meio da embolização ou com radiação de micro-ondas ou congelamento), com bons resultados. A ablação por radiofrequência é utilizada para o controle local de grandes tumores, e a quimioembolização também pode ser utilizada.

Colangiocarcinoma (CCA)

O colangiocarcinoma (CCA), o segundo tumor maligno primário mais comum do fígado depois do CHC, é uma neoplasia maligna da árvore biliar, ocorrendo nos ductos biliares dentro e fora do fígado. Ele é responsável por 7,6% das mortes por câncer em todo o mundo e por 3% das mortes por câncer nos Estados Unidos. No entanto, em algumas regiões do sudeste da Ásia, como o nordeste da Tailândia, Laos e Camboja, onde a infestação do fígado por vermes é endêmica, o colangiocarcinoma é mais comum do que o carcinoma hepatocelular.

Todos os fatores de risco para os colangiocarcinomas causam inflamação crônica e colestase, que presumivelmente promovem a ocorrência de mutações somáticas ou de alterações epigenéticas em colangiócitos. Os fatores de risco incluem a infestação por vermes do fígado (particularmente as espécies *Opisthorchis* e *Clonorchis*), e doença inflamatória crônica dos grandes ductos biliares, como a colangite esclerosante primária, hepatolitíase e doença hepática fibropolicística. Deve notar-se que os pacientes com hepatites B e C e doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas, não só têm um risco mais elevado de desenvolvimento do CHC, mas também do colangiocarcinoma. Em todo o mundo, os colangiocarcinomas são, na maioria, esporádicos e não estão associados a qualquer condição preexistente.

O colangiocarcinoma pode ser tanto intra-hepático quanto extra-hepático. As formas extra-hepáticas incluem tumores peri-hilares conhecidos como *tumores de Klatskin*, que estão localizados na junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo. Cinquenta por cento a 60% de todos os colangiocarcinomas são tumores peri-hilares (de Klatskin) e 20% a 30% são tumores distais, originários do ducto biliar comum que se encontra posterior ao duodeno. Os 10% restantes são intra-hepáticos. Independentemente do local, o prognóstico é sombrio, com taxas de sobrevida de aproximadamente 15% em 2 anos, após o diagnóstico, para tumores extra-hepáticos. O tempo médio desde o diagnóstico até a morte por CCAs intra-hepáticos é de 6 meses, mesmo após a cirurgia, pois os CCAs intra-hepáticos geralmente não são detectados até o final de seu curso. Eles chamam a atenção devido à obstrução do fluxo biliar ou como uma massa hepática sintomática. Por outro lado, tumores hilares e distais apresentam sintomas de obstrução biliar, colangite, e dor no quadrante superior direito.

Lesões pré-malignas do colangiocarcinoma também são conhecidas, sendo as mais importantes as neoplasias intraepiteliais biliares (de baixo a alto grau, BilIN-1, -2, ou -3). A BilIN-3, a lesão com o mais alto grau, incorre no maior risco de transformação maligna. Mais raras são as *neoplasias císticas mucinosas* e a

neoplasia biliar papilar intraductal (Tabela 18-12).

Morfologia

Os **colangiocarcinomas extra-hepáticos** geralmente são pequenas lesões no momento do diagnóstico, já que eles rapidamente causam características obstrutivas. A maioria dos tumores aparece na forma de nódulos cinza, firmes, no interior da parede do ducto biliar; alguns podem constituir lesões difusamente infiltrativas; outros são lesões papilares, polipoides. Os colangiocarcinomas intra-hepáticos ocorrem no fígado não cirrótico (Fig. 18-60) e podem seguir ao longo do sistema do trato portal intra-hepático para criar um tumor arborizado dentro de uma porção do fígado. Alternativamente, um nódulo tumoral maciço pode desenvolver-se.

A
0 1 2 3 4 5 cm

B

C

FIGURA 18-60 Colangiocarcinoma. **A,** Colangiocarcinoma multifocal no fígado de um paciente com infestação por verme *Clonorchis sinensis.* **B,** Glândulas malignas invasivas em um estroma reativo e esclerótico. **C,** Invasão perineural por glândulas malignas, formando um padrão circular ao redor do nervo central retido. (**A**, Cortesia do Dr. Wilson M.S. Tsui, Caritas Medical Centre, em Hong Kong.)

Independentemente do local, os colangiocarcinomas são adenocarcinomas típicos. Muitas vezes eles produzem mucina. A maioria é moderadamente diferenciada, com estruturas glandulares/tubulares claramente definidas, revestidas por células epiteliais malignas (Fig. 18-60*B*). Eles normalmente incitam desmoplasia acentuada. Invasão linfática e invasão perineural (Fig. 18-60*C*) são comuns, propiciando metástases intra- e extra-hepáticas extensas.

Outros Tumores Malignos Hepáticos Primários

Outros tumores malignos hepáticos primários são raros, mas devem ser lembrados. Alguns deles mostram uma *combinação do tumor hepatocelular e colangiocarcinoma*, o que sugere uma origem a partir de uma célula-tronco multipotente. *Neoplasias císticas mucinosas* e *neoplasias biliares papilares intraductais* podem ocorrer como lesões *in situ* ou como colangiocarcinoma invasivo.

O *angiossarcoma* do fígado se assemelha aos que ocorrem em outros lugares e possui associações históricas com o cloreto de vinila, o arsênico, ou o Torotraste (Caps. 9 e 11), entretanto, com exposições reduzidas a esses compostos, nas últimas décadas, essa malignidade está se tornando muito rara. O *hemangioendotelioma epitelioide*, outra forma de malignidade endotelial, possui um prognóstico muito mais variável do que o angiossarcoma, que é quase uniformemente fatal. Linfomas hepáticos são principalmente doenças de homens de meia-idade e são vistas, embora raramente, em associação com as hepatites B e C, HIV, e PBC. A maioria é de *linfomas difusos de grandes células B, seguidos de linfomas MALT. O linfoma de células T gama-delta hepatoesplênico*, mais comum em jovens adultos do sexo masculino, possui uma predileção por sinusoides hepáticos e esplênicos, assim como a medula.

Metástases

O envolvimento do fígado por neoplasias metastáticas é muito mais comum que a neoplasia hepática primária. Embora as fontes primárias mais comuns sejam cólon, mama, pulmão e pâncreas, qualquer câncer em qualquer local do corpo pode se disseminar para o fígado. Tipicamente, são encontradas metástases nodulares múltiplas, que, muitas vezes, causam uma hepatomegalia volumosa e substituem grande parte do parênquima hepático normal. O peso do fígado pode exceder vários quilogramas. Metástase também pode aparecer como um nódulo único, e, nesse caso, este pode ser ressecado cirurgicamente. É sempre surpreendente a intensidade do envolvimento metastático que pode estar presente na ausência de evidências clínicas ou laboratoriais de insuficiência funcional hepática. Frequentemente, o único sinal clínico revelador é a hepatomegalia. Contudo, com a destruição maciça da substância hepática ou obstrução direta dos ductos biliares principais, icterícia e elevações das enzimas hepáticas podem surgir.

Conceitos-chave

Tumores Hepáticos

- O fígado é o local mais comum de **neoplasias metastáticas** de tumores primários do cólon, pulmão e mama.
  - **Adenomas hepatocelulares** são tumores benignos de hepatócitos neoplásicos. A maioria pode ser subclassificada com base nas alterações moleculares:
  - **Adenomas de HNF1-α** inativado, com praticamente nenhum risco de transformação maligna, frequentemente associados ao uso de contraceptivos orais ou em indivíduos com MODY-3.
  - **Adenoma com β-catenina** ativada, com mutações no gene β-catenina que resultam em atipia marcada e associada a um risco muito elevado de transformação maligna.
  - **Adenomas inflamatórios**, cuja característica típica é a elevação da proteína C-reativa e amiloide A séricos (muitas vezes derivados da mutação do gp130); 10% deles têm mutações ativadas de β-catenina concomitantes. O risco de transformação maligna é intermediário.
- As principais **neoplasias primárias são CHCs e colangiocarcinomas**; os CHCs são, de longe, os mais comuns.
  - O CHC é um tumor comum em regiões da Ásia e da África, e sua incidência está aumentando nos Estados Unidos.
  - Os principais agentes etiológicos do CHC são as hepatites crônicas B e C, cirrose alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica e hemocromatose. Na população ocidental, cerca de 90% dos CHCs desenvolvem-se em fígados com cirrose; na Ásia, quase 50% dos casos desenvolvem-se em fígados sem cirrose.
  - A inflamação crônica e regeneração celular associadas com hepatite viral ou a ativação da via IL-6/JACK STAT podem ser fatores de predisposição para o desenvolvimento de carcinomas.
  - Os CHCs podem ser uni ou multifocais, tendem a invadir os vasos sanguíneos, e recapitulam a arquitetura hepática normal em diversos graus.

■ O **colangiocarcinoma** é endêmico em áreas onde vermes no fígado, como as espécies *Opisthorchis* e *Clonorchis*, são endêmicos. As doenças inflamatórias crônicas dos ductos biliares também são fatores de risco. Os tumores podem surgir a partir de ductos biliares extra- ou intra-hepáticos. Uniformemente, possuem um mau prognóstico.

Vesícula biliar

Cerca de 1 L de bile é secretado pelo fígado, por dia. Entre as refeições, a bile é armazenada na vesícula biliar, onde é concentrada. A vesícula biliar do adulto tem uma capacidade de aproximadamente 50 mL. O órgão não é essencial para a função biliar, uma vez que humanos não sofrem de indigestão ou má absorção de gorduras após colecistectomia. **Mais de 95% das doenças do trato biliar são atribuídas à colelitíase (cálculos de vesícula)**. Nos Estados Unidos, os cálculos de vesícula afetam 20 milhões de pessoas, e mais de 700.000 colecistectomias são realizadas anualmente, com custo de aproximadamente 6 bilhões de dólares.

Anomalias Congênitas

A vesícula biliar pode estar congenitamente ausente, ou pode haver duplicação da vesícula biliar com ductos císticos compartilhados ou independentes. Um septo longitudinal ou transverso pode criar uma vesícula biliar bilobada. Localizações aberrantes da vesícula biliar ocorrem em 5% a 10% da população, mais comumente com inclusão parcial ou completa na substância hepática. Uma dobra no fundo é a anomalia mais comum, criando uma prega para dentro ou barrete frígio (*phrygian cap*) (Fig. 18-61). A *agenesia* de toda ou de qualquer porção dos ductos biliares hepáticos ou comuns e o estreitamento hipoplásico dos canais biliares (“atresia biliar” verdadeira) também podem ocorrer. Os *cistos do colédoco* descritos anteriormente podem ser achados isolados na vesícula biliar ou estar associados com outros cistos na árvore biliar extra-hepática ou com doenças fibropolicísticas.

FIGURA 18-61 Barrete frígio da vesícula biliar; o fundo é dobrado para dentro.

Colelitíase (Cálculos da Vesícula)

Os cálculos de vesícula afetam 10% a 20% das populações adultas nos países desenvolvidos. Estima-se que mais

de 20 milhões de pessoas nos Estados Unidos tenham cálculos de vesícula, totalizando 25 a 50 toneladas de peso. A maioria dos cálculos de vesícula (> 80%) é "silenciosa", e a maioria dos indivíduos permanece livre de dor biliar ou outras complicações durante décadas. Existem duas classes gerais de cálculos de vesícula: *cálculos de colesterol*, que contêm mais de 50% de monoidrato de colesterol cristalino, e *cálculos pigmentados*, compostos predominantemente de sais de bilirrubinato de cálcio.

Prevalência e Fatores de Risco

Algumas populações são muito mais propensas que outras a desenvolver cálculos de vesícula. Os cálculos de colesterol são mais prevalentes nos Estados Unidos e na Europa Ocidental (90%) e raros nos países em desenvolvimento. As taxas de prevalência de cálculos de colesterol atingem 75% em nativos americanos dos grupos Pima, Hopi e Navajo; cálculos pigmentados são raros nessas populações. Cálculos pigmentados de vesícula, o tipo de cálculo predominante em populações não ocidentais, surgem primariamente no contexto de infecções bacterianas da árvore biliar e infestações parasitárias.

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de cálculos de vesícula estão listados na Tabela 18-13 e são brevemente descritos aqui:

Tabela 18-13

Fatores de Risco para Cálculos Biliares

Cálculos de Colesterol
Demografia: habitantes do norte da Europa e das Américas do Norte e do Sul, Nativos americanos, Mexicano-americanos
Idade avançada
Hormônios sexuais femininos
Sexo feminino
Contraceptivos orais
Gravidez
Obesidade e síndrome metabólica
Redução rápida de peso
Estase biliar
Distúrbios inatos do metabolismo dos ácidos biliares
Síndromes de hiperlipidemia
Cálculos Pigmentados
Demografia: ocorrência maior em asiáticos que em ocidentais, e ocorência maior em ambientes rurais que em urbanos
Síndromes hemolíticas crônicas
Infecção das vias biliares
Doenças gastrointestinais: doença ileal (p. ex., doença de Crohn), ressecção ou desvio ileal, fibrose cística com insuficiência pancreática

- *Idade e sexo*. A prevalência de cálculos de colesterol aumenta ao longo da vida, mas eles atingem predominantemente indivíduos a partir da meia-idade até idosos. A prevalência é maior no sexo feminino, em qualquer região ou etnia; em mulheres caucasianas, é cerca de duas vezes maior do que em homens. A hipersecreção de colesterol biliar parece desempenhar um papel importante em ambas as diferenças, de idade e de gênero. Associações significativas também são vistas com a síndrome metabólica e obesidade.
- *Fatores ambientais*. A exposição ao estrógeno, incluindo o uso de contraceptivos orais e durante a gravidez, aumenta a expressão de receptores de lipoproteína hepática e estimula a atividade da HMG-CoA redutase hepática, aumentando tanto a captação quanto a biossíntese de colesterol, respectivamente. O resultado é a secreção biliar excessiva de colesterol. Obesidade e perda de peso rápida também estão fortemente associadas ao aumento na secreção de colesterol biliar.
- *Distúrbios adquiridos*. A estase na vesícula biliar, seja neurogênica ou hormonal, cria um ambiente local

favorável para formação de cálculos tanto de colesterol quanto de pigmentos.

• *Fatores hereditários*. Os genes codificadores de proteínas de hepatócitos que transportam lipídios biliares, conhecidos como transportadores do cassete de ligação de ATP (ABC), possuem associações com a formação de cálculos de vesícula. Em particular, uma variante comum do transportador de esterol codificado pelo gene *ABCG8* está associada com um risco aumentado para o desenvolvimento de cálculos de colesterol.

Patogenia dos Cálculos de Colesterol

O colesterol é solubilizado na bile pela agregação aos sais biliares hidrossolúveis e lecitinas insolúveis em água, que atuam como detergentes. *Quando as concentrações de colesterol excedem a capacidade de solubilização da bile (supersaturação), o colesterol pode não permanecer disperso e torna-se nucleado em cristais monoidratados de colesterol sólido*. Quatro condições aparentam contribuir para a formação de cálculos de colesterol: (1) supersaturação da bile com colesterol; (2) hipomotilidade da vesícula biliar; (3) nucleação de cristais de colesterol acelerada; (4) e hipersecreção de muco na vesícula biliar, que retém os cristais nucleados, resultando no acúmulo de mais colesterol e no surgimento de cálculos macroscópicos.

Patogenia dos Cálculos Pigmentares

Cálculos pigmentados da vesícula são misturas complexas de sais de cálcio insolúveis de bilirrubina não conjugada, juntamente com sais de cálcio inorgânico. Os distúrbios que são associados a níveis elevados de bilirrubina não conjugada na bile, como anemias hemolíticas crônicas, disfunção ileal severa ou derivação, e contaminação bacteriana da árvore biliar, aumentam o risco de desenvolvimento de cálculos pigentares. A bilirrubina não conjugada, normalmente, é um componente menor da bile, porém aumenta quando a infecção do trato biliar provoca a liberação de β-glicuronidases microbianas, que hidrolisam os glicuronídeos de bilirrubina. Portanto, a infecção do trato biliar por *Escherichia coli*, *Ascaris lumbricoides* ou o trematódeo *C. sinensis* aumenta a probabilidade da formação de cálculos pigmentares. Nas anemias hemolíticas, a secreção da bilirrubina conjugada na bile aumenta. Cerca de 1% dos glicuronídeos de bilirrubina é desconjugado na árvore biliar, e na configuração da secreção cronicamente elevada de bilirrubina conjugada, há uma quantidade suficientemente grande de bilirrubina desconjugada restante para permitir a formação de cálculos de pigmento.

Morfologia

Os **cálculos de colesterol** surgem exclusivamente na vesícula biliar e variam de 100% puro (o que é raro) até aproximadamente 50% de colesterol. Os cálculos de colesterol puro são amarelo-claros, redondos a ovoides e apresentam uma superfície externa dura e finamente granular (Fig. 18-62), que revela uma paliçada cristalina brilhante com irradiação à transecção. Com proporções crescentes de carbonato de cálcio, fosfatos, e bilirrubina, os cálculos assumem uma cor branco-acinzentada a preta, e podem ser lamelares. Múltiplos cálculos geralmente estão presentes, variando em tamanho até vários centímetros de diâmetro. Raramente, um grande cálculo pode praticamente preencher o fundo. As superfícies de cálculos múltiplos podem ser arredondadas ou facetadas, em razão da justaposição. Cálculos compostos em sua maioria por colesterol são radiolucentes; carbonato de cálcio suficiente para torná-los radiopacos é encontrado em 10% a 20% dos cálculos de colesterol.

FIGURA 18-62 Cálculos biliares de colesterol. A parede da vesícula biliar é espessada e fibrótica devido à colecistite crônica.

Os **cálculos biliares** pigmentados variam do marrom ao preto. Em geral, os cálculos de pigmento negro são encontrados na bile da vesícula biliar estéril, e os cálculos marrons são encontrados nos grandes ductos biliares infectados. Cálculos de pigmento negro contêm polímeros oxidados de sais de cálcio de bilirrubina não conjugada, pequenas quantidades de carbonato de cálcio, fosfato de cálcio e da glicoproteína mucina, e alguns cristais de colesterol monoidratados. Cálculos marrons contêm compostos semelhantes, juntamente com alguns sais de palmitato e estearato de cálcio e de colesterol. Os cálculos de pigmentação negra raramente são maiores que 1,5 cm de diâmetro, quase invariavelmente estão presentes em grande número (com uma relação inversa entre tamanho e número; Fig. 18-63) e são bastante friáveis. Seus contornos geralmente são espiculados e moldados. Os cálculos marrons tendem a ser laminados e macios e podem apresentar uma consistência saponácea ou oleosa. Aproximadamente 50% a 75% dos cálculos de pigmentação negra são radiopacos devido a sais de cálcio, enquanto os de pigmentação marrom, que contêm sabões de cálcio, são radiolucentes. Glicoproteínas de mucina constituem o esqueleto e o cimento entre as partículas de todos os tipos de cálculos.

FIGURA 18-63 Cálculos biliares de pigmento. Vários cálculos biliares negros e facetados presentes nessa vesícula biliar que, com exceção do achado, tem aspecto comum e pertencia a um paciente com prótese mecânica de valva mitral, que provocou uma hemólise intravascular crônica.

Aspectos Clínicos

Os cálculos de vesícula podem estar presentes por décadas antes que surjam sintomas, e 70% a 80% dos pacientes permanecem assintomáticos por toda a vida. Os indivíduos assintomáticos provavelmente serão convertidos para sintomáticos em uma taxa de até 4% por ano, apesar de o risco diminuir com o tempo. Destacam-se entre os sintomas a *cólica biliar*, que pode ser excruciante. Apesar de sua caracterização como "cólica", ela é geralmente constante, e não espasmódica. Ela geralmente ocorre após uma refeição gordurosa, a qual força um cálculo contra a saída da vesícula biliar, resultando no aumento da pressão no órgão, causando dor. A dor é localizada no quadrante superior direito ou na região epigástrica, que pode irradiar para o ombro direito ou costas. A inflamação da vesícula biliar (colecistite, ver adiante), em associação com os cálculos, também gera dor. Complicações mais severas incluem *empiema*, *perfuração*, *fístulas*, *inflamação da árvore biliar (colangite), colestase obstrutiva* e *pancreatite*. Quanto maiores os cálculos, menor a probabilidade de entrarem nos ductos císticos ou comuns para produzir obstrução; são os cálculos muito pequenos, ou "pedregulhos", que são os mais perigosos. Ocasionalmente um cálculo grande pode causar erosão diretamente para uma alça adjacente do intestino delgado, gerando obstrução intestinal ("*íleo do cálculo biliar*" ou *síndrome de Bouveret*). Por último (mas não menos importante), cálculos biliares estão associados com um risco aumentado de carcinoma da vesícula biliar, discutido mais tarde.

Colecistites

A inflamação da vesícula biliar pode ser aguda, crônica, ou aguda superposta à crônica. Quase sempre ocorre em associação com cálculos de vesícula. Nos Estados Unidos, a colecistite é uma das indicações mais comuns para cirurgia abdominal. Sua distribuição epidemiológica corresponde proximamente à dos cálculos biliares.

Colecistite Aguda

A colecistite calculosa aguda é precedida, em 90% dos casos, por obstrução do colo da vesícula ou do ducto cístico por um cálculo. É a complicação primária de cálculos biliares e a razão mais comum para a colecistectomia de emergência. *A colecistite sem cálculos (colecistite acalculosa) pode ocorrer em pacientes com doenças graves e representa aproximadamente 10% dos pacientes com colecistite*.

Patogenia

A colecistite calculosa aguda resulta da irritação química e inflamação da vesícula biliar obstruída por cálculos. A ação das fosfolipases da mucosa hidrolisa as lecitinas luminais até lisolecitinas tóxicas. A camada de muco de glicoproteína normalmente protetora é rompida, expondo o epitélio da mucosa à ação detergente direta dos sais biliares. As prostaglandinas liberadas dentro da parede da vesícula biliar distendida contribuem para a inflamação da mucosa e mural; distensão e aumento da pressão intraluminal comprometem o fluxo de sangue para a mucosa. *Esses eventos ocorrem na ausência de infecção bacteriana; apenas em um momento mais tardio da evolução, a contaminação bacteriana pode desenvolver-se*. A colecistite calculosa aguda frequentemente ocorre em pacientes diabéticos que possuem cálculos biliares assintomáticos.

Acredita-se que a colecistite acalculosa aguda, que não possui envolvimento de cálculos, resulte de isquemia. A artéria cística é uma artéria final sem circulação colateral. Os fatores contribuintes podem incluir inflamação e edema da parede, comprometendo o fluxo sanguíneo, a estase da vesícula biliar e o acúmulo de microcristais de colesterol (lama biliar), bile viscosa e muco da vesícula biliar, causando obstrução do ducto cístico na ausência de cálculos. Ocorre em pacientes que são hospitalizados por condições não relacionadas. Os fatores de risco para colecistite acalculosa aguda incluem: (1) sepse com hipotensão e falência de múltiplos sistemas orgânicos; (2) imunossupressão; (3) trauma de grande porte e queimaduras; (4) diabetes melito; (5) infecções.

Morfologia

Na **colecistite aguda**, a vesícula biliar geralmente é aumentada e tensa e pode assumir uma coloração vermelho-brilhante ou irregular, violácea a verde-enegrecida, conferida por hemorragias subserosas. A serosa é frequentemente coberta por um exsudado fibrinoso que pode ser fibrinopurulento em casos graves. Não há diferenças morfológicas específicas entre colecistite acalculosa e calculosa aguda, exceto a ausência de cálculos na forma acalculosa. Na **colecistite calculosa**, um cálculo responsável pela obstrução geralmente está presente no colo da vesícula biliar ou no ducto cístico. A luz da vesícula biliar pode conter um ou mais cálculos e está preenchida por uma bile nebulosa ou turva, que contém grandes quantidades de fibrina, pus e hemorragia. Quando o exsudato é praticamente pus puro, a condição é chamada de **empiema da vesícula biliar**. Em casos leves, a parede da vesícula biliar está espessada, edematosa e hiperêmica. Em casos mais severos, ela é transformada em um órgão necrótico verde-enegrecido, chamado de **colecistite gangrenosa**, com perfurações pequenas a grandes. A inflamação é predominantemente neutrofílica. A invasão de organismos formadores de gás, notavelmente clostridia e coliformes, pode causar uma **colecistite "enfisematosa" aguda**.

Aspectos Clínicos

Indivíduos com colecistite calculosa aguda geralmente, mas nem sempre, apresentaram episódios prévios de dor. Um ataque de colecistite aguda começa com dor progressiva no quadrante superior direito ou epigástrica, que dura mais de 6 horas. É frequentemente associado com febre baixa, anorexia, taquicardia, sudorese, náuseas e vômitos. A maioria dos pacientes não apresenta icterícia, e a presença de hiperbilirrubinemia sugere obstrução do ducto biliar comum. Uma leucocitose leve a moderada pode ser acompanhada por elevações leves nos valores de fosfatase alcalina sérica. *A colecistite calculosa aguda pode aparecer de modo notavelmente súbito e constituir uma emergência cirúrgica aguda, ou pode apresentar-se com sintomas leves que cedem sem intervenção médica*. Na ausência de cuidados médicos, o ataque geralmente cede em 7 a 10 dias, e frequentemente dentro de 24 horas. Contudo, até 25% dos pacientes desenvolvem sintomas cada vez mais severos, exigindo intervenção cirúrgica imediata. A recorrência é comum em pacientes que se recuperam sem cirurgia.

Os sintomas clínicos da colecistite acalculosa aguda tendem a ser mais insidiosos, uma vez que são obscurecidos

pelas condições subjacentes que precipitam os ataques. Uma maior proporção de pacientes não apresenta sintomas referentes à vesícula biliar; portanto, o diagnóstico depende de um alto índice de suspeita. Em pacientes com doenças graves, o reconhecimento precoce da condição é crucial, uma vez que a falha em fazê-lo quase sempre garante evolução fatal. Como resultado da demora no diagnóstico ou da própria doença, a incidência de gangrena e perfuração é muito maior na colecistite acalculosa que na calculosa. Em raros casos, uma infecção bacteriana primária pode originar colecistite acalculosa aguda devido a agentes como *Salmonella typhi* e estafilococos. Uma forma mais indolente da colecistite acalculosa aguda pode ocorrer no contexto de vasculite sistêmica, doença isquêmica aterosclerótica severa em idosos, em pacientes com AIDS e com infecção do trato biliar.

Colecistite Crônica

A colecistite crônica pode ser uma sequela de surtos repetidos de colecistite aguda leve a severa, mas, em muitos casos, desenvolve-se na ausência aparente de ataques antecedentes. Uma vez que está associada a *colelitíase em mais de 90% dos casos*, as populações de pacientes em risco são as mesmas observadas para os cálculos da vesícula. A evolução da colecistite crônica é obscura; não está claro se os cálculos desempenham um papel direto no início da inflamação ou no desenvolvimento de dor, particularmente porque a colecistite acalculosa crônica exibe sintomas e histologia semelhantes aos da forma calculosa. Entretanto, a supersaturação da bile predispõe à inflamação crônica e, na maioria dos casos, à formação de cálculos. Microrganismos, geralmente *E. coli* e enterococos, podem ser cultivados da bile em aproximadamente um terço dos casos. Ao contrário da colecistite calculosa aguda, a obstrução do fluxo da vesícula biliar não é um requisito. Uma vez que a maioria das vesículas biliares, removidas em cirurgias eletivas para cálculos de vesícula, exibe aspectos de colecistite crônica, pode-se concluir que os sintomas biliares muitas vezes surgem após a coexistência de cálculos de vesícula e inflamação em baixo grau, por muito tempo.

Morfologia

As alterações morfológicas na colecistite crônica são extremamente variáveis e, algumas vezes, mínimas. A serosa geralmente é lisa e brilhante, mas pode estar apagada por **fibrose subserosa**. Aderências fibrosas densas podem permanecer como sequelas de uma inflamação aguda preexistente. Ao corte, a parede está variavelmente espessada e apresenta um aspecto opaco, branco-acinzentado. Nos casos não complicados, a luz contém bile mucoide verde-amarelada e geralmente cálculos. A mucosa em si, em geral, é preservada.

Ao exame histológico, o grau de inflamação é variável. Em casos mais leves, apenas linfócitos difusos, plasmócitos e macrófagos são encontrados na mucosa e no tecido fibroso subseroso (Fig. 19-64*A*). Nos casos mais avançados, há fibrose subepitelial e subserosa pronunciada, acompanhada por infiltração de células mononucleares. A proliferação reativa da mucosa e a fusão das pregas mucosas podem originar criptas encobertas de epitélio no interior da parede da vesícula. A saculação do epitélio da mucosa pela parede (**seios de Rokitansky-Aschoff**) pode ser bastante proeminente (Fig. 18-64*B*). A presença de alterações inflamatórias agudas implica exacerbação aguda de uma vesícula já lesada cronicamente.

FIGURA 18-64 Colecistite crônica. **A,** A mucosa da vesícula biliar é infiltrada por células inflamatórias. **B,** Evaginação da mucosa através da parede forma os seios de Rokitansky-Aschoff (contém bile).

Em raros casos, uma calcificação distrófica extensa no interior da parede da vesícula pode produzir **vesícula em porcelana**, notável pela incidência acentuadamente aumentada de câncer associado. Na **colecistite xantogranulomatosa**, a vesícula biliar apresenta parede extremamente espessada, está encolhida, nodular e cronicamente inflamada, com focos de necrose e hemorragia. Ela é desencadeada pela ruptura dos seios de Rokitansky-Aschoff na parede da vesícula biliar, seguida por um acúmulo de macrófagos que ingeriram fosfolípidios biliares. Tais células lipídicas com citoplasma espumoso são chamadas de células xantomatosas e daí o nome dessa condição. Finalmente, uma vesícula atrófica, cronicamente obstruída e frequentemente dilatada, pode conter apenas secreções claras, uma condição conhecida como **hidropisia da vesícula biliar**.

Aspectos Clínicos

A colecistite crônica não apresenta as manifestações notáveis das formas agudas e geralmente é caracterizada por ataques recorrentes de dor estável no epigástrio ou no quadrante superior direito. Náuseas, vômitos e intolerância a alimentos gordurosos são acompanhantes frequentes.

O diagnóstico da colecistite aguda e crônica é importante pelas seguintes complicações:

- Superinfecção bacteriana com colangite ou sepse.
- Perfuração da vesícula biliar e formação local de abscesso.
- Ruptura da vesícula com peritonite difusa.
- Fístula entérica biliar (colecistentérica), com drenagem de bile nos órgãos adjacentes, entrada de ar e bactérias na árvore biliar e possível obstrução intestinal induzida por cálculo (íleo).
- Agravamento de condições médicas preexistentes, com descompensação cardíaca, pulmonar, renal ou hepática.
- Vesícula em porcelana, com maior risco de câncer, embora as pesquisas sobre esse risco tenham produzido frequências muito discrepantes.

Carcinoma

O carcinoma da vesícula biliar é a neoplasia maligna mais comum do trato biliar extra-hepático. Cerca de 6.000 novos casos de câncer da vesícula biliar são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. Há grandes variações na incidência de câncer da vesícula biliar em todo o mundo, com algumas regiões, como o Chile, Bolívia e norte da Índia, abrigando o maior número de casos. Mesmo dentro dos Estados Unidos, áreas com grande número de populações nativas americanas ou hispânicas, como o sudoeste, têm maior incidência de câncer da vesícula biliar do que o resto do país. *O câncer da vesícula biliar é pelo menos duas vezes mais comum em mulheres do que em homens*; essa disparidade de gênero pode ser várias vezes maior em regiões de maior incidência. A esmagadora maioria dos pacientes é diagnosticada em um estágio avançado e cirurgicamente irressecável, e a média de sobrevida em 5 anos para esses pacientes continua a ser inferior a 10%.

Patogenia

O fator de risco mais importante para o câncer da vesícula biliar (além do gênero e etnia) são os cálculos biliares, presentes em 95% dos casos. No entanto, é digno de nota que apenas 1%-2% dos pacientes com cálculos biliares desenvolvem câncer da vesícula biliar. Na Ásia, as infecções bacterianas ou parasitárias crônicas têm sido implicadas como fatores de risco, e a coexistência de cálculos biliares com o câncer da vesícula biliar é muito menor. No entanto, o traço comum que une os cálculos biliares ou infecções crônicas, juntamente com o câncer da vesícula biliar, é uma inflamação crônica. Cânceres de vesícula abrigam alterações moleculares recorrentes, as quais podem ser alvos "acionáveis" da terapia. Um exemplo é a oncoproteína ERBB2 (Her-2/neu), que é sobre-expressa em um a dois terços dos casos, e, portanto, inibidores de moléculas pequenas ou anticorpos monoclonais podem ser direcionados contra ela. Sequenciamentos recentes e profundos dos cânceres da vesícula biliar revelaram mutações de genes de remodelação de cromatina, como o *PBRM1* e *MLL3* em até um quarto dos casos. Eles poderiam ser, potencialmente, alvos para a terapia.

Morfologia

Os carcinomas de vesícula biliar exibem dois padrões de crescimento: **infiltrante** e **exofítico**. O padrão infiltrante é mais comum e geralmente aparece como uma área mal definida de espessamento e endurecimento difuso mural. A ulceração profunda pode causar penetração direta no fígado ou formação de fístula para vísceras adjacentes para as quais a neoplasia tenha crescido. Esses tumores são cirrosos e possuem uma consistência muito firme. O padrão exofítico cresce para a luz como massa irregular, em forma de couve-flor, mas, ao mesmo tempo, invade a parede subjacente (Fig. 18-65*A*).

FIGURA 18-65 Adenocarcinoma da vesícula biliar. **A,** A vesícula aberta contém um grande tumor exofítico que praticamente preenche a luz. **B,** Glândulas malignas podem ser vistas infiltrando a parede da vesícula, densamente fibrótica.

A maioria dos carcinomas da vesícula biliar corresponde a adenocarcinomas. Alguns carcinomas têm arquitetura papilar e são bem a moderadamente diferenciados; outros são infiltrativos e pouco diferenciados a indiferenciados (Fig. 18-65*B*). Aproximadamente 5% são carcinomas de células escamosas ou apresentam diferenciação adenoescamosa. Uma minoria pode exibir aspectos carcinoides ou uma variedade de características mesenquimais (carcinossarcoma). Os tumores papilares em geral apresentam melhor prognóstico que os outros tumores. No momento em que essas neoplasias são descobertas, a maioria já invadiu

centrifugamente o fígado, e muitas já se estenderam para ducto cístico, ductos biliares adjacentes e linfonodos portais-hepáticos. O peritônio, o trato gastrointestinal e os pulmões são locais comuns de semeadura.

Não é incomum encontrar lesões pré-neoplásicas (displásicas) no epitélio adjacente ao câncer invasivo, ou em vesículas biliares com colelitíase de longa data. Elas são quase sempre displasias planas, com variados graus de atipia celular, incluindo o carcinoma *in situ*. Embora adenomas polipoides da vesícula biliar tenham sido relatados, esses são precursores incomuns aos adenocarcinomas invasivos e abrigam alterações genéticas distintas.

Aspectos Clínicos

O diagnóstico pré-operatório do carcinoma da vesícula biliar é a exceção e não a regra, ocorrendo em menos de 20% dos pacientes. Os sintomas apresentados são insidiosos e tipicamente indistinguíveis daqueles associados com colelitíase: dor abdominal, icterícia, anorexia, náuseas e vômitos. A detecção precoce do tumor pode ser possível em pacientes que desenvolvem uma vesícula biliar palpável e colecistite aguda antes da extensão do tumor para estruturas adjacentes, ou quando o carcinoma é um achado incidental durante uma colecistectomia por cálculos sintomáticos. A ressecção cirúrgica, frequentemente incluindo o fígado adjacente, é o único tratamento efetivo, quando possível, porém regimes quimioterápicos também são usados.

Conceitos-chave

Doenças da Vesícula Biliar

- As doenças da vesícula biliar incluem a colelitíase e as colecistites aguda e crônica, além de câncer da vesícula.
- Cálculos vesiculares são frequentes em países do Ocidente, sendo a maioria dos casos causada por colesterol. Cálculos pigmentados contendo bilirrubina e cálcio são mais comuns nos países asiáticos.
- Fatores de risco para o desenvolvimento de cálculos de colesterol são idade avançada, sexo feminino, uso de estrogênio, obesidade e hereditariedade.
- A colecistite quase sempre ocorre em associação com a colelitíase, embora ocorra, em 10% dos casos, com ausência de cálculos na vesícula. Os cálculos na vesícula também são um fator de risco para câncer da vesícula biliar.
- A colecistite calculosa aguda é a razão mais comum para realização de colecistectomia emergencial.
- Os cânceres na vesícula biliar estão associados a cálculos na vesícula, na maior parte dos casos. Tipicamente, são detectados tardiamente devido aos sintomas não específicos, e, portanto, têm prognóstico ruim.

Leituras sugeridas

Mecanismos de Lesão e Reparo Hepáticos

Gouw, A. S.W., Clouston, A. D., Theise, N. D. Ductular reactions in human livers: diversity at the interface. *Hepatology*. 2011; 54:1853. *[Uma revisão de reações ductulares, a resposta de células-tronco de fígados humanos em todas as doenças do fígado, que estão relacionadas com os mecanismos de regeneração, fibrogênese e neoplasia.]*

Kocabayoglu, P., Friedman, S. L. Cellular basis of hepatic fibrosis and its role in infl ammation and cancer. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013; 5:217. *[Correlaciona o que se sabe sobre as células hepáticas estreladas e outras células do fígado miofibroblásticas com processos de doenças neoplásicas, inflamatórias e fibrosantes.]*

Iwaisako, K., Brenner, D. A., Kisseleva, T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofi broblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(Suppl 2):65.

Wanless, I. R., Nakashima, E., Sherman, M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124:1599. *[O artigo revolucionário que iniciou a avaliação da possiblidade de regressão da fibrose/cirrose; dê uma olhada também, no mesmo volume da revista, nas críticas de analistas originais do artigo (publicadas apesar de suas objeções) e a resposta dos autores a eles. É a história da patologia acontecendo diante de seus olhos.]*

Insuficiência Hepática Aguda, Crônica e Aguda e Crônica

Berzigotti, A., Seijo, S., Reverter, E., et al. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 7:141. *[As definições e metodologias em desenvolvimento para avaliação de hipertensão portal estão na vanguarda dos avanços em hepatologia.]*

Chun, L. J., Tong, M. J., Busuttil, R. W., et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43:342. *[Sobre a causa mais comum de insuficiência hepática aguda que conduz ao transplante.]*

Hytiroglou, P., Snover, D. C., Alves, V. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137:5. *[Novos entendimentos de diversas cirroses e um novo olhar sobre o conceito antigo de cirrose e doença hepática em estágio avançado.]*

Khungar, V., Poordad, F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2012; 16:301. *[Uma boa visão geral de uma das sequelas mais graves de todas as formas de insuficiência hepática.]*

Laleman, W., Verbeke, L., Meersseman, P. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5:523.

Bernal, W., Wendon, J. Acute Liver Failure. *New Engl J Med*. 2013; 369:2525. *[Uma excelente revisão clínica.]*

Hepatite Viral

Chung, R. T., Baumert, T. F. Curing chronic hepatitis C—The arc of medical triumph. *NewEngl J Med*. 2014; 370:1576. *[Uma excelente perspectiva sobre como e porque a hepatite C pode ser curada.]*

Joyce, M. A., Tyrrell, D. L. The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect*. 2010; 12:263. *[O que nós entendemos e não entendemos sobre o vírus da hepatite C e as células que ele infecta.]*

Lai, M., Liaw, Y. F. Chronic hepatitis B: past, present, and future. *Clin Liver Dis*. 2010; 14:531. *[Um profundo olhar para a natureza em constante evolução da hepatite B e das nossas tentativas de preveni-la e tratá-la.]*

Ward, J. W., Lok, A. S., Thomas, D. L. Report on a single-topic conference on "Chronic viral hepatitis–strategies to improve effectiveness of screening and treatment". *Hepatology*. 2012; 55:307. *[Visão geral de todos os aspectos da hepatite viral crônica e da relação da patologia com o curso e gerenciamento da doença.]*

Doenças Hepáticas Autoimunes

Czaja, A. J., Manns, M. P. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139:58.

Eisenmann de Torres B and members of the International Autoimmune Hepatitis Group: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169, 2008.

Imam, M. H., Talwalkar, J. A., Lindor, K. D. An update on primary sclerosing cholangitis:from pathogenesis to treatment. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2013; 59:49. *[Uma análise abrangente de todos os aspectos da doença.]*

Uibo, R., Kisand, K., Yang, C. Y. Primary biliary cirrhosis: a multi-faced interactive disease involving genetics, environment and the immune response. *APMIS*. 2012; 120:857. *[A doença hepática clássica cujas origens permanecem obscuras — o que há de mais atual em compreensão ou hipóteses.]*

Lesão Hepática Induzida por Medicamentos e Tóxicos

Beier, J. I., Arteel, G. E., McClain, C. J. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13:56.

Crawford, J. M. Histologic findings in alcoholic liver disease. *ClinLiver Dis*. 2012; 16:699. *[Um olhar profundo sobre as alterações morfológicas na doença hepática alcoólica e os mecanismos subjacentes que as produzem.]*

Gunawan, B., Kaplowitz, N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2004; 36:301. *[Uma revisão abrangente e atual.]*

Kleiner, D. E. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009; 29:364.

Doenças Hepáticas Metabólicas

Kleiner, D. E., Brunt, E. M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:3. *[Toda a autoridade que se pode ter sobre o tema.]*

Perlmutter, D. H., Silverman, G. A. Hepatic fibrosis and carcinogenesis in α 1-antitrypsin defi ciency: a prototype for chronic tissue damage in gain-of-function disorders. *ColdSpring Harb Perspect Biol*. 2011; 1:3. *[Uma perspectiva mais ampla sobre algumas doenças hereditárias crônicas usando alfa-1-antitripsina como o exemplo paradigmático.]*

Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139:393.

Rosencrantz, R., Schilsky, M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis*. 2011; 31:245.

Santos, P. C., Krieger, J. E., Pereira, A. C. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci*. 2012; 13:1497.

Síndromes Colestáticas

Desmet, V. J. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*. 1992; 16:1069. *[Um artigo clássico sobre patologia hepática.]*

Hirschfield, G. M., Heathcote, E. J., Gershwin, M. E. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2010; 139:1481. *[Visão aprofundada das características mais comuns de doença hepática.]*

Paumgartner, G. Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist. *Hepatology*. 2010; 51:1095. *[Explica como o trabalho de pesquisa exerce impacto na medicina clínica, às vezes, lentamente, ao longo de décadas.]*

Tsui, W. M., Lam, P. W., Lee, W. K. Primary hepatolithiasis, recurrent pyogenic cholangitis, and oriental cholangiohepatitis: a tale of 3 countries. *Adv Anat Pathol*. 2011; 18:318. *[Uma análise que revela muito sobre as doenças discutidas, bem como as histórias variáveis de compreensão médica em diferentes regiões do globo.]*

Tumores Hepáticos Benignos e Malignos

Bioulac-Sage, P., Cubel, G., Balabaud, C. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis*. 2011; 31:91. *[Da equipe com boa parte da responsabilidade pelas novas subclassificações moleculares de adenomas hepatocelulares.]*

Bosman F., Carneiro F., Hruban R., et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, ed 4, Geneva, Switzerland: WHO Press, 2010. *[Atualmente é a Bíblia para tumores do fígado e a árvore biliar — bem como do restante do trato digestivo.]*

El-Serag, H. B. Epidemiology of Viral Hepatitis and HepatocellularCarcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142:1264. *[Tendências na incidência de carcinoma hepatocelular com uma boa discussão sobre as causas do aumento da incidência.]*

Forner, A., Llovet, J. M., Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379:1245. *[Correlação das perspectivas clínicas, radiológicas, patológicas e oncológicas.]*

Gatto, M., Alvaro, D. New insights on cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2:136.

International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia:Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49: 658, 2009. *[Um bom exemplo de como a mudança ocorre na medicina, com a combinação dos esforços individuais, ao longo dos anos, para atingir um novo consenso.]*

Razumilava, N., Gores, G. J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:13.

---

*As contribuições do Dr. James Crawford para este capítulo nas várias últimas edições deste livro são imensamente apreciadas.

*Nota da Revisão Científica: *Entendemos ser esta expressão redundante, pois congestão é hiperemia passiva (vide Capitulo 4).*

CAPÍTULO 19

O Pâncreas

Ralph H. Hruban,

Christine A. Iacobuzio-Donahue

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O pâncreas adulto é um órgão retroperitoneal transversalmente orientado, estendendo-se desde a concavidade em "C" do duodeno até o hilo esplênico (Fig. 19-1*A*). Embora o órgão receba esse nome do grego, *pankreas* ("todo feito de carne"), o pâncreas é, na verdade, um complexo órgão lobular com distintos componentes exócrinos e endócrinos.

FIGURA 19-1 Anatomia ductal pancreática. **A**, Anatomia ductal normal. **B,** Anatomia ductal em pâncreas *divisum*. (Adaptada de Gregg JA, et al: Pancreas divisum: results of surgical intervention. Am J Surg 1983; 145:488-492.)

O *pâncreas exócrino* constitui 80% a 85% do órgão e é composto por células acinares que secretam enzimas necessárias para a digestão. As células acinares são células epiteliais em forma piramidal que contêm grânulos limitados por membrana, ricos em proenzimas (zimogênios), incluindo tripsinogênio, quimotripsinogênio, procarboxipeptidase, pró-elastase, calicreinogênio, e pró-fosfolipase A e B. Após a secreção, essas proenzimas e enzimas são conduzidas por uma série de dúctulos e ductos até o duodeno, onde são ativados por clivagem proteolítica no trato gastrointestinal (ver adiante).

A *porção endócrina* é composta por aproximadamente um milhão de pequenos aglomerados de células, as ilhotas de Langerhans, espalhadas por toda a glândula. As células das ilhotas secretam insulina, glucagon e somatostatina e constituem apenas 1% a 2% do órgão. As doenças da porção endócrina do pâncreas são descritas detalhadamente no Capítulo 24.

Anomalias Congênitas

O complexo processo de fusão dos brotos primordiais pancreáticos dorsal e ventral, durante o desenvolvimento do pâncreas, é propenso a "imperfeições", frequentemente originando variações

anatômicas pancreáticas congênitas. O pâncreas normalmente surge a partir da fusão da evaginação dorsal e ventral do intestino anterior. O corpo, a cauda, e o aspecto superior/anterior da cabeça do pâncreas, assim como o ducto acessório de Santorini, são derivados do broto primordial dorsal. Usualmente, o broto primordial ventral dá origem às porções inferior e posterior da cabeça do pâncreas cuja drenagem se faz pelo ducto pancreático principal para a papila de Vater.

Pâncreas divisum

Pâncreas *divisum* é a anomalia congênita mais comum do pâncreas, com uma incidência de 3% a 10%. Na maioria dos indivíduos, o ducto pancreático principal (ducto de Wirsung) junta-se ao ducto biliar comum proximo à papila de Vater, e o ducto pancreático acessório (ducto de Santorini) faz a drenagem para o duodeno através de uma papila menor separada (Fig. 19-1*A*). O pâncreas *divisum* ocorre por uma falha de fusão dos sistemas de ductos fetais dos brotos primordiais pancreáticos dorsal e ventral. Como resultado, a maior parte do pâncreas (formada pelo broto primordial dorsal) faz a drenagem para o duodeno através da papila menor de pequeno calibre (Fig. 19-1*B*). O ducto de Wirsung em pessoas com *divisum* drena apenas uma pequena porção da cabeça da glândula através da papila de Vater. Embora controverso, sugere-se que a drenagem inadequada das secreções pancreáticas através da papila menor, especialmente quando combinada com defeitos genéticos que também aumentam a suscetibilidade à pancreatite (ver adiante), predispõe os indivíduos com pâncreas *divisum* à pancreatite crônica.

Pâncreas Anular

O pâncreas anular é uma anomalia na qual uma porção de tecido pancreático normal em forma de anel envolve completamente a segunda porção do duodeno. O pâncreas anular pode produzir obstrução duodenal.

Pâncreas Ectópico

O tecido pancreático em localização atípica ou ectópico é encontrado em cerca de 2% das autópsias de rotina. Os principais locais onde ocorrem as ectopias são o estômago e o duodeno, seguidos pelo jejuno, o divertículo de Meckel e o íleo. Embora sejam geralmente achados incidentais, esses restos embriológicos, compostos por ácinos pancreáticos, glândulas e, por vezes, ilhotas de Langerhans com aparência normal, podem causar dor por inflamação localizada, ou, raramente podem provocar sangramento de mucosa.

Agenesia

Muito raramente o pâncreas não consegue se desenvolver (agenesia). Alguns casos de agenesia são causados por mutações da linha germinativa de homozigotos envolvendo *PDX1*, um gene que codifica um fator de transcrição de *homeobox* que é crítico para o desenvolvimento pancreático.

Pancreatite

A pancreatite é dividida em duas formas, aguda e crônica, cada uma com suas próprias características patológicas e clínicas específicas. Como será discutido, ambas são iniciadas por lesões que levam à autodigestão do pâncreas por suas próprias enzimas. Em circunstâncias normais, os seguintes mecanismos protegem o pâncreas da autodigestão pelas suas enzimas secretadas:

- A maioria das enzimas digestivas são sintetizadas como proenzimas inativas (zimogênios), que são contidas dentro de grânulos de secreção.
- A maioria das proenzimas são ativadas pela tripsina, que é ativada por enteropeptidase duodenal (enterocinase) no intestino delgado; assim, a ativação de proenzimas intrapancreáticas é normalmente mínima.
- Células acinares e ductais secretam inibidores de tripsina, incluindo inibidor de serina protease tipo 1 de Kazal (SPINK1), o que limita ainda mais a atividade de tripsina intrapancreática.

A pancreatite ocorre quando esses mecanismos de proteção são desordenados ou sobrecarregados. Conforme discutido mais adiante, as manifestações clínicas da pancreatite variam amplamente. Os ataques agudos podem ser leves e autolimitados ou podem se apresentar como um processo inflamatório agudo com risco de morte; com a pancreatite recorrente ou persistente, pode haver perda permanente da função pancreática.

Pancreatite Aguda

A pancreatite aguda é caracterizada por lesão *reversível* do parênquima pancreático associada à inflamação e tem diversas etiologias, incluindo agressões tóxicas (p. ex., álcool), obstrução do ducto pancreático (p. ex., cálculos biliares), defeitos genéticos herdados, lesão vascular e infecções. A pancreatite aguda é relativamente comum, com uma taxa anual de incidência nos países ocidentais de 10 a 20 casos em cada 100.000 indivíduos. A doença do trato biliar e o alcoolismo são responsáveis por cerca de 80% dos casos de pancreatite aguda nos países ocidentais (Tabela 19-1). Os cálculos biliares estão presentes em 35% a 60% dos casos, e a pancreatite se desenvolve em cerca de 5% dos pacientes com cálculos biliares. A proporção de casos de pancreatite aguda causada pelo consumo excessivo de álcool varia de 65% nos Estados Unidos a 20% na Suécia e 5% ou menos no sul da França e no Reino Unido. A proporção de homens para mulheres corresponde a 1:3 no grupo com doença do trato biliar e 6:1 em pacientes com alcoolismo.

Tabela 19-1

Fatores Etiológicos na Pancreatite Aguda

Metabólicos
Alcoolismo
Hiperlipoproteinemia
Hipercalcemia
Fármacos (p. ex., azatioprina)
Genéticos
Mutações em genes que codificam a tripsina, reguladores de tripsina, ou proteínas que regulam o metabolismo do cálcio
Mecânicos
Cálculos biliares
Trauma
Lesão iatrogênica
Lesão cirúrgica
Procedimentos endoscópicos com injeção de contraste
Vasculares
Choque
Ateroembolismo
Vasculites
Infecciosos
Caxumba

Patogenia

A pancreatite aguda resulta da liberação e ativação inadequadas de enzimas pancreáticas, que destroem o tecido pancreático e estimulam uma reação inflamatória aguda. Como discutido, as enzimas pancreáticas, incluindo a tripsina, são sintetizadas na forma de proenzimas inativas. A ativação intrapancreática inapropriada de tripsina pode, por sua vez, provocar a ativação de outras proenzimas, tais como a pró-fosfolipase e a pró-elastase que, em seguida, degradam as células adiposas e danificam as fibras elásticas dos vasos sanguíneos, respectivamente. A tripsina também converte a pré-calicreína em sua forma ativada, estimulando desse modo o sistema de cininas e, pela ativação do fator da coagulação XII, os sistemas de coagulação e complemento também (Caps. 3 e 4). A consequente inflamação e as tromboses de pequenos vasos (que podem levar à congestão e ruptura de vasos já enfraquecidos) danificam as células acinares, ampliando ainda mais a ativação intrapancreática das enzimas digestivas.

Ainda não está totalmente esclarecido como ocorre a ativação inapropriada das enzimas pancreáticas em formas esporádicas de pancreatites agudas, porém há evidências de pelo menos três principais eventos (Fig. 19-2):

OBSTRUÇÃO DO DUCTO

Colelitíase
Obstrução ampular
Alcoolismo crônico
Concreções ductais
↓
Edema intersticial
↓
Fluxo sanguíneo insuficiente
↓
Isquemia

LESÃO DE CÉLULAS ACINARES

Álcool
Fármacos
Trauma
Isquemia
Vírus
Hipercalcemia
↓
Liberação de proenzimas intracelulares e hidrolases lisossômicas
↓
Ativação das enzimas (intra ou extracelulares)

TRANSPORTE INTRACELULAR DEFICIENTE

Lesão metabólica (experimental)
Álcool
Obstrução ductal
↓
Liberação de proenzimas em compartimento lisossômico
↓
Ativação intracelular de enzimas

Lesão de células acinares
↓
ENZIMAS ATIVADAS

Inflamação intersticial e edema + Proteólise + Necrose gordurosa + Lesão às paredes dos vasos, hemorragia
↓
PANCREATITE AGUDA

FIGURA 19-2 Três vias propostas na patogenia da pancreatite aguda.

- **Obstrução dos ductos pancreáticos**. A obstrução é mais comumente causada por *cálculos biliares* e lama biliar, mas também pode resultar de *neoplasias periampulares* (p. ex., o câncer de pâncreas), *coledococeles* (dilatação cística congênita do ducto biliar comum), *parasitas* (particularmente *Ascaris lumbricoides* e *Clonorchis sinensis)*, e possivelmente, pâncreas *divisum*. Qualquer que seja a causa, a obstrução ductal intrapancreática aumenta a pressão e leva ao acúmulo de líquido rico em enzimas no interstício. Embora a maioria das enzimas pancreáticas seja secretada na forma de zimogênios inativos, a lipase é produzida numa forma ativa e tem o potencial de causar necrose da gordura local. Provavelmente, a morte dos adipócitos produz sinais de "perigo" locais, estimulando miofibroblastos periacinares e leucócitos a liberarem citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios que iniciam a inflamação local e promovem o desenvolvimento de edema intersticial através do extravasamento da microvasculatura. O edema pode comprometer ainda mais o fluxo sanguíneo local, causando insuficiência vascular e lesão isquêmica às células acinares.
- **Lesão primária de células acinares**, levando à liberação de enzimas digestivas, inflamação e autodigestão de tecidos pancreáticos. Como descrito mais adiante, as células acinares podem ser danificadas por uma variedade de agressões endógenas, exógenas e iatrogênicas. O estresse oxidativo pode gerar radicais livres nas células acinares, levando à oxidação lipídica da membrana e à ativação de fatores de transcrição, incluindo AP1 e NF-κB, que por sua vez induzem a expressão de quimiocinas que atraem células mononucleares. O aumento do fluxo de cálcio parece ser outro disparador importante para a ativação inapropriada de enzimas digestivas. O cálcio tem um papel fundamental na regulação da ativação de tripsina. Quando os níveis de cálcio são baixos, a tripsina tende a manter-se inativa, mas quando os níveis de cálcio são elevados, a autoinibição é revogada e a ativação de tripsinogênio pela tripsina é favorecida. Acredita-se que qualquer fator que eleve os níveis de cálcio

nas células acinares possa desencadear a ativação excessiva de tripsina, incluindo certas anomalias hereditárias que afetam os níveis de cálcio (Tabela 19-2).

Tabela 19-2

Predisposição Hereditária à Pancreatite

Gene (Localização Cromossômica)	Produto da Proteína	Função
CFTR (7q31)	Regulador da condução transmembrana da fibrose cística	Canal epitelial de ânions. Mutações de perda de função alteram a pressão do líquido e limitam a secreção de bicarbonato, levando a espessamento de fluidos secretados e obstrução do canal
PRSS1 (7q34)	Serina-protease 1 (tripsinogênio 1)	Tripsina catiônica. Mutações de ganho de função evitam a autoinativação da tripsina
SPINK1 (5q32)	Inibidor de serina peptidase, tipo Kazal 1	Inibidor de tripsina. Mutações causam perda de função, aumentando a atividade de tripsina
CASR (3q13)	Receptor sensor de cálcio	Receptor ligado à membrana que detecta os níveis de cálcio extracelulares e controla os níveis de cálcio luminais. As mutações podem alterar as concentrações de cálcio e ativar tripsina
CTRC (1p36)	Quimotripsina C (caldecrina)	Degrada tripsina, protege o pâncreas de lesões relacionadas com tripsina
CPA1 (7q32)	Carboxipeptidase A1	Exopeptidase envolvida na regulação da ativação de zimogênio

- **Transporte intracelular defeituoso de proenzimas dentro das células acinares**. Nas células acinares normais, as enzimas digestivas e as hidrolases lisossômicas são transportadas em vias separadas. Nos modelos animais de lesões acinares, as enzimas pancreáticas são indevidamente liberadas no compartimento intracelular contendo hidrolases lisossômicas. As proenzimas são então ativadas, os lisossomos, rompidos e as enzimas ativas são liberadas. O papel desse mecanismo na pancreatite aguda em humanos não está bem esclarecido.

O **consumo de álcool** pode causar pancreatite através de todos esses mecanismos. O consumo de álcool aumenta transitoriamente a contração do esfíncter de Oddi (o músculo da papila de Vater) e a ingestão crônica de álcool resulta na secreção de fluido pancreático rico em proteína que leva à deposição de condensações proteicas e à obstrução de pequenos ductos pancreáticos. O álcool também tem efeitos tóxicos diretos sobre as células acinares. O estresse oxidativo induzido por álcool pode gerar radicais livres nas células acinares, levando à oxidação de lípidos da membrana e à produção de radicais livres, o que, como mencionado, tem sido associado à ativação dos fatores de transcrição pró-inflamatória de AP1 e NF-kB. O estresse oxidativo também pode promover a fusão de lisossomos e grânulos de zimogênio e alterar os níveis de cálcio intracelular, possivelmente através de dano mitocondrial, promovendo a ativação intra-acinar de tripsina e outras enzimas digestivas. No entanto, deve-se notar que a maioria dos alcoólicos nunca desenvolveu pancreatite e aqueles que desenvolvem geralmente o fazem depois de muitos anos de abuso de álcool. Portanto, muitos aspectos da fisiopatologia da pancreatite alcoólica permanecem obscuros.

Outros mecanismos comprovados ou suspeitos de provocarem casos esporádicos de de pancreatite aguda incluem (Tabela 19-1):

- **Distúrbios metabólicos**, como hipertrigliceridemia e estados hipercalcêmicos, como o hiperparatireoidismo.
- **Lesões genéticas**, descritas a seguir.
- **Medicamentos**. Mais de 85 medicamentos foram implicados, incluindo furosemida, azatioprina, 2′,3′-didesóxi-inosina, estrogênios e muitos outros. Na maioria dos casos, o mecanismo de pancreatite induzida por fármacos é desconhecido.
- **Lesão traumática de células acinares**, seja por trauma abdominal fechado ou por lesão iatrogênica durante cirurgia ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.
- **Lesão isquêmica de células acinares**, causada por choque, trombose vascular, embolia e vasculites.
- As **infecções**, incluindo a caxumba, podem levar à pancreatite aguda por lesão direta das células acinares.

Fatores hereditários estão sendo cada vez mais reconhecidos como uma importante causa de pancreatite. A pancreatite hereditária é caracterizada por ataques recorrentes de pancreatite aguda grave, muitas vezes começando na infância e, finalmente, levando à pancreatite crônica. O distúrbio é geneticamente diversificado, mas **o aspecto comum à maioria das formas é um defeito que aumenta ou mantém a atividade de tripsina** (Tabela 19-2). Três genes relacionados à pancreatite hereditária merecem atenção especial: *PRSS1*, *SPINK1* e CFTR. A maioria dos casos hereditários é devida às mutações de ganho de função no gene

tripsinogênio (também conhecido como *PRSS1*). Algumas dessas mutações genéticas de *PRSS1* tornam a tripsina resistente à autoinativação, anulando um importante mecanismo de *feedback* negativo; outras mutações parecem deixar o tripsinogênio mais propenso à ativação proteolítica. A pancreatite hereditária associada à mutação do tripsinogênio tem um padrão autossômico dominante de hereditariedade, tipicamente evidenciado em distúrbios associados às mutações de ganho de função.

A pancreatite hereditária também pode ser causada por mutações com perda de função em *SPINK1*, já descrito como um gene que codifica um inibidor da tripsina. Como esperado, essa forma de pancreatite hereditária tem um modo autossômico recessivo de herança.

Conforme discutido em detalhe no Capítulo 5, a fibrose cística é causada por mutações no gene regulador da condução transmembrana da fibrose cística (*CFTR*), e as mutações homozigóticas e mesmo heterozigóticas do gene *CFTR* estão associadas à pancreatite, as últimas particularmente em pacientes que também têm mutações em *SPINK1*. As mutações no *CFTR* diminuem a secreção de bicarbonato por células do ducto pancreático, promovendo, assim, a condensação da proteína, a obstrução do canal e o desenvolvimento da pancreatite.

Pacientes com pancreatite hereditária têm um risco 40% maior de desenvolver câncer de pâncreas, mais um exemplo da associação nefasta de lesão tecidual e inflamação crônicas com neoplasia.

Morfologia

A morfologia da pancreatite aguda varia desde triviais inflamação e edema a uma grave e extensa necrose com hemorragia. As alterações básicas são **(1) extravasamentos microvasculares e edema, (2) necrose gordurosa, (3) inflamação aguda, (4) destruição do parênquima pancreático, e (5) destruição dos vasos sanguíneos e hemorragia intersticial**. A extensão de cada uma dessas alterações depende da duração e severidade do processo.

Na forma mais branda, **pancreatite aguda intersticial**, as alterações histológicas estão limitadas a uma leve inflamação, edema intersticial e áreas focais de necrose gordurosa no pâncreas e no tecido adiposo peripancreático (Fig. 19-3). A necrose gordurosa, como vimos, resulta da atividade enzimática da lipase. Os ácidos graxos liberados combinam com o cálcio para formar sais insolúveis que conferem aparência microscópica granular azul às células adiposas (Cap. 2).

FIGURA 19-3 Fotomicrografia mostrando uma região de necrose de gordura, à direita, e necrose focal do parênquima pancreático *(centro)*.

Na forma mais grave, **pancreatite necrosante aguda**, há necrose dos tecidos acinares e ductais, assim como das ilhotas de Langerhans. As lesões vasculares podem provocar hemorragia no parênquima pancreático. Macroscopicamente, o tecido pancreático é hemorrágico, vermelho-enegrecido, com focos branco-amarelados de necrose gordurosa calcificada (Fig. 19-4). Focos de necrose gordurosa também podem ser encontrados em áreas adiposas extrapancreáticas, como no omento, no mesentério intestinal e até mesmo fora da cavidade abdominal, como no tecido adiposo subcutâneo. Na maioria dos casos, a cavidade peritoneal contém um fluido seroso, ligeiramente turvo, acastanhado, no qual glóbulos de gordura (provenientes da ação de enzimas sobre o tecido adiposo) podem ser encontrados. Na sua forma mais grave, a **pancreatite hemorrágica**, uma extensa necrose parenquimatosa é acompanhada por uma hemorragia abundante dentro da glândula pancreática.

FIGURA 19-4 O pâncreas seccionado longitudinalmente, revelando áreas escuras de hemorragia na cabeça e área focal pálida, de necrose gordurosa peripancreática *(superior, à esquerda)*.

Aspectos Clínicos

A *dor abdominal* é a manifestação principal da pancreatite aguda. Caracteristicamente, a dor é constante e intensa e se localiza na parte superior das costas e, ocasionalmente, no ombro esquerdo. Sua gravidade pode variar de leve e desconfortável a severa e incapacitante. Sintomas como anorexia, náuseas e vômitos frequentemente acompanham a dor. Os níveis plasmáticos elevados de amilase e lipase favorecem o diagnóstico de pancreatite aguda, assim como a exclusão de outras causas de dor abdominal.

O desenvolvimento de pancreatite aguda é uma emergência médica. Esses pacientes costumam apresentar um calamitoso aparecimento súbito de "abdome agudo". Muitas das características sistêmicas da pancreatite aguda grave podem ser atribuídas à liberação de enzimas tóxicas, citocinas e outros mediadores na circulação e à explosiva ativação da resposta inflamatória sistêmica, resultando em *leucocitose, coagulação intravascular disseminada, edema, síndrome da angústia respiratória aguda e necrose gordurosa difusa*. Podem ocorrer choque, devido à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Cap. 4) e necrose tubular renal aguda.

Achados laboratoriais incluem a *elevação acentuada dos níveis séricos de amilase* durante as primeiras 24 horas, seguida por um aumento do nível de lipase sérica de 72 a 96 horas após o início da crise. A *glicosúria* ocorre em 10% dos casos. A *hipocalcemia* pode resultar da precipitação de sabões de cálcio na gordura necrótica. A visualização direta do pâncreas aumentado e inflamado através da tomografia computadorizada é útil no diagnóstico de pancreatite.

A principal abordagem para a pancreatite aguda é o "descanso" do pâncreas através da restrição total da ingestão oral e pelo suporte terapêutico com analgésicos e fluidos intravenosos. Embora a maioria dos indivíduos com pancreatite aguda se recupere completamente, cerca de 5% dos que apresentam pancreatite aguda grave morrem durante a primeira semana da doença. A síndrome da angústia respiratória aguda e a insuficiência renal aguda são complicações ameaçadoras. As sequelas pode incluir um *abscesso pancreático* estéril e um *pseudocisto pancreático* (ver adiante). Em 40% a 60% dos pacientes com pancreatite necrosante aguda, os restos necróticos são infectados, geralmente, por organismos Gram-negativos a partir do trato alimentar, o que complica ainda mais o curso clínico. Falência orgânica sistêmica e necrose no pâncreas têm prognósticos ruins.

Conceitos-chave

- A pancreatite aguda é uma lesão *reversível* do parênquima pancreático associada à inflamação.
  - A pancreatite aguda pode ser causada por:
  - Ingestão excessiva de álcool
  - Obstrução do ducto pancreático (p. ex., cálculos biliares)
  - Fatores genéticos (p. ex., *PRSS1*, *SPINK1*)
  - Lesões traumáticas
  - Medicamento
  - Infecções (p. ex., caxumba)
  - Distúrbios metabólicos levando a hipercalcemia
  - Isquemia
  - A principal característica de todas essas causas é que elas promovem a ativação inapropriada de enzimas digestivas dentro do parênquima pancreático
  - Os sinais clínicos incluem dor abdominal aguda, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e níveis séricos elevados de lipase e amilase

Pancreatite Crônica

A pancreatite crônica é definida como uma inflamação prolongada do pâncreas associada com uma destruição *irreversível* do parênquima exócrino, fibrose e, nos estágios mais avançados, destruição do parênquima endócrino. A prevalência de pancreatite crônica varia entre 0,04% e 5%; os pacientes mais afetados são homens de meia-idade. **A causa mais comum de pancreatite crônica é, de longe, o abuso de álcool em longo prazo**. Além do álcool, a pancreatite crônica é associada às seguintes condições:

- *Obstrução* prolongada do ducto pancreático por cálculos ou neoplasias.
- *Lesão autoimune* da glândula.
- *Pancreatite hereditária*, como discutido em pancreatite aguda; até 25% da pancreatite crônica tem uma base genética.

Patogenia

A pancreatite crônica, na maioria das vezes, segue-se a episódios repetidos de pancreatite aguda. Sugere-se que a pancreatite aguda inicie uma sequência de fibrose perilobular, distorção ductal e alterações nas secreções pancreáticas. Ao longo do tempo e com episódios múltiplos, pode levar à perda de parênquima pancreático e à fibrose.

A lesão pancreática crônica, qualquer que seja a sua causa, leva à produção local de mediadores inflamatórios que causam fibrose e perda de células acinares. Enquanto as citocinas produzidas durante a pancreatite aguda e crônica são similares, os fatores fibrogênicos tendem a predominar na pancreatite crônica. Essas citocinas fibrogênicas incluem o fator transformante do crescimento-β (TGF-β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas, que induzem a ativação e a proliferação de miofibroblastos periacinares (células estreladas pancreáticas), resultando na deposição de colágeno e fibrose (Fig. 19-5).

FIGURA 19-5 Comparação dos mediadores na pancreatite aguda e crônica. Na pancreatite aguda acinar, a lesão resulta na liberação de enzimas proteolíticas, levando a uma cascata de eventos, incluindo a ativação da cascata de coagulação, inflamação aguda e crônica, lesão vascular e edema. Na maioria dos pacientes, a resolução completa da lesão aguda ocorre com a restauração da massa de células acinares. Na pancreatite crônica, episódios repetidos de lesões de células acinares levam à produção de citocinas pró-fibrogênicas, como fator transformante do crescimento-β (TGF-β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o que resulta na proliferação dos miofibroblastos, secreção de colágeno e remodelação da matriz extracelular (MEC). Lesões repetidas produzem perda irreversível da massa de células acinares, fibrose e insuficiência pancreática.

A *pancreatite autoimune* é uma forma patogenicamente distinta de pancreatite crônica que está associada à presença de plasmócitos secretores de IgG4 no pâncreas. A pancreatite autoimune é uma manifestação de doenças relacionadas à IgG (Cap. 6), que pode envolver vários tecidos. A pancreatite autoimune pode imitar os sinais e sintomas do carcinoma pancreático. É importante reconhecê-la porque a mesma responde à terapia com esteroide.

Morfologia

A pancreatite crônica é caracterizada por fibrose, atrofia e destruição de ácinos e dilatação variável de ductos pancreáticos (Fig. 19-6*A*). Macroscopicamente, a glândula é rígida, por vezes com ductos extremamente dilatados e visíveis contendo concreções calcificadas. Essas alterações são tipicamente

acompanhadas por um infiltrado inflamatório crônico em torno dos lóbulos e dos ductos. O epitélio ductal pode ser atrofiado ou hiperplásico, ou pode mostrar metaplasia escamosa. A destruição acinar é um aspecto constante. Geralmente, há preservação relativa das ilhotas de Langerhans, que se tornam incorporadas no tecido fibroso e podem se fundir e parecer ampliadas, mas na doença avançada as ilhotas também são perdidas. A pancreatite crônica causada por abuso de álcool é caracterizada pela dilatação ductal e por concreções proteicas intraluminais e calcificações (Fig. 19-6*B*). A **pancreatite autoimune** é caracterizada por um infiltrado inflamatório celular misto ductal, venulite, e numerosos plasmócitos secretores de IgG4.

FIGURA 19-6 Pancreatite crônica. **A,** Fibrose e atrofia extensas deixaram apenas ilhotas residuais *(à esquerda)* e ductos *(à direita)*, com esparsas células inflamatórias crônicas e alguns focos do tecido acinar. **B,** Maior aumento, demonstrando ducto dilatado com concreção luminal eosinofílica densa em um paciente com pancreatite crônica alcoólica.

Aspectos clínicos

A pancreatite crônica pode se apresentar de diversas formas. Pode estar associada a repetidas crises de pancreatite aguda ou a ataques repetidos de dor abdominal moderada a grave, ou a persistentes dores abdominais e nas costas. Esses ataques podem ser desencadeados por abuso de álcool, excessos alimentares (por aumentar a

demanda no pâncreas), ou pelo uso de opiáceos e outros fármacos que aumentam o tônus do esfíncter de Oddi. Em outros pacientes, a doença pode ser totalmente silenciosa até que se desenvolva insuficiência pancreática e diabetes melito devido à destruição do pâncreas exócrino e endócrino.

O diagnóstico da pancreatite crônica exige um alto grau de suspeição

Durante um ataque de dor abdominal, pode haver febre baixa, e leve a moderada elevação nos níveis séricos de amilase. Porém, quando a doença está presente há muito tempo, a destruição das células acinares pode ser tão grande que elimina essas pistas de diagnóstico. Obstruções provocadas por cálculos podem ser evidentes pela icterícia ou por elevações dos níveis séricos da fosfatase alcalina. Um achado muito útil é a visualização de calcificações no pâncreas através da tomografia computadorizada e da ultrassonografia. A perda de peso e o edema devido à baixa albumina pela má absorção causada pela insuficiência pancreática exócrina também auxiliam no diagnóstico.

Embora a pancreatite crônica não seja geralmente considerada como uma condição de risco à vida, as perspectivas em longo prazo para os indivíduos com pancreatite crônica são ruins, com uma taxa de mortalidade de 50% dentro de 20 a 25 anos. Insuficiência pancreática exócrina, má absorção crônica e diabetes melito podem levar a significativa morbidade e contribuem para a mortalidade. Em outros pacientes, a **dor crônica grave** é o principal problema. **Pseudocistos pancreáticos** (ver adiante) se desenvolvem em cerca de 10% dos pacientes. Como mencionado, os pacientes com pancreatite hereditária têm 40% de risco de desenvolver câncer de pâncreas ; se este aumento do risco de câncer pode estender-se a outras formas de pancreatite crônica, é incerto.

Conceitos-chave

- A pancreatite crônica é caracterizada por *lesão irreversível* do pâncreas que leva a fibrose, perda de parênquima pancreático, perda das funções exócrina e endócrina, e alto risco de desenvolvimento de pseudocistos.
  - A pancreatite crônica é mais frequentemente causada por:
  - Ataques repetidos de pancreatite aguda
  - Abuso crônico de álcool
  - Mutações da linha germinativa em genes tais como *CFTR* (o gene que codifica o transportador que é defeituoso na fibrose cística), particularmente quando combinadas com fatores de estresse ambientais
  - Os sinais clínicos incluem dor abdominal intermitente ou persistente, má absorção intestinal e diabetes

Cistos não Neoplásicos

Uma grande variedade de cistos pode surgir no pâncreas. A maioria consiste em pseudocistos não neoplásicos (discutidos mais adiante), porém cistos congênitos e neoplásicos também podem ocorrer.

Cistos Congênitos

Cistos congênitos são cistos uniloculares, com parede delgada, e acredita-se que resultem do desenvolvimento anômalo dos ductos pancreáticos. Variam em tamanho, de lesões microscópicas até 5 cm de diâmetro, e são revestidos por um epitélio cúbico uniforme e brilhante ou, se a pressão intracística for alta, por uma camada de células delgada e aplanada. Cistos congênitos são envolvidos em uma cápsula fibrosa fina e preenchidos com um líquido seroso claro. Os cistos congênitos podem ser esporádicos, ou parte de condições hereditárias como *a doença renal policística autossômica dominante* (Cap. 20) e *doença de von Hippel-Lindau* (Cap. 28). Cistos nos rins, fígado e pâncreas frequentemente coexistem na doença renal policística. Na doença de von Hippel-Lindau, as neoplasias vasculares são encontradas na retina e no cerebelo ou no tronco cerebral, em associação com cistos congênitos (e também com neoplasias) no pâncreas, fígado e rim.

Pseudocistos

Pseudocistos são coleções localizadas de material necrótico e hemorrágico que são ricas em enzimas pancreáticas

e não possuem um revestimento epitelial (daí o prefixo “pseudo”). Pseudocistos são responsáveis por aproximadamente 75% de cistos no pâncreas. Eles geralmente surgem na sequência de um ataque de pancreatite aguda, particularmente quando sobreposta à pancreatite alcoólica crônica. Lesões traumáticas no pâncreas também podem originar pseudocistos.

Morfologia

Os pseudocistos são geralmente solitários e podem situar-se dentro do pâncreas ou mais comumente envolver o saco omental menor ou o retroperitônio, entre o estômago e o cólon transverso, ou entre o estômago e o fígado. Eles podem até mesmo ser subdiafragmáticos (Fig. 19-7*A*). Pseudocistos são formados quando áreas de necrose hemorrágica da gordura intrapancreática ou peripancreática são isoladas por tecido fibroso e tecido de granulação (Fig. 19-7*B*). Variam em tamanho de 2 a 30 cm de diâmetro.

FIGURA 19-7 Pseudocisto pancreático. **A,** Secção transversal revelando um cisto mal definido com parede marrom-escura necrosada. **B,** O cisto carece de um verdadeiro revestimento epitelial e, em vez disso, é revestido por fibrina e tecido de granulação.

Embora muitos pseudocistos se resolvam espontaneamente, podem se tornar secundariamente infectados, e pseudocistos maiores podem comprimir ou até mesmo sofrer perfuração dentro de estruturas adjacentes.

Neoplasias

Um amplo espectro de neoplasias exócrinas pode surgir no pâncreas. Elas podem ser císticas ou sólidas, algumas são benignas e outras estão entre as mais letais de todas as neoplasias malignas. Os tumores neuroendócrinos também ocorrem no pâncreas e são discutidos no Capítulo 24.

Neoplasias Císticas

As neoplasias císticas são diversos tumores que vão desde os cistos benignos inofensivos a lesões que podem ser de precursoras a invasivas, potencialmente letais, cancerígenas. Apenas 5% a 15% de todos os cistos pancreáticos são neoplásicos (a maioria dos cistos é de pseudocistos; veja a seção anterior), sendo que as neoplasias císticas perfazem menos de 5% de todas as neoplasias do pâncreas. As neoplasias serosas císticas são inteiramente benignas, enquanto outras, como neoplasias papilares intraductais mucinosas e neoplasias císticas mucinosas, são pré-cancerígenas. O sequenciamento recente de todo o exoma identificou alterações genéticas específicas para cada tipo de neoplasia cística.

As *neoplasias císticas serosas* são neoplasias multicísticas que geralmente ocorrem na cauda do pâncreas. Os cistos são pequenos (1 a 3 mm), revestidos por células cúbicas ricas em glicogênio, e contêm um líquido fino, claro e cor de palha (Fig. 19-8). Elas são responsáveis por cerca de 25% de todas as neoplasias císticas do pâncreas. Essas neoplasias são duas vezes mais frequentes em mulheres do que em homens e geralmente aparecem na 6ª a 7ª décadas de vida, com sintomas inespecíficos, como dores abdominais. Muitas agora são detectadas incidentalmente durante exames de imagem para outra indicação. As neoplasias císticas serosas, chamadas de cistadenomas serosos, são quase sempre benignas, e se forem pequenas podem ser observadas com segurança. A ressecção cirúrgica é curativa na maioria dos pacientes. A inativação do gene supressor de tumor *VHL* é a anormalidade genética mais comum em neoplasias císticas serosas.

FIGURA 19-8 Neoplasia cística serosa (cistadenoma seroso). **A,** Secção transversal de uma neoplasia cística serosa. Apenas uma borda fina de parênquima pancreático normal permanece. Os cistos são relativamente pequenos e contêm líquido claro, cor de palha. **B,** Os cistos são revestidos por epitélio cuboide sem atipia.

Cerca de 95% das *neoplasias císticas mucinosas* surgem em mulheres, e, em contraste com as neoplasias císticas serosas, elas podem ser precursoras de carcinomas invasivos. Essas neoplasias geralmente surgem na cauda do pâncreas e se apresentam como massas de crescimento lento e indolores. As cavidades císticas são maiores do que as presentes nas neoplasias císticas serosas. Elas são preenchidas com mucina espessa e tenaz e revestidas por um epitélio colunar produtor de mucina associado a um estroma denso semelhante ao estroma do ovário (Fig. 19-9). Um terço das neoplasias císticas mucinosas ressecadas cirurgicamente abriga um adenocarcinoma invasivo associado. Embora a ressecção cirúrgica seja curativa para neoplasias císticas mucinosas não invasivas, metade dos pacientes com carcinoma invasivo provenientes de um tumor cístico mucinoso morrerá de sua doença. A detecção e o tratamento precoces antes de um câncer invasivo se desenvolver são, portanto, fundamentais. O oncogene *KRAS* e os genes supressores de tumores *TP53* e *RNF43* são frequentemente mutantes nessas neoplasias.

FIGURA 19-9 Neoplasia cística mucinosa do pâncreas com displasia de baixo grau. **A,** Secção transversal de um cisto multiloculado mucinoso na cauda do pâncreas. Os cistos são grandes e cheios de mucina espessa. **B,** Os cistos são revestidos por epitélio colunar mucinoso, e um denso estroma "ovariano" é observado.

As *neoplasias intraductais papilares mucinosas* (*NIPMs*) são neoplasias produtoras de mucina que comprometem os grandes ductos do pâncreas. Em contraste com as neoplasias císticas mucinosas, as NIPMs ocorrem mais frequentemente em homens do que em mulheres, e envolvem a cabeça do pâncreas com mais frequência do que a cauda. Dez a vinte por cento são multifocais. Duas características são importantes na distinção entre as NIPMs e as neoplasias císticas mucinosas: (1) ausência do denso estroma "ovariano" visto em neoplasias císticas mucinosas, e (2) o envolvimento de um ducto pancreático (Fig. 19-10). Assim como com neoplasias císticas mucinosas, as NIPMs podem progredir para um câncer invasivo. A detecção precoce e o tratamento de NIPMs antes de progredir para um câncer invasivo são, portanto, fundamentais. As mutações

frequentes nos oncogenes *GNAS* e *KRAS* e nos genes supressores de tumor *TP53*, *SMAD4* e *RNF43* foram relatadas nessas neoplasias.

FIGURA 19-10 Neoplasia intraductal papilar mucinosa. **A,** Secção transversal da cabeça do pâncreas, mostrando uma neoplasia papilar proeminente distendendo o ducto pancreático principal. **B,** A neoplasia envolve o ducto pancreático principal *(à esquerda)* e se estende para dentro dos menores ductos e dúctulos *(à direita)*.

A incomum *neoplasia sólida pseudopapilar* é vista principalmente em mulheres jovens. Essas grandes neoplasias malignas bem circunscritas têm componentes sólidos e císticos cheios de detritos hemorrágicos. As células neoplásicas crescem em grupamentos sólidos, ou, como o nome sugere, como projeções pseudopapilares, e muitas vezes parecem ser pouco coesas. Tais neoplasias geralmente causam desconforto abdominal devido à sua grande dimensão. Deve-se notar que essa neoplasia é quase sempre associada à hiperativação da via de sinalização Wnt devido a mutações ativadoras adquiridas do oncogene *CTNNB1* (β-catenina). A ressecção cirúrgica é o tratamento indicado. Embora algumas neoplasias sólidas pseudopapilares sejam localmente agressivas, a maioria dos pacientes é curada após a ressecção cirúrgica completa do tumor.

Conceitos-chave

- Praticamente todas as neoplasias císticas serosas são benignas.
- As neoplasias intraductais papilares mucinosas e as neoplasias císticas mucinosas são neoplasias císticas não invasivas curáveis, que podem progredir para carcinomas invasivos incuráveis.
- Cada uma das principais neoplasias císticas tem um perfil mutacional relativamente específico.

Carcinoma Pancreático

O adenocarcinoma ductal infiltrante do pâncreas, mais comumente conhecido como câncer de pâncreas, é a quarta principal causa de mortes por câncer nos Estados Unidos, precedido apenas pelo câncer de pulmão, de cólon e de mama, e apresenta uma das maiores taxas de mortalidade, comparado aos outros tipos de câncer. Estimou-se que, em 2013, o câncer de pâncreas atingiria cerca de 44 mil estadunidenses, e praticamente todos eles morreriam de sua doença. A taxa de sobrevida de 5 anos é lastimável, menos de 5%.

Precursores do Câncer de Pâncreas

Acredita-se que o câncer de pâncreas invasivo surja a partir de lesões precursoras não invasivas bem definidas, em pequenos ductos, chamadas de *neoplasia intraepitelial pancreática* (NIpan, Fig. 19-11). Assim como existe uma progressão colorretal do epitélio não neoplásico para o adenoma ao carcinoma invasivo (Caps. 7 e 17), há uma progressão no pâncreas do epitélio não neoplásico para a NIpans e até o carcinoma invasivo. A sequência da NIpan-carcinoma invasivo é apoiada pelas seguintes observações:

FIGURA 19-11 Neoplasia intraepitelial grau 3 (NIpan-3) envolvendo um pequeno ducto pancreático.

- As alterações genéticas e epigenéticas identificadas nas NIpans são semelhantes àquelas presentes nos cânceres invasivos.
- NIpans são frequentemente encontradas no parênquima pancreático adjacente aos carcinomas infiltrativos.
- NIpans precedem o desenvolvimento de câncer invasivo em cobaias geneticamente modificadas para câncer de

pâncreas.

- Relatos de casos isolados documentaram que alguns indivíduos com NIpans posteriormente desenvolveram câncer de pâncreas invasivo.

As células epiteliais das NIpans apresentam um dramático encurtamento dos telômeros. Um acentuado encurtamento no comprimento dos telômeros nas NIpans podem predispor ao acúmulo progressivo de anormalidades cromossômicas e ao desenvolvimento de carcinoma invasivo (Cap. 7).

Com base nessas observações, foi proposto um modelo para a progressão da NIpans (Fig. 19-12).

FIGURA 19-12 Modelo para a progressão de ductos normais *(extrema esquerda)* através de NIpans *(centro)* para carcinoma invasivo *(extrema direita)*. Postula-se que o encurtamento dos telômeros e as mutações do oncogene *KRAS* ocorram no início, que a inativação do gene de supressão tumoral *CDKN2A* que codifica o regulador do ciclo celular p16 sta ocorra em lesões de grau intermediário e que a inativação dos genes de supressão tumoral *TP53*, *SMAD4* e *BRCA2* ocorra em lesões de grau superior (NIpan-3). É importante observar que, enquanto há uma sequência temporal geral de mudanças, o acúmulo de mutações múltiplas é mais importante do que sua ocorrência em uma ordem específica. (Adaptada de Wilentz RE, et al: Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that *DPC4* inactivation occurs late in neoplastic progression. Cancer Res 2000;60:2002.)

Patogenia

Vários genes são somaticamente mutantes ou epigeneticamente silenciados em cada carcinoma do pâncreas, de acordo com a sua evolução gradual de lesões precursoras, e os padrões de alterações genéticas em carcinomas do pâncreas, como grupo, diferem daqueles observados em outras doenças malignas. As alterações moleculares na carcinogênese do pâncreas estão resumidas na Tabela 19-3 e incluem os seguintes:

Tabela 19-3

Alterações Moleculares Somáticas no Adenocarcinoma Pancreático Invasivo

Gene	Região Cromossômica	Percentual de Carcinoma com Alteração Genética	Função do Gene
Oncogenes			
KRAS	12p	90	Transdutor de sinal do fator de crescimento
AKT2	19q	10-20	Transdutor de sinal do fator de crescimento
MYB	6q	10	Fator de transcrição
NCOA3/AIB1	20q	10	Regulador de cromatina
MAP2K4/MKK4	17p	5	Transdutor de sinal do fator de crescimento
Genes de Supressão Tumoral e Reparo de DNA			
p16/CDKN2A	9p	95	Regulador negativo do ciclo celular
TP53	17p	50-70	Resposta ao dano no DNA
SMAD4	18q	55	Via do TGF-β
GATA-6	18q	10	Fator de transcrição
RB	13q	5	Regulador negativo do ciclo celular
STK11	19p	5	Regulação do metabolismo celular
ATM	11q	5	Resposta ao dano no DNA
ARID1A	1p	4	Regulador de cromatina
TGFBR1	9q	2	Via do TGF-β
TGFBR2	3p	2	Via do TGF-β

KRAS

O *KRAS* (cromossomo 12p) é o oncogene mais frequentemente alterado no câncer de pâncreas, com mutações pontuais ativadoras presentes em 90% a 95% dos casos. Essas mutações pontuais resultam em ativação constitutiva do KRAS, que é uma pequena proteína de ligação ao GTP que normalmente participa de eventos de sinalização a jusante de receptores do fator de crescimento com atividade intrínseca da tirosina-cinase (Caps. 1 e 7). A sinalização do KRAS ativa um número de vias a jusante que aumentam o crescimento e a sobrevivência celular, mais notavelmente as vias de MAPK e PI3K/AKT (Cap. 7).

CDKN2A

O gene *CDKN2A* (cromossomo 9p) é inativado em 95% dos cânceres de pâncreas, tornando-se o gene supressor de tumor mais frequentemente inativado nessas neoplasias. Esse *locus* complexo codifica duas proteínas supressoras de tumor (Cap. 7): p16/INK4a, um inibidor de cinase dependente de ciclina que antagoniza a progressão do ciclo celular, e a ARF, uma proteína que aumenta a função da proteína supressora de tumor p53.

SMAD4

O gene supressor de tumor *SMAD4* (cromossomo 18q) é inativado em 55% dos cânceres de pâncreas. O *SMAD4* codifica uma proteína que desempenha um papel importante na transdução de sinal a partir da família TGF-β de receptores da superfície celular. O *SMAD4* é raramente inativado em outros tipos de câncer.

TP53

A inativação do gene supressor tumoral *TP53* (cromossomo 17p) ocorre em 70% a 75% dos cânceres de pâncreas. Este gene codifica a p53, uma proteína de ligação a DNA nuclear que pode responder aos danos ao DNA por parar o crescimento celular, induzindo a morte celular (apoptose) ou causando a senescência celular (Cap. 7).

Outros genes

Um número crescente de *loci* genéticos menos comuns, mas não menos importantes, têm sido reportados também como danificados no câncer de pâncreas (Tabela 19-3).

Anomalias na metilação do DNA

Várias anomalias na metilação do DNA também ocorrem no câncer de pâncreas. A hipermetilação do promotor de vários genes supressores tumorais, incluindo o *CDKN2A*, está associada ao silenciamento transcricional dos genes.

Expressão gênica

Além de alterações no DNA, as análises globais de expressão gênica identificaram vários caminhos que parecem ser anormalmente ativos no câncer de pâncreas. Essas vias e as suas consequências são alvos potenciais para novas terapias e podem formar a base de futuros testes de pesquisas. Por exemplo, constatou-se que a via de sinalização de Hedgehog é ativada em câncer de pâncreas e representa um potencial alvo terapêutico.

Epidemiologia e herança

O câncer de pâncreas é essencialmente uma doença de adultos mais velhos, e 80% dos casos ocorrem em pessoas com idade entre 60 e 80 anos. É mais comum em negros do que em brancos e é ligeiramente mais comum em indivíduos com ascendência judaica Ashkenazi.

A mais forte influência ambiental é o *tabagismo*, acreditando-se que esse fator dobre o risco de câncer de pâncreas. Mesmo que a magnitude desse aumento de risco não seja grande, o impacto do tabagismo sobre o câncer de pâncreas é significativo devido ao grande número de pessoas que fumam. O consumo de uma dieta rica em gorduras também é associado, porém com menos consistência. A pancreatite crônica e o diabetes melito são fatores de risco e complicações para o câncer de pâncreas. Em um paciente individual é difícil descobrir se a pancreatite crônica é a causa do câncer de pâncreas ou se ela é apenas um efeito da doença, pois pequenos focos de câncer de pâncreas podem também bloquear os ductos pancreáticos e produzir a pancreatite crônica. Argumento semelhante se aplica à associação de diabetes melito ao câncer no pâncreas, em que o diabetes pode se desenvolver como consequência do câncer de pâncreas e o diabetes melito de início recente em um paciente idoso pode ser o primeiro sinal de que o paciente tem câncer de pâncreas.

Grupos familiares com câncer de pâncreas têm sido reportados e um número crescente de defeitos genéticos hereditários é reconhecido como responsável pelo risco elevado para o desenvolvimento da doença (Tabela 19-4). As mutações no *BRCA2* são responsáveis por cerca de 10% dos casos de câncer de pâncreas em judeus Ashkenazi. Pacientes com essas mutações podem não apresentar uma história familiar de câncer de mama ou de ovário. As mutações germinativas em *CDKN2A* estão associadas ao câncer de pâncreas e quase sempre são observadas em indivíduos de famílias com um aumento da incidência de melanoma, que também abriga frequentemente mutações com perda de função de *CDKN2A*.

Tabela 19-4

Predisposição Hereditária ao Câncer de Pâncreas

Distúrbio	Gene	Aumento do Risco de Câncer de Pâncreas (Em Vezes)	Risco de Câncer de Pâncreas aos 70 Anos (%)
Síndrome de Peutz-Jeghers	*STK11*	130	30-60
Pancreatite hereditária	*PRSS1, SPINK1*	50-80	25-40
Síndrome do mola- melanoma múltiplo atípico familiar	*CDKN2A*	20-35	10-17
Sólido histórico familiar (três ou mais parentes com câncer de pâncreas)	Desconhecido	14-32	8-16
Câncer de mama e de ovário hereditários	Múltiplos, incluindo *BRCA1, BRCA2, PALP2, BRCA2*	4-10	5
Câncer colorretal hereditário não polipose (CCHNP)	Múltiplos, incluindo *MLH1, MSH2* (2p21)	8-10	4

Morfologia

Aproximadamente 60% dos cânceres de pâncreas surgem na cabeça da glândula, 15% no corpo e 5% na cauda, sendo que em 20% a neoplasia envolve difusamente toda a glândula. Os carcinomas do pâncreas são geralmente rígidos, branco-acinzentados, estrelados e com massas mal definidas (Fig. 19-13*A*).

FIGURA 19-13 Carcinoma do pâncreas. **A,** Secção transversal da cauda do pâncreas mostrando parênquima pancreático e um ducto pancreático normais *(à esquerda)*, uma massa mal definida com o estreitamento do ducto pancreático (*centro*), que se mostra dilatado *à direita* da massa. **B,** Glândulas irregulares estão presentes no estroma densamente fibroso, no pâncreas; algumas células inflamatórias também estão presentes.

A grande maioria dos carcinomas ductais é de adenocarcinomas que recapitulam até certo ponto o epitélio ductal normal, ao formar glândulas e secretar mucina. Duas características são típicas do câncer de pâncreas; ele é altamente invasivo (mesmo os cânceres de pâncreas invasivos "precoces" invadem extensivamente tecidos peripancreáticos) e provoca uma reação intensa no hospedeiro na forma de fibrose densa ("resposta

desmoplásica”), descrita posteriormente.

A maioria dos carcinomas da cabeça do pâncreas obstrui o ducto biliar comum distal à medida que este avança pela cabeça do pâncreas. Como consequência, há uma marcada distensão da árvore biliar em cerca de 50% nos pacientes com carcinoma da cabeça do pâncreas, sendo que a maioria deles desenvolve icterícia. Em marcado contraste, **os carcinomas do corpo e cauda do pâncreas não interferem sobre as vias biliares, permanecendo despercebidos durante algum tempo. Podem ser muito volumosos e a maioria se encontra amplamente disseminada no momento em que é descoberta**. O câncer de pâncreas frequentemente cresce ao longo dos nervos e invade o retroperitônio. Pode invadir diretamente o baço, as glândulas suprarrenais, a coluna vertebral, o cólon transverso e o estômago. Os linfonodos peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, omentais e porta-hepáticos estão frequentemente envolvidos. Metástases a distância podem ocorrer, principalmente para o fígado e pulmões.

Microscopicamente, não há diferença entre os carcinomas da cabeça, corpo e cauda do pâncreas. A aparência é geralmente de **um adenocarcinoma moderadamente a pouco diferenciado, formando estruturas tubulares abortivas ou um aglomerado de células, e demonstrando um padrão de crescimento agressivo e profundamente infiltrativo** (Fig. 19-13*B*). As glândulas malignas são irregulares e estão geralmente revestidas por células epiteliais pleomórficas cuboides e/ou colunares. Carcinomas bem diferenciados são exceções. Como observado, um aspecto característico desses cânceres é que eles provocam uma reação desmoplásica intensa com fibrose estromal densa. O acentuado grau de desmoplasia pode dificultar a interpretação de biópsias para o diagnóstico, pois muito do tecido presente é não neoplásico. A invasão perineural dentro e fora do órgão é comum, assim como a invasão de linfáticos e grandes vasos.

Variantes morfológicas menos comuns de câncer de pâncreas incluem carcinomas adenoescamosos, carcinoma coloide, carcinoma hepatoide, carcinoma medular, carcinoma de células em anel de sinete, carcinoma indiferenciado e carcinoma indiferenciado com células gigantes tipo osteoclasto.

Aspectos clínicos

De acordo com abordagens anteriores, parece evidente que os **carcinomas do pâncreas permaneçam silenciosos até que invadam as estruturas adjacentes**. A *dor* é, geralmente, o primeiro sintoma, porém no momento em que a dor aparece esses cânceres já se apresentam, geralmente, como incuráveis. A *icterícia obstrutiva* está associada à maioria dos casos de carcinoma da cabeça do pâncreas, mas raramente chama a atenção cedo o bastante para a presença de um câncer invasivo. Perda de peso, anorexia, fraqueza e sensação de mal-estar generalizado tendem a ser sinais da doença avançada. A *tromboflebite migratória*, conhecida como *síndrome de Trousseau*, ocorre em cerca de 10% dos pacientes e é atribuída à elaboração dos fatores de agregação plaquetária e pró-coagulantes do carcinoma ou de seus produtos necróticos (Cap. 4). Em uma observação triste, Armand Trousseau (1801-1867, médico do Hotel Dieu, Paris), cujo nome foi dado a este sinal, suspeitou corretamente de que ele tivesse carcinoma quando desenvolveu tromboses que apareciam e desapareciam espontaneamente (migratórias).

O curso do carcinoma pancreático é tipicamente breve e progressivo. Apesar da tendência de as lesões da cabeça do pâncreas obstruírem o sistema biliar, geralmente menos de 20% dos cânceres de pâncreas são ressecáveis no momento do diagnóstico. A maioria invadiu vasos e outras estruturas que não podem ser removidas cirurgicamente, ou originou metástase para órgãos distantes. Muitas pesquisas têm sido realizadas na busca por testes que poderiam ser úteis na detecção precoce do câncer de pâncreas. Os níveis séricos de várias enzimas e antígenos (p. ex., antígeno carcinoembrionário e antígeno CA19-9) estão muitas vezes elevados em pacientes com câncer de pâncreas. Esses marcadores, embora úteis no acompanhamento de uma resposta do paciente ao tratamento, são pouco específicos e falta a sensibilidade necessária para serem utilizados em testes de triagem. Vários recursos de imagens, como a tomografia computadorizada e a ultrassonografia endoscópica, têm-se revelado de grande valor no estabelecimento do diagnóstico, uma vez levantada a suspeita, porém não são úteis como testes de triagem.

Conceitos-chave

■ O tabagismo é a principal causa evitável de câncer no pâncreas.

- O câncer de pâncreas é um dos mais agressivos dentre os tumores sólidos.
- Muitos cânceres de pâncreas invasivos surgem de lesões precursoras histologicamente bem definidas, chamadas *neoplasias intraepiteliais pancreáticas* (NIpans).
- Os adenocarcinomas ductais provocam uma intensa resposta desmoplásica.
- Os genes mais frequentemente mutantes ou alterados pelo câncer de pâncreas incluem *KRAS*, *p16/CDKN2A*, *TP53* e *SMAD4.*
- Clinicamente, a maioria dos pacientes apresenta dor abdominal e perda de peso, por vezes acompanhadas de icterícia e trombose venosa profunda e sucumbe à doença dentro de 1 a 2 anos.

Carcinoma de Células Acinares

Assim como as células acinares normais, os carcinomas de células acinares formam grânulos de zimogênio e produzem enzimas exócrinas tais como tripsina e lipase. Quinze por cento dos indivíduos com carcinoma de células acinares desenvolvem a síndrome de necrose de gordura metastática causada pela libertação de lipase na circulação.

Pancreatoblastoma

Pancreatoblastomas são neoplasias raras que ocorrem principalmente em crianças de 1 a 15 anos. Têm uma aparência microscópica distinta, constituída por ilhas escamosas em meio às células acinares. São neoplasias malignas, mas a sobrevida é melhor com estes tumores do que para os adenocarcinomas do ducto pancreático.

Leituras sugeridas

Anomalias Congênitas

Cano, D. A., Hebrok, M., Zenker, M. Pancreatic development and disease. *Gastroenterology*. 2007; 132:745–762. *[Um estudo sobre o desenvolvimento normal do pâncreas e sobre como o desenvolvimento explica anomalias.]*

Pancreatite Aguda

Cappell, M. S. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am*. 2008; 92:889–923. [ix–x]. *[Um estudo sobre a pancreatite aguda.]*

Frossard, J. L., Steer, M. L., Pastor, C. M. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371:143–152. *[Uma revisão sobre a pancreatite aguda.]*

Giakoustidis, A., Mudan, S. S., Giakoustidis, D. Dissecting the stress activating signaling pathways in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57:653–656. *[Estuda o papel dos fatores nucleares NF-kappaB e AP-1, TNFalfa e TLR-4 na pancreatite aguda.]*

Papachristou, G. I., Clermont, G., Sharma, A., et al. Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007; 36:277–296. *[Um estudo da patogenia, imunologia e genética da pancreatite aguda grave por um dos principais especialistas no campo.]*

Vonlaufen, A., Wilson, J. S., Apte, M. V. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23:1339–1348. *[Uma visão geral da patogenia da pancreatite.]*

Yadav, D., Whitcomb, D. C. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7:131–145. *[Destaca a importância do abuso de álcool na pancreatite.]*

Pancreatite Crônica

Apte, M., Pirola, R., Wilson, J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15:2711–2722. *[Uma discussão sobre o papel das células estreladas na pancreatite.]*

Braganza, J. M., Lee, S. H., McCloy, R. F., et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011; 377:1184–1197. *[Uma visão geral da pancreatite crônica.]*

Klöppel, G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol*. 2007; 20(Suppl 1):S113–S131. *[Uma revisão sobre a patologia da pancreatite crônica.]*

LaRusch, J., Whitcomb, D. C. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27:467–474. *[Destaca o crescente reconhecimento da genética na etiologia da pancreatite.]*

Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D. C. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *International Hereditary Pancreatitis Study Group. Med Clin North Am*. 2000; 84:565–573. *[Demonstra que os pacientes com pancreatite familiar têm um risco aumentado de desenvolver câncer de pâncreas.]*

Sah, R. P., Chari, S. T. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14:95–105. *[A pancreatite autoimune é uma importante forma tratável da doença.]*

Witt, H., Apte, M. V., Keim, V., et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007; 132:1557–1573. *[Revisão sobre a pancreatite crônica.]*

Pseudocistos

Klöppel, G. Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas. *Semin Diagn Pathol*. 2000; 17:7–15. *[Discussão sobre pseudocistos por um dos maiores especialistas em patologia pancreática.]*

Neoplasias Císticas

Hruban, R. H., Takaori, K., Klimstra, D. S., et al. An illustrated consensus on the classifi cation of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:977–987. *[Orientações que definem a diferença entre duas lesões precursoras comuns.]*

Tanaka, M., Fernandez-Del Castillo, C., Adsay, V., et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012; 12:183–197. *[Orientações para a gestão clínica dos cistos.]*

Wu, J., Jiao, Y., Dal Molin, M., et al. *Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:21188–21193. *[Sequenciamento dos exomas das neoplasias císticas mais comuns do pâncreas revela um perfil de mutação específica para cada tipo de cisto.]*

Wu, J., Matthaei, H., Maitra, A., et al. Recurrent GNAS mutations defi ne an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med*. 2011; 3:92ra66. *[Descoberta de um gene específico para neoplasias mucinosas papilares intraductais.]*

Carcinoma Pancreático

Chari, S. T., Leibson, C. L., Rabe, K. G., et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008; 134:95–101. *[Estudo mostra que novos casos de diabetes podem ser o primeiro sinal de câncer de pâncreas.]*

Feldmann, G., Beaty, R., Hruban, R. H., et al. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14:224–232. *[Estudo sobre a lesão pré-cancerosa mais comum no pâncreas.]*

Habbe, N., Koorstra, J. B., Mendell, J. T., et al. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia. *C ancer Biol Ther*. 2009; 8:340–346. *[Destaca o papel dos microRNAs no câncer de pâncreas.]*

Hahn, S. A., Schutte, M., Hoque, A. T., et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science*. 1996; 271:350–353. *[Artigo clássico sobre a descoberta de um gene principal do câncer de pâncreas.]*

Hruban, R. H., Canto, M. I., Goggins, M., et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg*. 2010; 44:293–311. *[Revisão do câncer pancreático familiar.]*

Iacobuzio-Donahue, C. A., Velculescu, V. E., Wolfgang, C. L., et al. Genetic basis of pancreas cancer development and progression: Insights from whole-exome and whole-genome sequencing. *Clin Can Res*. 2012; 18:425–465. *[Visão geral das alterações genéticas em neoplasias do pâncreas.]*

Jones, S., Zhang, X., Parsons, D. W., et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008; 321:1801–1806. *[Sequenciamento do exomas de adenocarcinoma ductal do pâncreas define caminhos direcionados.]*

Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20:197–209. *[Estudo sobre os fatores de risco para o câncer de pâncreas por um perito no campo.]*

Sato, N., Fukushima, N., Maitra, A., et al. Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using highthroughput microarrays. *Cancer Res*. 2003; 63:3735–3742. *[Destaca o papel da metilação aberrante no câncer de pâncreas.]*

CAPÍTULO 20

O Rim

Charles E. Alpers e Anthony Chang

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

- Nefrite Lúpica
        - Púrpura de Henoch-Schönlein
        - Glomerulonefrites Associadas com Endocardite Bacteriana e Outras Infecções Sistêmicas
        - Nefropatia Diabética
        - Glomerulonefrite Fibrilar
        - Outros Distúrbios Sistêmicos
- Doenças Tubulares e Intersticiais
    - Lesão/Necrose Tubular Aguda
    - Nefrite Tubulointersticial
    - Pielonefrite e Infecção do Trato Urinário
        - Pielonefrite Aguda
        - Pielonefrite Crônica e Nefropatia de Refluxo
    - Nefrite Tubulointersticial Induzida por Fármacos e Tóxicos
        - Nefrite Intersticial Aguda Induzida por Fármacos
    - Outras Doenças Tubulointersticiais
        - Nefropatia Úrica
        - Hipercalcemia e Nefrocalcinose
        - Nefropatia Aguda por Fosfato
        - Nefropatia por Cilindros de Cadeias Leves (“Rim do Mieloma”)
        - Nefropatia por Cilindros Biliares
- Doenças Vasculares
    - Nefrosclerose
    - Nefrosclerose Maligna
    - Estenose da Artéria Renal
    - Microangiopatias Trombóticas
    - Outros Distúrbios Vasculares
        - Doença Renal Isquêmica Aterosclerótica
        - Doença Renal Ateroembólica
        - Nefropatia Falciforme
        - Necrose Cortical Difusa
        - Infartos Renais
- Anomalias Congênitas e de Desenvolvimento
- Doenças Císticas do Rim
    - Doença Renal Policística Autossômica Dominante (do Adulto)
    - Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (Infantil)
    - Doenças Císticas da Medula Renal
        - Rim em Esponja Medular
        - Nefronoftise e Doença Cística Medular com Início do Adulto
    - Displasia Renal Multicística
    - Doença Cística Adquirida (Associada à Diálise)
    - Cistos Simples
- Obstrução do Trato Urinário (Uropatia Obstrutiva)
    - Urolitíase (Cálculos Renais)

O que é o homem a não ser uma máquina engenhosa, desenhada para transformar, com uma "infinita destreza, o vinho tinto de Shiraz em urina?" Assim disse o narrador em *Sete Contos Góticos*, de Isak Dinesen. Mais precisamente, e com menos poesia, os rins humanos servem para converter mais de 1.700 L de sangue por dia em cerca de 1 L de um fluido altamente concentrado chamado *urina*. Ao fazê-lo, o rim excreta os resíduos do metabolismo, regula precisamente a concentração corporal de água, sal, cálcio, fósforo e outros ânions e cátions e mantém o equilíbrio ácido apropriado do plasma. O rim também serve como um órgão endócrino, secretando hormônios tais como eritropoietina, renina e prostaglandinas, e regulando o metabolismo da vitamina D. Os mecanismos fisiológicos que o rim desenvolveu para desempenhar essas funções requerem um alto grau de complexidade estrutural.

Doenças renais são responsáveis por grandes morbidade e mortalidade. Na última avaliação em 2009, mais de 570 mil americanos tinham a doença renal em fase terminal (DRFT), dos quais dois terços são mantidos em diálise, a um custo de cerca de 42,5 bilhões dólares. A taxa de mortalidade de 1 ano da DRFT, quando o risco aumentado de doença cardiovascular conferida pela DRFT é considerado, supera a da maioria dos cânceres recém-diagnosticados. A lesão renal aguda ocorre em mais de 2 milhões de pessoas em todo o mundo, e é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) e DRFT. Além disso, milhões de pessoas são afetadas anualmente por doenças renais não fatais, principalmente infecções do rim ou do trato urinário inferior, cálculos renais e obstrução urinária. A disponibilidade de diálise e o sucesso do transplante renal têm melhorado as perspectivas para os pacientes.

O estudo das doenças renais é facilitado por sua divisão em doenças que afetam os quatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, interstício e vasos sanguíneos. Essa abordagem é útil, já que as manifestações precoces da doença que afeta cada um desses componentes tendem a ser distintas. Além disso, alguns componentes parecem ser mais vulneráveis a formas específicas de agressão renal; por exemplo, **a maioria das doenças glomerulares é imunologicamente mediada, enquanto os distúrbios tubulares e intersticiais são frequentemente causados por agentes tóxicos ou infecciosos.** No entanto, alguns distúrbios afetam mais que uma estrutura, e a interdependência anatômica e funcional dos componentes do rim determina que o dano a um deles quase sempre afeta secundariamente os outros. Os distúrbios primários dos vasos sanguíneos, por exemplo, inevitavelmente afetam todas as estruturas supridas por esses vasos. Danos glomerulares graves prejudicam o fluxo através do sistema vascular peritubular; por outro lado, a destruição tubular, pelo aumento da pressão intraglomerular, pode induzir a lesão glomerular. Logo, qualquer que seja a origem, todas as formas de doença renal crônica, em última análise, destroem todos os componentes do rim, culminando no que é chamado de *rins terminais*. A reserva funcional do rim é grande e muitos danos podem ocorrer antes que haja um prejuízo funcional evidente. Por essas razões, os primeiros sinais e sintomas são de particular importância clínica.

Manifestações Clínicas das Doenças Renais

As manifestações clínicas das doenças renais podem ser agrupadas em síndromes razoavelmente bem definidas. Algumas são particulares das doenças glomerulares e outras estão presentes em doenças que afetam qualquer um dos componentes.

- A *azotemia* é uma alteração bioquímica relacionada a uma elevação dos níveis do nitrogênio ureico sanguíneo

(BUN, do inglês, *blood urea nitrogen*) e da creatinina, e está amplamente relacionada com uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). A azotemia é consequência de muitos distúrbios renais, mas também surge de distúrbios extrarrenais. É uma característica típica tanto da lesão renal aguda quanto da crônica. A *azotemia pré-renal* é encontrada quando há hipoperfusão dos rins (p. ex., hipotensão, ou por perdas excessivas de fluido por qualquer causa, ou se o volume intravascular efetivo for reduzido devido a choque, depleção de volume, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose hepática) que prejudica a função renal, na ausência de lesão parenquimatosa. *A azotemia pós-renal* é vista quando o fluxo urinário está obstruído distalmente ao rim. A liberação da obstrução é seguida pela correção da azotemia.

Quando a azotemia se torna associada a uma constelação de sinais e sintomas clínicos e alterações bioquímicas, é chamada de *uremia*. A uremia é caracterizada não somente pela falência da função excretora renal, mas também por uma série de alterações metabólicas e endócrinas que resultam dos danos renais. Os pacientes urêmicos frequentemente manifestam um envolvimento secundário do sistema gastrointestinal (p. ex., gastroenterite urêmica), de nervos periféricos (p. ex., neuropatia periférica) e do coração (p. ex., pericardite fibrinosa urêmica).

- A *síndrome nefrítica* é uma entidade clínica causada por uma doença glomerular e é dominada pelo início agudo de uma hematúria visível (hemácias na urina) ou de uma hematúria microscópica com células vermelhas dismórficas e cilindros hemáticos na urinálise, TFG diminuída, proteinúria leve a moderada, e hipertensão. É a apresentação clássica da glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda. A *glomerulonefrite rapidamente progressiva* é caracterizada como uma síndrome nefrítica com declínio rápido na TFG (de horas até dias).
- A *síndrome nefrótica*, também devida a doença glomerular, é caracterizada por uma proteinúria intensa (mais de 3,5 g/dia), hipoalbuminemia, edema grave, hiperlipidemia e lipidúria (lipídios na urina).
- A *hematúria ou proteinúria assintomática*, ou a combinação dessas duas, é geralmente uma manifestação sutil, leve, de anomalias glomerulares.
- A *lesão renal aguda* é caracterizada pelo rápido declínio da TFG (de horas a dias), com a desregulação simultânea do equilíbrio de fluidos e eletrólitos, e a retenção de escórias metabólicas normalmente excretadas pelo rim, incluindo ureia e creatinina. Em suas formas mais graves, manifesta-se por *oligúria* ou *anúria* (diminuição ou ausência de fluxo de urina). Pode resultar de injúrias glomerulares, intersticiais ou vasculares ou de injúrias tubulares agudas.
- A *doença renal crônica* (anteriormente chamada de insuficiência renal crônica) é definida pela presença de uma TFG diminuída, que é persistentemente inferior a 60 ml/minuto/1,73 m^2, por pelo menos 3 meses, devida a qualquer causa e/ou albuminúria persistente. Pode apresentar-se com declínio clinicamente silencioso da função excretora renal nas formas mais brandas, e, em casos mais graves, com sinais e sintomas prolongados de uremia. É o resultado final de todas as doenças crônicas do parênquima renal.
- Na *doença renal em fase terminal (DRFT)*, a TFG é menos de 5% da normal; este é o estágio terminal da uremia.
- Os *defeitos tubulares renais* são dominados por poliúria (formação excessiva de urina), nictúria e distúrbios eletrolíticos (p. ex., acidose metabólica). Esses são o resultado de doenças que afetam diretamente a estrutura tubular (p. ex., o complexo nefronoftise-doença cística medular), ou que causam defeitos em funções tubulares específicas. As últimas podem ser herdadas (p. ex., diabetes nefrogênico familiar, cistinúria, acidose tubular renal) ou adquiridas (p. ex., nefropatia por chumbo).
- A *obstrução do trato urinário* e os *tumores renais* têm manifestações clínicas variadas com base na localização anatômica específica e na natureza da lesão. A *infecção do trato urinário* é caracterizada por bacteriúria e piúria (bactéria e leucócitos na urina). A infecção pode ser sintomática ou assintomática, e pode afetar o rim (pielonefrite) ou a bexiga (*cistite*).
- A *nefrolitíase* (*cálculos renais*) é manifestada por espasmos de dor severa (cólica renal) e hematúria, frequentemente com formação recorrente de pedras.

Estima-se que a doença renal crônica afete 11% de todos os adultos nos Estados Unidos, com predominância particular entre os adultos mais velhos. É o resultado final de uma variedade de doenças renais, porém, mais frequentemente, devido ao diabetes e à hipertensão, e é a principal causa de morte por doença renal. A evolução da função renal normal para lesão renal crônica sintomática acontece através de uma série de fases que são definidas por meio de medidas de creatinina sérica a partir das quais as estimativas de redução na taxa de

filtração glomerular são derivadas. A doença renal crônica provoca alterações sistêmicas significativas, que estão listadas na Tabela 20-1.

Tabela 20-1

Principais Manifestações Sistêmicas da Doença Renal Crônica e Uremia

Principais Manifestações Sistêmicas da Doença Renal Crônica e Uremia
Líquidos e Eletrólitos
Desidratação
Edema
Hipercalemia
Acidose metabólica
Fosfato de Cálcio e Osso
Hiperfosfatemia
Hipocalcemia
Hiperparatireoidismo secundário
Osteodistrofia renal
Hematológicas
Anemia
Diátese hemorrágica
Cardiopulmonares
Hipertensão
Insuficiência cardíaca congestiva
Cardiomiopatia
Edema pulmonar
Pericardite urêmica
Gastrointestinais
Náuseas e vômitos
Sangramento
Esofagite, gastrite, colite
Neuromusculares
Miopatia
Neuropatia periférica
Encefalopatia
Dermatológicas
Palidez
Prurido
Dermatite

Conceitos-chave

Manifestações Clínicas das Doenças Renais

- A azotemia é a manifestação bioquímica de lesão renal aguda ou crônica e se caracteriza por nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) elevado ou, alternativamente, por uma elevação da creatinina sérica. Reflete uma redução na taxa de filtração glomerular.
- A lesão renal que resulta em azotemia pode ser aguda ou crônica. A lesão renal aguda pode ser reversível ou evoluir para doença renal crônica; a doença renal crônica é geralmente irreversível.
- Uma importante manifestação de lesão renal é a síndrome nefrótica, em que a lesão do glomérulo resulta em filtração anormal, levando a proteinúria grave, edema e distúrbios metabólicos.
- As síndromes nefríticas são aquelas em que hematúria, azotemia, hipertensão e proteinúria subnefrótica são as principais manifestações.

- Doenças que envolvem os túbulos e o interstício podem ter manifestações clínicas da síndrome nefrótica, ou de distúrbios específicos na função tubular, ou de doença renal aguda ou crônica sem características definidoras mais específicas.

Doenças Glomerulares

As doenças glomerulares constituem alguns dos principais problemas na nefrologia; de fato, a glomerulonefrite crônica é uma das causas mais comuns de doenças renais crônicas em humanos. Os glomérulos podem ser danificados por uma variedade de fatores e no curso de diversas doenças sistêmicas. As doenças imunológicas sistêmicas como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), distúrbios vasculares como a hipertensão, doenças metabólicas como o diabetes melito, e algumas condições hereditárias, como a doença de Fabry, frequentemente afetam o glomérulo. Elas são denominadas *doenças glomerulares secundárias*. Distúrbios em que o rim é o único órgão, ou é o predominantemente envolvido, constituem os vários tipos de *glomerulonefrite primária* ou, pelo fato de não terem um componente inflamatório celular, *glomerulopatia*. No entanto, tanto as manifestações clínicas quanto as alterações histológicas glomerulares nas formas primária e secundária podem ser similares.

Nas seções seguintes serão discutidos os vários tipos de glomerulopatias e revisadas brevemente as formas secundárias cobertas em outras partes do livro. A Tabela 20-2 lista as formas mais comuns de glomerulonefrite que têm características clínicas e morfológicas razoavelmente bem definidas. As manifestações clínicas da doença glomerular estão agrupadas em cinco principais síndromes glomerulares resumidas na Tabela 20-3. Tanto as glomerulopatias primárias quanto as doenças sistêmicas que afetam o glomérulo podem resultar nessas síndromes. Como as doenças glomerulares estão frequentemente associadas a distúrbios sistêmicos, principalmente *diabetes melito*, *LES*, *vasculite* e *amiloidose*, em qualquer paciente com manifestações de doença glomerular, é essencial considerar essas condições sistêmicas.

Tabela 20-2

Doenças Glomerulares

Doenças Glomerulares
Glomerulopatias Primárias
Glomerulonefrite proliferativa aguda
Pós-infecciosa
Outras
Glomerulonefrite rapidamente progressiva (crescêntica)
Nefropatia membranosa
Doença de lesões mínimas
Glomerulosclerose segmentar e focal
Glomerulonefrite membranoproliferativa
Doença de depósito denso
Nefropatia por IgA
Glomerulonefrite crônica
Doenças Sistêmicas com Envolvimento Glomerular
Lúpus eritematoso sistêmico
Diabetes melito
Amiloidose
Síndrome de Goodpasture
Poliarterite microscópica/poliangeíte
Granulomatose de Wegener
Púrpura de Henoch-Schönlein
Endocardite bacteriana
Doenças Hereditárias
Síndrome de Alport
Doença da membrana basal fina
Doença de Fabry

Tabela 20-3

Síndromes Glomerulares

Síndrome	Manifestações
Síndrome nefrítica	Hematúria, azotemia, proteinúria variável, oligúria, edema e hipertensão
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Nefrite aguda, proteinúria, e insuficiência renal aguda
Síndrome nefrótica	Proteinúria > 3,5 g/dia, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipidúria
Insuficiência renal crônica	Azotemia → uremia progredindo durante meses ou anos
Alterações urinárias isoladas	Hematúria glomerular e/ou proteinúria subnefrótica

Estrutura do Glomérulo

Muitas manifestações clínicas da doença glomerular resultam de perturbações de componentes específicos do tufo glomerular, por isso, antes de discutir essas doenças, apresentaremos as estruturas anatômicas básicas dos glomérulos. O glomérulo consiste em uma rede anastomosada de capilares revestida por um endotélio fenestrado envolvido por duas camadas de epitélio (Fig. 20-1). As células epiteliais viscerais (comumente referidas como podócitos) estão incorporadas à parede capilar, tornando-se parte intrínseca dessa, e separadas das células endoteliais por uma membrana basal. O epitélio parietal, situado na cápsula de Bowman, reveste o espaço urinário, a cavidade na qual o filtrado do plasma é primeiramente coletado.

FIGURA 20-1 **A,** Micrografia eletrônica de glomérulo renal de baixa potência. EP, Células epiteliais viscerais com processos podocitários; END, endotélio; LC, luz capilar; MES, Mesângio. **B,** Representação esquemática de um lóbulo glomerular. (**A**, Cortesia do Dr. Vicki Kelley, Brigham e Women's Hospital em Boston, Mass.)

A parede capilar glomerular é a membrana filtrante e consiste nas seguintes estruturas (Fig. 20-2):

FIGURA 20-2 O filtro glomerular consiste, de baixo para cima, em endotélio fenestrado, membrana basal e processos podocitários das células epiteliais. Observe as fendas de filtração (*setas*) e o diafragma situados entre os processos podocitários. Observe também que a membrana basal consiste em uma lâmina densa central, colocada entre duas camadas mais frouxas: a lâmina rara interna e a lâmina rara externa. (Cortesia do Dr. Helmut Rennke, Brigham e Women's Hospital em Boston, Mass.)

- Há uma fina camada de *células endoteliais* fenestradas, cada fenestra apresentando cerca de 70 a 100 nm de diâmetro.
- Uma *membrana basal glomerular* (MBG) com uma espessa camada central eletrondensa, a *lâmina densa*, e camadas periféricas finas elétron-lúcidas, a *lâmina rara interna* e a *lâmina rara externa*. A MBG consiste em colágeno (principalmente tipo IV), laminina, proteoglicanas polianiônicas (principalmente heparan sulfato), fibronectina, entactina e diversas outras glicoproteínas. O colágeno tipo IV forma uma supraestrutura em rede na qual ficam aderidas as glicoproteínas. O bloco de construção (monômero) dessa rede é uma molécula em hélice tripla composta por um ou mais dos seis tipos de cadeias α (α1 a α6 ou COL4A1 a COL4A6). Cada molécula é constituída por um domínio 7S no N terminal, um domínio em tripla hélice no meio, e um domínio não colagenoso globular (NC1) no terminal C. O domínio NC1 é importante para a formação da hélice e para a montagem dos monômeros de colágeno na supraestrutura da membrana basal. As glicoproteínas (laminina, entactina) e as proteoglicanas (heparan sulfato, perlecan) aderem à supraestrutura colagenosa. As propriedades bioquímicas desses componentes estruturais são fundamentais para a compreensão de doenças glomerulares. Por exemplo, os antígenos no domínio NC1 são os alvos dos anticorpos na nefrite anti-MBG; os defeitos genéticos nas cadeias α são os responsáveis por algumas formas de nefrite hereditária; e o conteúdo de proteoglicanas da MBG pode contribuir para suas características de permeabilidade.
- As *células epiteliais viscerais* (podócitos) possuem processos interdigitantes incorporados e aderidos à lâmina rara externa da membrana basal (Fig. 20-1). Os processos podocitários adjacentes são separados por *fendas de filtração* de 20 a 30 nm de abertura, que são atravessadas por um fino diafragma (Fig. 20-2).
- O tufo glomerular inteiro é sustentado por *células mesangiais* localizadas entre os capilares. Uma *matriz mesangial* semelhante à membrana basal forma uma malha na qual as células mesangiais são incorporadas

(Fig. 20-1). Essas células, de origem mesenquimal, são contráteis, fagocíticas e capazes de proliferar, de depositar tanto matriz quanto colágeno, e de secretar diversos mediadores biologicamente ativos. Biologicamente, elas são mais relacionadas às células musculares lisas vasculares e aos pericitos. São importantes em muitas formas de glomerulonefrite.

Os glomérulos normais têm uma permeabilidade extraordinariamente alta à água e a pequenos solutos, devido à natureza altamente fenestrada do endotélio, e uma impermeabilidade a proteínas do tamanho da albumina (~3,6 nm de raio; 70 kilodáltons [kD] de peso molecular) ou maiores. As características de permeabilidade da *barreira de filtração glomerular* permitem uma discriminação entre várias moléculas proteicas, dependendo de seu tamanho (quanto maior, menos permeável) e carga (quanto mais catiônica, mais permeável). Essa função de barreira dependente de tamanho e carga é registrada pela estrutura da parede capilar. A restrição dependente de carga é importante na exclusão praticamente completa da albumina do filtrado porque a albumina é uma molécula aniônica.

A célula epitelial visceral é importante para a manutenção da função de barreira glomerular; suas fendas com diafragma representam a barreira de difusão tamanho-seletiva para a filtração de proteínas, e ela é o tipo celular responsável pela síntese dos componentes da MBG. Proteínas localizadas no diafragma das aberturas ou presentes como conjuntos de moléculas dentro das células epiteliais viscerais que estão ligadas ao diafragma da abertura são ilustradas na Figura 20-3. A nefrina é uma proteína transmembrana com uma grande porção extracelular composta de domínios do tipo imunoglobulina (Ig). As moléculas de nefrina se estendem umas às outras, a partir dos processos podocitários vizinhos, e se dimerizam ao longo do diafragma das fendas. No citoplasma dos processos podocitários, a nefrina forma conexões moleculares com a podocina, com a proteína associada à CD2 e, por fim, ao citoesqueleto de actina. Mais proteínas do diafragma das fendas continuam sendo identificadas, e descrições detalhadas de sua estrutura e suas interações foram publicadas. A importância das proteínas do diafragma das fendas na manutenção da permeabilidade glomerular é demonstrada pela observação de que as mutações nos genes que as codificam dão origem a defeitos na permeabilidade e na síndrome nefrótica (ver adiante).

Processos podocitários das células epiteliais
Filamentos de actina
CD2AP
Moléculas de nefrina
Podocina
Fenda de filtração
Membrana basal
Endotélio (fenestrado)

FIGURA 20-3 Um diagrama esquemático simplificado de algumas das proteínas mais bem estudadas da fenda de filtração glomerular. CD2AP, Proteína associada ao CD2.

Respostas Patológicas do Glomérulo à Lesão

Vários tipos de glomerulopatias são caracterizados por uma ou mais das quatro reações teciduais básicas.

Hipercelularidade

Algumas *doenças inflamatórias* do glomérulo são caracterizadas por um aumento no número de células nos tufos glomerulares. Essa hipercelularidade é caracterizada por uma ou mais combinações do seguinte:

- *Proliferação* celular de células mesangiais e endoteliais.
- *Infiltração de leucócitos,* incluindo neutrófilos, monócitos e, em algumas doenças, linfócitos. A combinação da infiltração de leucócitos e de edema e proliferação de células mesangiais e/ou células endoteliais é muitas vezes chamada de *proliferação endocapilar*.
- *Formação de crescentes*. São acúmulos celulares compostos de células epiteliais glomerulares proliferantes (predominantemente parietais, mas incluindo algumas células viscerais) e infiltração leucocitária. A proliferação de células epiteliais que caracteriza a crescente ocorre após lesão imunológica/inflamatória envolvendo as paredes capilares. As proteínas plasmáticas vazam para o espaço urinário, onde se acredita que a exposição a fatores teciduais pró-coagulantes leve à deposição de fibrina. Há suspeita de que a ativação de fatores de coagulação, tais como a trombina, seja um gatilho para a formação de crescentes, mas os mecanismos reais ainda são desconhecidos. As moléculas que são implicadas no recrutamento de leucócitos nas crescentes incluem múltiplas citocinas pró-inflamatórias.

Espessamento da Membrana Basal

Por microscopia óptica, essa mudança aparece como um espessamento das paredes capilares, mais bem observada nos cortes corados pelo ácido periódico de Schiff (PAS). Por microscopia eletrônica, esse espessamento toma uma de três formas:

- Deposição de material amorfo elétron-denso, mais frequentemente complexos imunes, no lado endotelial ou epitelial da membrana basal ou dentro da própria MBG. Fibrina, amiloide, crioglobulinas e proteínas fibrilares anormais também podem se depositar na MBG.
- Aumento da síntese dos componentes da proteína da membrana basal, como ocorre em glomerulosclerose diabética.
- A formação de camadas adicionais de matrizes de membrana basal, que na maioria das vezes ocupam posições subendoteliais e podem variar desde uma matriz mal organizada até uma lâmina densa totalmente duplicada, como ocorre na glomerulonefrite membranoproliferativa.

Hialinose e Esclerose

A *hialinose*, como aplicada para o glomérulo, denota o acúmulo de um material que é homogêneo e eosinófilo na microscopia óptica. A hialina é um material extracelular, amorfo, composto de proteínas plasmáticas que saem da circulação e se acumulam nas estruturas glomerulares. Quando extensiva, essa alteração contribui para a obliteração das luzes capilares do tufo glomerular. A *hialinose* é geralmente consequência de lesão endotelial ou da parede capilar, sendo geralmente o resultado final de várias formas de danos glomerulares.

A *esclerose* é caracterizada pela deposição extracelular de matriz colágena. Pode ser limitada a áreas mesangiais, como é frequentemente o caso na glomerulosclerose diabética, envolver as alças capilares ou ambos. O processo esclerosante também pode resultar em obliteração de algumas ou de todas as luzes dos capilares em glomérulos afetados.

Muitas glomerulopatias primárias são classificadas pela sua histologia, como pode ser visto na Tabela 20-2. As alterações histológicas ainda podem ser subdivididas por sua distribuição nas seguintes categorias: *difusas*, envolvendo todos os glomérulos do rim; *globais*, envolvendo a totalidade dos glomérulos individuais; *focais*, envolvendo apenas uma fração dos glomérulos no rim; *segmentares*, afetando uma parte de cada *glomérulo*; e *alças capilares* ou *mesangiais*, afetando regiões predominantemente capilares ou mesangiais.

Conceitos-chave

Lesão de Estruturas Glomerulares

■ A membrana basal glomerular é composta de moléculas de colágeno tipo IV e de outras proteínas da matriz. Essas proteínas podem ser o alvo de anticorpos em alguns tipos de glomerulonefrite; as anomalias genéticas, na sua composição, são a base para algumas formas de nefrite hereditária.

- As células epiteliais viscerais (podócitos) são um componente crítico da barreira de filtração glomerular e a lesão a essas células leva ao risco de perda de proteínas para o espaço urinário, manifestada clinicamente como proteinúria.
- A resposta glomerular aguda à lesão inclui hipercelularidade com a proliferação de células mesangiais e/ou células endoteliais, influxo de leucócitos e, em lesões severas, a formação de crescentes.
- As respostas glomerulares crônicas à lesão incluem espessamento da membrana basal, hialinose e esclerose.

Patogenia da Lesão Glomerular

Embora pouco se saiba sobre os agentes etiológicos e os eventos desencadeadores, está claro que **mecanismos imunológicos participam da maioria das formas de glomerulopatias primárias e de muitos dos distúrbios glomerulares secundários** (Tabela 20-4). A glomerulonefrite pode ser prontamente induzida experimentalmente por reações antígeno-anticorpo. Além disso, os depósitos glomerulares de imunoglobulinas, frequentemente com componentes do complemento, são encontrados na maioria das pessoas com glomerulonefrite. As reações imunológicas mediadas por células também podem desempenhar um papel, geralmente em conjunto com eventos mediados por anticorpos. Nós começamos essa discussão com uma revisão da lesão mediada por anticorpos.

Tabela 20-4

Mecanismos Imunes de Lesão Glomerular

Lesão Mediada por Anticorpos
Deposição de Complexos Imunes *In Situ*
Antígenos tissulares intrínsecos fixos
Domínio NC1 do colágeno tipo IV (nefrite anti-MBG)
Antígeno PLA_2R (glomerulopatia membranosa)
Antígenos mesangiais
Outros
Antígenos plantados
Exógenos (agentes infecciosos, fármacos)
Endógenos (DNA, proteínas nucleares, imunoglobulinas, complexos imunitários, IgA)
Deposição de Complexos Imunes Circulantes
Antígenos endógenos (p. ex., DNA, antígenos tumorais)
Antígenos exógenos (p. ex., produtos infecciosos)
Lesão Imunológica Mediada por Células
Ativação da Via Alternativa do Complemento

MBG, Membrana basal glomerular.

Duas formas de lesão associadas a anticorpos foram estabelecidas: (1) *lesão por anticorpos que reagem in situ dentro do glomérulo*, tanto se ligando a antígenos glomerulares fixos, insolúveis (intrínsecos), quanto a moléculas extrínsecas plantadas no glomérulo, e (2) lesões que resultam da *deposição de complexos antígeno-anticorpo circulantes no glomérulo*. É claro que a maior causa da glomerulonefrite resultante da formação de complexos antígeno-anticorpo é a consequência da formação *in situ* do complexo imune, e não a deposição de complexos circulantes, como já foi pensado.

Doenças Causadas pela Formação In Situ de Complexos Imunes

Neste tipo de lesão, os complexos imunes são formados localmente por anticorpos que reagem com antígenos intrínsecos dos tecidos ou com antígenos extrínsecos "plantados" no glomérulo a partir da circulação. A nefropatia membranosa é o exemplo clássico de lesão glomerular resultante da formação local de complexos imunes. Ela tem como uma bem estudada contrapartida experimental o modelo de nefrite de Heymann em ratos, a partir do qual a maior parte da fisiopatologia subjacente de doenças mediadas por

complexos imunes glomerulares foi deduzida.

O modelo da glomerulonefrite de Heymann é induzido por imunização de ratos com um antígeno, agora conhecido como *megalina*, que está presente nos processos podocitários das células epiteliais (Fig. 20-4*C*). Os ratos desenvolvem anticorpos contra esse antígeno e a doença se desenvolve a partir da reação do anticorpo com o complexo proteico que contém a megalina localizada na superfície basal das células epiteliais viscerais, levando à formação localizada do complexo imune. Um grande avanço na nossa compreensão acerca da glomerulonefrite veio a partir da identificação do receptor de A_2 da fosfolipase do tipo M (PLA_2R) como o antígeno que está subjacente à maioria dos casos de nefropatia membranosa humana primária. A ligação de anticorpos ao PLA_2R presente na membrana da célula epitelial glomerular é seguida pela ativação do complemento e, em seguida, pelo desgarramento dos agregados imunitários a partir da superfície da célula para formar depósitos característicos de complexos imunes ao longo da *face subepitelial* da membrana basal (Fig. 20-4*C*). Na microscopia eletrônica a glomerulopatia é caracterizada pela presença de numerosos depósitos elétron-densos e bem distintos (compostos principalmente de reagentes imunológicos). **O padrão de deposição imune por microscopia de imunofluorescência é granular, em vez de linear, refletindo a bem localizada interação antígeno-anticorpo.** Esses complexos subepiteliais, com as respostas do hospedeiro resultantes, podem levar a um espessamento da membrana basal na microscopia óptica de luz; portanto, o termo *nefropatia membranosa* é aplicado tanto ao modelo experimental quanto à doença humana.

FIGURA 20-4 A lesão glomerular mediada por anticorpos pode resultar da deposição de complexos imunes circulantes **(A)**, ou, com mais frequência, da formação *in situ* de complexos exemplificados pela doença anti-MBG **(B)** ou pela nefrite de Heymann **(C)**. **D** e **E**. Dois padrões de deposição de complexos imunes como apresentados pela microscopia de imunofluorescência: granular, característico da nefrite do complexo imune circulante e *in situ* **(D)**, e linear, característico da doença anti-MBG clássica **(E)**.

Em humanos, a nefropatia membranosa primária é uma doença autoimune, causada por anticorpos contra componentes teciduais endógenos. O que desencadeia esses autoanticorpos é desconhecido. Formas secundárias de nefropatia membranosa podem ser experimentalmente induzidas por fármacos (p. ex., cloreto de mercúrio), e pela reação enxerto-*versus*-hospedeiro (Cap. 6). Em algumas dessas situações, pode haver ativação descontrolada de células B, levando à produção de autoanticorpos que reagem com antígenos renais.

Anticorpos Contra Antígenos Plantados

Os anticorpos podem reagir *in situ* com antígenos que normalmente não estão presentes no glomérulo, mas que são "plantados" lá. Esses antígenos podem se localizar no rim pela interação com vários componentes

intrínsecos do glomérulo. Os antígenos plantados incluem moléculas catiônicas que se ligam a componentes aniônicos do glomérulo; DNA, nucleossomos e outras proteínas nucleares, que têm uma afinidade por componentes da MBG; produtos bacterianos; grandes agregados proteicos (p. ex., agregados de imunoglobulinas), que se depositam no mesângio devido ao seu tamanho; e os próprios complexos imunes, já que continuam a ter locais reativos para outras interações com anticorpos livres, antígenos livres ou complemento.

Não faltam outros possíveis antígenos plantados, incluindo-se produtos virais, bacterianos e parasitários, e fármacos. Como exemplo, a nefropatia membranosa se desenvolve em um pequeno número de lactentes alimentados com leite de vaca. Descobriu-se que essas crianças possuem anticorpos contra a albumina bovina e suas lesões contêm antígenos de leite bovino, que presumivelmente se alojam na membrana basal glomerular após a absorção intestinal, onde servem como substrato para a formação do complexo imune *in situ*. Anticorpos que se ligam à maioria desses antígenos plantados induzem a um padrão discreto de deposição de Ig detectado como uma coloração granular na microscopia de imunofluorescência, indistinguível do padrão observado com complexos imunes formados a partir de antígenos intrínsecos.

Doença Causada por Anticorpos Direcionados Contra Constituintes Normais da Membrana Glomerular Basal

Na glomerulonefrite induzida por anticorpos anti-MBG, os anticorpos se ligam a antígenos homogeneamente distribuídos ao longo de toda a extensão da MBG, resultando em um padrão linear difuso de coloração para os anticorpos por técnicas de imunofluorescência (Fig. 20-4*B* e *E*). Isso contrasta com o padrão granular de coloração por imunofluorescência que corresponde aos complexos imunes bem individualizados vistos na nefropatia membranosa, ou em outras doenças glomerulares em que grandes complexos de antígenos e anticorpos são formados *in situ*. Esses antígenos intrínsecos, fixos, não podem ser mobilizados para formar grandes complexos isolados, bem individualizados.

Frequentemente, os anticorpos anti-MBG reagem cruzadamente com outras membranas basais, especialmente aquelas dos alvéolos pulmonares, resultando em lesões simultâneas nos pulmões e nos rins (*síndrome de Goodpasture*). O antígeno da MBG que é responsável pela clássica glomerulonefrite induzida por anticorpos anti-MBG e pela síndrome de Goodpasture é um componente do domínio não colagenoso (NC1) da cadeia $\alpha 3$ do colágeno tipo IV, que é crítico para a manutenção da supraestrutura da MBG. Embora a glomerulonefrite induzida por anticorpos anti-MBG represente menos de 5% dos casos de glomerulonefrite humana, ela provoca grave lesão glomerular necrosante com formação de crescentes e síndrome clínica da glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Glomerulonefrite Resultante da Deposição de Complexos Imunes Circulantes

Neste tipo de nefrite, a lesão glomerular é causada pelo aprisionamento dos complexos antígeno-anticorpo circulantes nos glomérulos. Os anticorpos não possuem especificidade imunológica para constituintes glomerulares e os complexos se localizam dentro dos glomérulos por causa de suas propriedades físico-químicas e dos fatores hemodinâmicos peculiares ao glomérulo (Fig. 20-4*A*).

Os antígenos que desencadeiam a formação dos complexos imunológicos circulantes podem ser de origem endógena, como na glomerulonefrite associada ao LES ou na nefropatia por IgA, **ou podem ser exógenos**, como é provável na glomerulonefrite que ocorre em consequência de certas infecções. Os antígenos microbianos que estão implicados incluem produtos bacterianos (proteínas dos estreptococos), o antígeno de superfície do vírus da hepatite B, os antígenos do vírus da hepatite C e os antígenos do *Treponema pallidum*, *Plasmodium falciparum* e diversos vírus. Alguns antígenos tumorais também são conhecidos por causar nefrite mediada por complexo imunológico. Em muitos casos o antígeno desencadeante é desconhecido. Na maioria dos casos de glomerulonefrites mediadas por complexos imunes associadas com essas doenças sistêmicas, há fortes evidências de que o evento estimulante subjacente à glomerulonefrite seja a deposição dos antígenos com a subsequente formação de complexos imunes *in situ*, em vez de deposição de complexos imunes pré-formados provenientes da circulação.

Mecanismos de Lesão Glomerular após a Formação de Complexos Imunes

A patogenia da hipertensão foi discutida no Capítulo 6. Aqui fazemos uma breve revisão das principais

características que se relacionam à lesão glomerular. **Qualquer que seja o antígeno, complexos antígeno-anticorpo formados ou depositados nos glomérulos podem induzir uma reação inflamatória local que produz lesão**. Acreditava-se que a inflamação e a lesão eram mediadas e amplificadas pela ligação do complemento, mas estudos recentes em camundongos geneticamente modificados também apontam para a importância do envolvimento dos receptores de Fc em leucócitos e, talvez ainda, da matriz mesangial glomerular ou outras células como mediadores do processo de lesão. As lesões glomerulares podem exibir a infiltração leucocitária e a proliferação de células endoteliais e mesangiais.

A microscopia eletrônica revela depósitos eletrondensos, presumivelmente contendo complexos imunes, que podem se localizar no mesângio, entre as células endoteliais e a MBG (depósitos subendoteliais), ou entre a superfície externa da MBG e os podócitos (depósitos subepiteliais). Os depósitos podem estar localizados em mais de um lugar em um determinado caso. Por microscopia de imunofluorescência, os complexos imunológicos são vistos como depósitos granulares ao longo da membrana basal, no mesângio, ou em ambas as localizações (Fig. 20-4*D*). Uma vez depositados no rim, os complexos imunológicos podem eventualmente ser degradados, principalmente pelos neutrófilos e monócitos/macrófagos infiltrantes, pelas células mesangiais e por proteases endógenas, e então a reação inflamatória pode ceder. Esse curso ocorre quando a exposição ao antígeno incitante é curta e limitada, como na maioria dos casos de glomerulonefrite pós-estreptocócica. No entanto, se os complexos imunes são depositados por períodos prolongados, como pode ser visto no LES ou na hepatite viral, podem ocorrer ciclos repetidos de lesão, levando a um tipo de glomerulonefrite crônica membranosa ou membranoproliferativa.

Diversos fatores afetam a localização glomerular de antígenos, anticorpos ou de complexos imunes. A carga molecular e o tamanho desses reagentes são claramente importantes. Antígenos altamente catiônicos tendem a cruzar a MBG, e os complexos resultantes eventualmente são vistos em uma localização subepitelial. As macromoléculas altamente aniônicas são excluídas da MBG e são aprisionadas no espaço subendotelial, ou não são absolutamente nefritogênicas. As moléculas de carga neutra e os complexos imunes contendo essas moléculas tendem a se acumular no mesângio. Grandes complexos circulantes geralmente não são nefritogênicos, porque são eliminados pelo sistema mononuclear fagocitário e não entram na MBG em quantidades suficientes. O padrão de localização também é afetado por alterações na hemodinâmica glomerular, pela função mesangial e pela integridade da barreira seletiva do glomérulo. Essas influências podem ser a base do padrão variável de deposição de reagente imunológico em várias formas de glomerulonefrites (Fig. 20-5). Por sua vez, os padrões distintos de localização de complexos imunes são um fator determinante da resposta de lesão e das características histológicas que posteriormente se desenvolvem. Os complexos imunes localizados em porções subendoteliais dos capilares e nas regiões mesangiais são acessíveis para a circulação e mais suscetíveis de serem envolvidos em processos inflamatórios que requeiram interação e ativação de leucócitos circulantes. Doenças em que os complexos imunes estão confinados às localizações subepiteliais e para os quais as membranas basais dos capilares podem ser uma barreira à interação com os leucócitos circulantes, como no caso da nefropatia membranosa, têm tipicamente uma patologia não inflamatória.

FIGURA 20-5 Localização de complexos imunes no glomérulo: (1) corcovas subepiteliais, como na glomerulonefrite aguda; (2) depósitos epimembranosos, como na nefropatia membranosa e na nefrite de Heymann; (3) depósitos subendoteliais, como na nefrite lúpica e na glomerulonefrite membranoproliferativa; (4) depósitos mesangiais, como na nefropatia por IgA. *CM*, Célula mesangial; *EN*, endotélio; *EP*, epitélio; *LD*, lâmina densa; *LRE*, lâmina rara externa; *LRI*, lâmina rara interna; *MBG*, membrana basal glomerular; *MM*, matriz mesangial. (Modificada de Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13, 1990.)

Em resumo, **a maioria dos casos das glomerulonefrites mediadas por complexos imunes é uma consequência de depósitos dos complexos imunológicos distintos, que acarretam marcações granulares de imunofluorescência ao longo das membranas basais ou no mesângio**. No entanto, pode ser difícil determinar se a deposição ocorreu *in situ*, por complexos circulantes, ou por ambos os mecanismos, porque, como discutido, o aprisionamento dos complexos imunológicos circulantes pode iniciar uma formação adicional de complexos *in situ*. Agentes etiológicos únicos, como os vírus das hepatites B e C, podem causar tanto o padrão membranoso de glomerulonefrite, com deposição *in situ* de antígenos subepiteliais, quanto um padrão membranoproliferativo, mais indicativo de deposição subendoteliais de antígenos ou deposição de complexos circulantes. É melhor, então, considerar que **a deposição de antígeno-anticorpo no glomérulo é a maior via de lesão glomerular, e que as reações imunes *in situ*, o aprisionamento dos complexos circulantes, as interações entre esses dois eventos e os determinantes hemodinâmicos e estruturais locais contribuem para as diversas alterações morfológicas e funcionais nas glomerulonefrites**.

Imunidade Mediada por Células nas Glomerulonefrites

Embora os mecanismos mediados por anticorpos possam dar início a muitas formas de glomerulonefrites, há evidências de que as células T sensibilizadas causam lesão glomerular e estão envolvidas na progressão de algumas glomerulonefrites. Pistas para o papel da imunidade celular incluem a presença de macrófagos ativados

e células T e seus produtos no glomérulo em algumas formas de glomerulonefrites humana e experimental; evidências *in vitro* e *in vivo* de ativação linfocitária por exposição a antígeno nas glomerulonefrites humana e experimental; a revogação da lesão glomerular por depleção linfocitária; e experimentos nos quais lesão glomerular pode ser induzida por transferência de células T de animais nefríticos para os receptores normais. As evidências são mais fortes para certos tipos de glomerulonefrites crescênticas experimentais, nas quais os anticorpos para MBG podem iniciar a lesão glomerular, mas os linfócitos T ativados em seguida propagam a inflamação. Apesar desse corpo de evidências, ainda faltam provas de que as glomerulonefrites em seres humanos são resultantes primariamente da ativação de células T.

Conceitos-chave

Patogenia de Lesão Glomerular Imunologicamente Mediada

- A agressão imune mediada por anticorpos é um importante mecanismo de dano glomerular, principalmente através de vias mediadas por complementos e leucócitos. Os anticorpos podem também ser diretamente citotóxicos às células do glomérulo.
- As formas mais comuns de glomerulonefrites mediadas por anticorpos são causadas pela formação de complexos imunes, que pode envolver tanto antígenos endógenos (p. ex., PLA_2R na nefropatia membranosa) quanto antígenos exógenos (p. ex., microbianos). Os complexos imunes apresentam um padrão granular de deposição por imunofluorescência.
- Os autoanticorpos contra componentes da MBG são a causa de doença mediada por anticorpos anti-MBG mediada por anticorpos, muitas vezes associada a uma lesão grave. O padrão de deposição de anticorpo é linear por imunofluorescência.

Ativação da Via Alternativa do Complemento

A ativação da via alternativa do complemento ocorre na entidade clinicopatológica chamada de *doença de depósito denso*, referida, até recentemente, como *glomerulonefrite membranoproliferativa* (*GNMP tipo II*), e em uma categoria diagnóstica emergente de doenças em geral denominadas *glomerulopatias por* C3. Isso será discutido mais adiante nas seções que descrevem essas doenças.

Mediadores da Lesão Glomerular

Uma vez que reagentes imunológicos ou células T sensibilizadas se localizaram no glomérulo, como se segue o dano glomerular? Os mediadores — tanto células quanto moléculas — são os suspeitos comuns envolvidos na inflamação aguda ou crônica, descritas no Capítulo 3, e somente alguns poucos são realçados aqui (Fig. 20-6).

FIGURA 20-6 Mediadores da lesão glomerular imune.

Células

- *Neutrófilos* e *monócitos* infiltram o glomérulo em certos tipos de glomerulonefrite, largamente como resultado da ativação do complemento, resultando na geração de agentes quimiotáticos (principalmente C5a), mas também pela aderência e ativação mediada por Fc. Os neutrófilos liberam proteases, que causam degradação da MBG; radicais livres derivados do oxigênio, que causam danos celulares; e metabólitos do ácido araquidônico, que contribuem para as reduções da TFG.
- *Macrófagos* e *linfócitos T*, que infiltram o glomérulo nas reações mediadas por anticorpos e por células, quando ativados liberam um grande número de moléculas biologicamente ativadas.
- *Plaquetas* se agregam no glomérulo durante a lesão imunologicamente mediada. Sua liberação de eicosanoides, de fatores de crescimento e de outros mediadores pode contribuir para a lesão vascular e a proliferação de células glomerulares. Agentes antiplaquetários têm efeitos benéficos tanto na glomerulonefrite humana quanto na experimental.
- *Células glomerulares residentes*, particularmente as células mesangiais, podem ser estimuladas a produzir diversos mediadores inflamatórios, inclusive espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, eicosanoides, óxido nítrico e endotelina. Eles podem iniciar respostas inflamatórias no glomérulo, mesmo na ausência da infiltração leucocitária.

Mediadores Solúveis

Praticamente todos os mediadores químicos inflamatórios conhecidos (Cap. 3) foram implicados na lesão glomerular.

- A *ativação do complemento* conduz à geração de produtos quimiotáticos que induzem o influxo de leucócitos (lesão dependente de neutrófilos-complemento) e a formação de C5b-C9, o complexo de ataque à membrana. O C5b-C9 causa lise celular, mas, além disso, estimula as células mesangiais a produzir oxidantes, proteases e outros mediadores. Logo, mesmo na ausência de neutrófilos, o C5b-C9 pode causar proteinúria, como foi demonstrado na glomerulopatia membranosa experimental.
- *Eicosanoides*, *óxido nítrico*, *angiotensina* e *endotelina* estão envolvidos nas alterações hemodinâmicas.
- *Citocinas*, particularmente IL-1 e TNF, que podem ser produzidos por leucócitos infiltrantes e células

glomerulares residentes, induzem a adesão leucocitária e uma variedade de outros efeitos.

- *Quimiocinas* como a proteína quimioatrativa de monócitos 1 promove o influxo de monócitos e linfócitos. Os *fatores de crescimento* tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) estão envolvidos na proliferação de células mesangiais. O fator transformante do crescimento-β (TGF-β), o fator de crescimento do tecido conjuntivo e o fator de crescimento de fibroblastos parecem ser críticos na deposição de MEC e hialinização levando a glomerulosclerose em lesões crônicas. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) parece manter a integridade do endotélio e pode ajudar a regular a permeabilidade capilar.
- O *sistema de coagulação* também é um mediador do dano glomerular. A fibrina está frequentemente presente nos glomérulos e no espaço de Bowman nas glomerulonefrites, indicando ativação da cascata de coagulação e ativação dos fatores de coagulação, especialmente a trombina, podendo ser um estímulo para a formação crescente.

Lesão das Células Epiteliais

A lesão de podócitos é comum a muitas formas de doenças glomerulares tanto primárias quanto secundárias, não só de etiologia imune mas também de não imune. O termo *podocitopatia* foi aplicado a doenças com etiologias distintas cuja manifestação principal é a lesão de podócitos. Isso pode ser induzido por anticorpos para antígenos dos podócitos; por toxinas, como no modelo experimental de proteinúria induzida por puromicina aminonucleosídeo; concebivelmente por certas citocinas; por certas infecções virais tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV); ou por fatores circulantes ainda insuficientemente caracterizados, como em alguns casos da glomerulosclerose segmentar focal. Tal lesão se reflete como alterações morfológicas estereotípicas nos podócitos, que inclui o apagamento dos processos podocitários, vacuolização, retração e destacamento das células da MBG, e, funcionalmente, como proteinúria (Fig. 20-7).

NORMAL

APAGAMENTO E DESNUDAMENTO DOS PROCESSOS PODOCITÁRIOS EPITELIAIS

Fenda de filtração

Processo podocitário epitelial

Apagamento

Anticorpo
Citocina
Toxina

Molécula de adesão

Endotélio

Membrana basal

FIGURA 20-7 Lesão de célula epitelial. A sequência postulada é consequência de anticorpos específicos contra antígenos de células epiteliais, toxinas, citocinas, ou outros fatores que causam lesão; isso resulta no apagamento do processo podocitário e, por vezes, desnudamento de células epiteliais e extravasamento de proteínas através de MBG defeituosa e pelas fendas de filtração.

A perda de podócitos, que têm uma capacidade muito limitada para a replicação e reparação, pode ser uma característica de vários tipos de lesões glomerulares, incluindo a glomerulosclerose segmentar focal, e a nefropatia diabética. Essa perda geralmente não pode ser reconhecida em espécimes patológicos, a menos que sejam aplicadas técnicas morfológicas especializadas. Na maioria das formas de lesão glomerular, a perda dos diafragmas das fendas dos processos podocitários é um acontecimento essencial no desenvolvimento de proteinúria (Fig. 20-6). As anomalias funcionais do diafragma das fendas podem também resultar de mutações

nos seus componentes, tais como a nefrina e a podocina, sem dano inflamatório efetivo ao glomérulo. Tais mutações são a causa de formas hereditárias raras da síndrome nefrótica.

Mecanismos de Progressão nas Doenças Glomerulares

Até agora, foram discutidos os mecanismos imunológicos e os mediadores que *iniciam* a lesão glomerular. O resultado dessas agressões depende de diversos fatores, incluindo a gravidade do dano renal, a natureza e a persistência dos antígenos, e o estado imunológico, idade e predisposição genética do hospedeiro.

Sabe-se há muito tempo que uma vez que uma **doença renal, glomerular ou outra destrói os néfrons funcionais e reduz a TFG para cerca de 30% a 50% da normal, a progressão para a insuficiência renal terminal prossegue a uma taxa relativamente constante, independentemente do estímulo original ou da atividade da doença subjacente**. Os fatores secundários que levam à progressão são de grande interesse clínico, já que podem ser alvos de terapias que atrasem ou mesmo evitem a jornada inexorável para a diálise ou para o transplante.

As duas principais características histológicas deste dano renal progressivo são a *glomerulosclerose segmentar focal* (GSF) e a *fibrose tubulointersticial*.

Glomerulosclerose Segmentar Focal (GSF)

Fibrose progressiva envolvendo porções de alguns glomérulos, que se desenvolve depois de muitos tipos de lesões renais e leva à proteinúria e ao avanço da incapacidade funcional.. A GSF pode ser vista até mesmo em casos em que a doença principal era não glomerular. A glomerulosclerose parece ser iniciada pela *mudança adaptativa* que ocorre nos glomérulos relativamente não afetados de rins doentes. Tal mecanismo é sugerido por experimentos em ratos submetidos a nefrectomia subtotal. A *hipertrofia compensatória* dos glomérulos remanescentes serve para manter a função renal nesses animais, mas a proteinúria e a glomerulosclerose segmentar se desenvolvem rapidamente, levando finalmente à esclerose glomerular total e à uremia. A hipertrofia glomerular está associada a *alterações hemodinâmicas*, incluindo aumentos no fluxo sanguíneo glomerular, na filtração e na pressão transcapilar (hipertensão glomerular), e frequentemente com hipertensão sistêmica.

A sequência de eventos (Fig. 20-8) que se acredita que leve à esclerose nessa condição está vinculada à agressão de células endoteliais e epiteliais e à perda dos processos podocitários, fazendo com que segmentos de MBG fiquem desprovidos do revestimento dos processos podocitários e, consequentemente, decorra uma permeabilidade glomerular aumentada para proteínas e acúmulo de proteínas na matriz mesangial. Isso é seguido pela proliferação de células mesangiais, infiltração por macrófagos, maior acúmulo de matriz extracelular (MEC), esclerose segmentar e, até mesmo, esclerose global do glomérulo. Com reduções crescentes da massa de néfrons e com as alterações compensatórias, começa um círculo vicioso de incessante glomerulosclerose. A maioria dos mediadores da inflamação crônica e da fibrose, particularmente o TGF-β, desempenha um papel na indução da esclerose. Atualmente, as intervenções mais bem-sucedidas para interromper estes mecanismos de glomerulosclerose progressiva envolvem o tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina, que não somente reduzem a hipertensão intraglomerular, mas também têm efeitos diretos em cada um dos mecanismos identificados anteriormente. De fato, esses agentes mostraram melhora na progressão da esclerose, tanto em estudos em animais como em humanos.

REDUÇÕES NA MASSA RENAL

Hipertensão sistêmica
Hipertensão intraglomerular
Hipertrofia glomerular

Hiperplasia de célula mesangial/ deposição de MEC
Coagulação intraglomerular
Lesão epitelial/ endotelial

Glomerulosclerose
Proteinúria

FIGURA 20-8 Glomerulosclerose segmentar focal associada à perda de massa renal. As mudanças adaptativas nos glomérulos (hipertrofia e hipertensão capilar glomerular), bem como a hipertensão arterial sistêmica, causam lesões epiteliais e endoteliais e proteinúria. A reação mesangial, envolvendo a proliferação de células mesangiais e da produção de MEC, em conjunto com a coagulação intraglomerular, causa a glomerulosclerose. Isso resulta em uma maior perda de néfrons funcionantes e um círculo vicioso de glomerulosclerose progressiva.

Fibrose Tubulointersticial

A lesão tubulointersticial, manifestada por dano tubular e inflamação intersticial, é um componente de muitas glomerulonefrites agudas e crônicas. A fibrose tubulointersticial contribui para a progressão tanto das doenças glomerulares imunológicas como não imunológicas, como, por exemplo, a nefropatia diabética. Na verdade, **muitas vezes há melhor correlação entre o declínio da função renal com a extensão do dano tubulointersticial do que com a gravidade da lesão glomerular**. Muitos fatores podem levar a tal lesão tubulointersticial, incluindo isquemia de segmentos tubulares a jusante de glomérulos esclerosados, inflamação aguda e crônica no interstício adjacente, e danos ou perda do fornecimento de sangue capilar peritubular. Trabalhos atuais também apontam para os efeitos da *proteinúria* sobre a estrutura e função das células tubulares. Parece que a proteinúria pode causar *lesão direta e ativação das células tubulares*. As células tubulares ativadas, por sua vez, expressam moléculas de adesão e produzem citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento que contribuem para a fibrose intersticial. As proteínas filtradas que podem produzir esses efeitos sobre as células tubulares incluem citocinas, produtos do complemento, o ferro na hemoglobina, imunoglobulinas, porções lipídicas e proteínas plasmáticas oxidadas.

Conceitos-chave

Progressão da Doença Glomerular

- A lesão glomerular progressiva pode ser o resultado de agressões glomerulares primárias ou secundárias, de doenças que estão limitadas ao rim ou sistêmicas, e de doenças que envolvem, inicialmente, outras estruturas renais.
- A principal manifestação de lesão glomerular progressiva é a glomerulosclerose segmentar focal, que leva a um envolvimento glomerular global e à obsolescência glomerular.
- A lesão progressiva resulta em um ciclo de perda de glomérulos e de néfrons, e em modificações compensatórias, que levam a uma maior agressão glomerular, à glomerulosclerose, e, por fim, à doença renal terminal.
- A lesão glomerular progressiva é acompanhada por lesões crônicas em outras estruturas renais, manifestadas

tipicamente como fibrose tubulointersticial.

Uma vez discutidos os fatores na iniciação e na progressão da lesão glomerular, voltamos agora para a discussão das doenças glomerulares individuais. A Tabela 20-5 resume as principais características clínicas e patológicas das formas de glomerulopatias primárias de maior prevalência.

Tabela 20-5

Síntese das Glomerulonefrites Primárias

Doença	Apresentação Clínica mais Frequente	Patogenia	Patologia Glomerular		
			Microscopia Óptica	Microscopia de Fluorescência	Microscopia Eletrônica
Glomerulonefrite pós-infecciosa	Síndrome nefrítica	Mediada por complexo imune; antígeno circulante ou plantado	Proliferação endocapilar difusa; infiltração leucocitária	IgG granular e C3 em MBG e mesângio; IgA granular em alguns casos	"Corcovas" principalmente subepiteliais; depósitos subendoteliais nos estágios iniciais da doença
Síndrome de Goodpasture	Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Antígeno anti-MBG Col4-A3	Proliferação extracapilar com crescentes; necrose	IgG e C3 lineares; fibrina nas crescentes	Sem depósitos; Rupturas de MBG; fibrina
Glomerulonefrite crônica	Insuficiência renal crônica	Variável	Glomérulos hialinizados	Granular ou negativo	
Nefropatia membranosa	Síndrome nefrótica	Formação de complexo imune *in situ*; antígeno PLA_2R na maioria dos casos de doença primária desconhecida	Espessamento difuso da parede capilar	IgG e C3 granulares; difusa	Depósitos subepiteliais
Doença de lesão mínima	Síndrome nefrótica	Desconhecida; perda de poliânion glomerular; lesão de podócitos	Normal; lipídio nos túbulos	Negativo	Perda de processos podocitários; sem depósitos
Glomerulosclerose segmentar focal	Síndrome nefrótica; proteinúria não nefrótica	Desconhecida Nefropatia de ablação Fator plasmático (?); lesão de podócitos	Esclerose e hialinose segmentar e focal	Focal; IgM + C3, em muitos casos	Perda de processos podocitários; desnudamento epitelial
Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) tipo I	Síndrome nefrótica/ nefrítica	Complexo imune	Padrões mesangial proliferativo ou membranoproliferativo; espessamento do MBG; duplicação da MBG	IgG + + C3; C1q+ + C4	Depósitos subendoteliais
Doença de depósito denso (GNMP tipo II)	Hematúria Insuficiência renal crônica	Autoanticorpos; via alternativa do complemento	Padrões mesangial proliferativo ou membranoproliferativo; espessamento do MBG; duplicação da MBG	C3; não C1q ou C4	Depósitos densos
Nefropatia por IgA	Hematúria recorrente ou proteinúria	Desconhecida	Glomerulonefrite proliferativa mesangial focal; alargamento mesangial	IgA ± IgG, IgM, e C3 no mesângio	Depósitos densos mesangiais e paramesangiais

MBG, Membrana basal glomerular.

Síndrome Nefrítica

As doenças glomerulares que se apresentam com síndrome nefrítica são frequentemente caracterizadas por inflamação nos glomérulos. O paciente nefrítico geralmente se apresenta com hematúria, cilindros hemáticos na urina, azotemia, oligúria e hipertensão leve a moderada. A proteinúria e o edema são comuns, mas não são tão graves quanto aqueles encontrados na síndrome nefrótica, discutida mais adiante. A síndrome nefrítica aguda pode ocorrer nas doenças multissistêmicas como o LES e a poliangeíte microscópica. Tipicamente, no entanto, é característica da glomerulonefrite exsudativa e proliferativa aguda e é um componente importante da glomerulonefrite crescêntica, que será descrita adiante.

Glomerulonefrite Proliferativa Aguda (Pós-estreptocócica, Pós-infecciosa)

Como o nome indica, **este grupo de doenças se caracteriza histologicamente por proliferação difusa das células glomerulares, associadas ao influxo de leucócitos. Essas lesões são geralmente causadas por complexos imunológicos**. O antígeno incitante pode ser exógeno ou endógeno. O padrão de doença induzida por antígeno exógeno prototípico é a glomerulonefrite pós-infecciosa, enquanto um exemplo de uma doença induzida por antígeno endógenos é a nefrite do LES, descrita no Capítulo 6. As infecções subjacentes mais comuns são as estreptococcias, mas o distúrbio também pode estar associado a outras infecções.

Glomerulonefrite Pós-estreptocócica

Esta é uma doença glomerular prototípica de etiologia complexa imune, que está diminuindo em frequência nos Estados Unidos, mas continua sendo bastante comum em todo o mundo. Aparece geralmente de 1 a 4 semanas após uma infecção estreptocócica da faringe ou da pele (impetigo). As infecções de pele estão comumente associadas à superpopulação e a uma higiene pobre. A glomerulonefrite pós-estreptocócica ocorre mais frequentemente em crianças de 6 a 10 anos de idade, mas crianças e adultos de qualquer idade também podem ser afetados.

Etiologia e Patogenia

A GN pós-estreptocócica é causada por complexos imunes contendo antígenos de estreptococos e anticorpos específicos, que são formados *in situ*. Somente certas cepas de estreptococos β-hemolíticos do grupo A são nefritogênicas, mais de 90% das quais dos tipos 12, 4 e 1, que podem ser identificados pela tipagem da proteína M da parede celular bacteriana.

Muitas linhas de evidência apoiam uma base imunológica para glomerulonefrite pós-estreptocócica. O período de latência entre a infecção e o início da nefrite é compatível com o tempo requerido para a produção de anticorpos e para a formação de complexos imunológicos. Títulos elevados de anticorpos contra um ou mais antígenos estreptocócicos estão presentes na grande maioria dos pacientes. Os níveis do complemento no soro são baixos, compatíveis com a ativação do sistema do complemento e o consumo de componentes do complemento. Existem depósitos imunes granulares nos glomérulos, indicando um mecanismo mediado por complexos imunes.

Não era possível obter provas sobre o componente antigênico do estreptococo responsável pela reação imune, mas atualmente há indicações de que a exotoxina B estreptocócica piogênica (SpeB) seja o principal determinante antigênico na maioria, mas não em todos, dos casos de glomerulonefrite pós-estreptocócica. Essa proteína pode ativar diretamente o complemento, é comumente secretada pelas cepas de estreptococos nefritogênicos, e tem sido localizada nos depósitos do tipo "corcova" característicos dessa doença (ver adiante). No início, os antígenos incitantes são exogenamente plantados a partir da circulação em nível subendotelial das paredes capilares glomerulares, provocando a formação *in situ* de complexos imunes, onde induzem uma resposta inflamatória. Subsequentemente, por meio de mecanismos que não são bem compreendidos, os complexos antígeno-anticorpo se dissociam, migram através da membrana basal glomerular, e se formam novamente do lado subepitelial da MBG.

Morfologia

O quadro diagnóstico clássico é de um **glomérulo aumentado e hipercelular** (Fig. 20-9). A hipercelularidade é causada por (1) infiltração por leucócitos, tanto neutrófilos quanto monócitos; (2) proliferação de células endoteliais e mesangiais; e, (3) em casos graves, pela formação de crescentes. A proliferação e a infiltração de leucócitos são globais e difusas, isto é, envolvem todos os lóbulos de todos os glomérulos. Há também um edema das células endoteliais e a combinação de proliferação, edema e infiltração leucocítica obliterando as luzes capilares. Pode haver um edema intersticial e inflamação, e os túbulos frequentemente contêm cilindros hemáticos.

FIGURA 20-9 Glomerulonefrite proliferativa aguda. **A,** Glomérulo normal. **B,** A hipercelularidade glomerular é devida aos leucócitos intracapilares e à proliferação de células glomerulares intrínsecas. **C,** Típica "corcova" subepitelial elétron-densa e um neutrófilo na luz. **D**, A imunofluorescência demonstra depósitos nítidos, grosseiramente granulares, de proteína do complemento C3 (a marcação para IgG foi similar), correspondendo às "corcovas" ilustradas na parte **C.** (**A-C**, Cortesia do Dr. H. Rennke, Brigham and Women' s Hospital, Boston, Mass. **D**, Courtesy D. J. Kowaleska, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Califórnia, EUA.)

Por **microscopia de fluorescência**, existem depósitos granulares de IgG, IgM e C3 no mesângio e ao longo da MBG (Fig. 20-9D). Embora os depósitos de complexos imunes estejam quase universalmente presentes, eles são frequentemente focais e esparsos. Os achados característicos da **microscopia eletrônica** são depósitos elétron-densos, bem indiviualizados e amorfos, no lado epitelial da membrana, tendo frequentemente a aparência de protuberâncias (*humps* — corcovas) (Fig. 20-9C), presumivelmente representando os complexos antígeno-anticorpo na superfície das células epiteliais. Depósitos subendoteliais também são observados com frequência, tipicamente mais cedo no curso da doença, e os depósitos mesangiais e intramembranosos podem estar presentes.

Curso Clínico

No caso típico, uma criança jovem desenvolve abruptamente mal-estar, febre, náusea, oligúria e hematúria (urina esfumaçada ou com cor de refrigerantes tipo cola) de 1 a 2 semanas após a recuperação de uma garganta inflamada. Os pacientes têm hemácias dismórficas e cilindros hemáticos na urina, proteinúria leve (geralmente menos de 1 g/dia), edema periorbital e hipertensão leve a moderada. Em adultos, o início é mais provavelmente atípico, tal como o surgimento repentino de hipertensão ou edema, frequentemente com elevação do BUN. A glomerulonefrite é subclínica em alguns indivíduos infectados, e é descoberta somente na triagem de hematúria microscópica realizada durante surtos epidêmicos. Importantes achados laboratoriais incluem elevações das títulos de anticorpos antiestreptocócicos e um declínio na concentração sérica de C3 e outros componentes da cascata do complemento.

Mais de 95% das crianças afetadas evoluem com total recuperação da função renal apenas com uma terapia conservativa objetivando a manutenção do balanço de sódio e água. Uma pequena minoria de crianças (talvez

menos de 1%) não melhora, tornando-se gravemente oligúrica e desenvolvendo uma forma rapidamente progressiva de glomerulonefrite (ver adiante). Alguns dos demais pacientes podem experimentar uma progressão lenta para glomerulonefrite crônica com ou sem recorrência de um quadro nefrítico ativo. Uma proteinúria prolongada ou intensa e a TFG anormal marcam os pacientes com um prognóstico desfavorável.

Em adultos a doença é menos benigna. Embora em epidemias o prognóstico geral seja bom, em apenas 60% dos casos esporádicos os pacientes se recuperam prontamente. No restante as lesões glomerulares não se recuperam rapidamente, conforme manifestado por proteinúria persistente, hematúria e hipertensão. Em alguns desses pacientes, as lesões desaparecem totalmente, mas outros desenvolvem glomerulonefrite crônica ou mesmo glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Glomerulonefrite Aguda não Estreptocócica (Glomerulonefrite Pós-infecciosa)

Uma forma similar de glomerulonefrite ocorre esporadicamente em associação a outras infecções, incluindo aquelas de origem bacteriana (p. ex., endocardite estafilocócica, pneumonia pneumocócica e meningococcemia), viral (p. ex., hepatite B, hepatite C, cachumba, HIV, varicela, e mononucleose infecciosa) e parasitária (malária, toxoplasmose). Nessas condições estão presentes os depósitos imunofluorescentes granulares e as corcovas subepiteliais características da nefrite de complexos imunes. A glomerulonefrite pós-infecciosa devido a infecções estafilocócicas difere, por vezes, produzindo depósitos imunes contendo IgA em vez de IgG.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva (Crescêntica)

A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é uma síndrome associada a lesão glomerular grave e não denota uma forma etiológica específica. É caracterizada clinicamente pela perda rápida e progressiva da função renal associada a oligúria grave e sinais de síndrome nefrítica; se não for tratada, a morte por insuficiência renal ocorre em semanas ou meses. *O quadro histológico mais comum é a presença de crescentes na maioria dos glomérulos* (*glomerulonefrite crescêntica*). Como discutido, essas crescentes são produzidas predominantemente pela proliferação das células epiteliais parietais que revestem a cápsula de Bowman e pela infiltração de monócitos e macrófagos.

Classificação e Patogenia

A GNRP pode ser causada por várias doenças diferentes, algumas restritas ao rim e outras sistêmicas. Embora um único mecanismo não possa explicar todos os casos, há poucas dúvidas de que, na maioria dos casos, a lesão glomerular seja imunologicamente mediada. Uma classificação prática divide a GNRP em três grupos com base nos achados imunológicos (Tabela 20-6). Em cada grupo a doença pode estar associada a um distúrbio conhecido ou pode ser idiopática. O denominador comum em todos os tipos de GNRP é a lesão glomerular grave. Vários mecanismos patogênicos distintos têm sido descritos, como a seguir:

Tabela 20-6

Glomerulonefrites Rapidamente Progressivas

Tipo I (Anticorpo Anti-MBG)
Limitada ao rim
Síndrome de Goodpasture
Tipo II (Complexos Imunes)
Idiopática
Glomerulonefrite pós-infecciosa
Nefrite lúpica
Púrpura de Henoch-Schönlein
Nefropatia por IgA
Outros
Tipo III (Pauci-Imune)
Associada a ANCAs
Idiopática
Granulomatose com poliangeíte (anteriormente granulomatose de Wegener)
Poliangeíte microscópica

ANCAs, Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; MBG, membrana basal glomerular.

- *Doença mediada por anticorpos anti-MBG, caracterizada por depósitos lineares de IgG e, em muitos casos, C3 na MBG*. Em alguns desses pacientes, os anticorpos anti-MBG reagem de forma cruzada com as membranas basais alveolares pulmonares para produzir o quadro clínico de hemorragia pulmonar associada à insuficiência renal (*síndrome de Goodpasture*). A plasmaférese para remover os anticorpos circulantes patogênicos é geralmente parte do tratamento, que também inclui uma terapia para suprimir a resposta imunológica subjacente.
  O antígeno comum aos alvéolos e à MBG é um peptídio no interior da porção não colagenosa da cadeia $\alpha 3$ de colágeno tipo IV. O que desencadeia a formação desses anticorpos é desconhecido na maioria dos pacientes. A exposição a vírus e solventes hidrocarbonetos (encontrados em tintas e corantes) foi implicada em alguns pacientes, assim como vários fármacos e cânceres. Há uma alta prevalência de certos subtipos e haplótipos HLA nos pacientes afetados (p. ex., HLA-DRB1), um achado consistente com predisposição genética para a autoimunidade.
- *Doenças causadas por deposição de complexos imunes. A GNRP pode ser uma complicação de qualquer nefrite por complexos imunológicos, inclusive glomerulonefrite pós-infecciosa, nefrite por lúpus, nefropatia por IgA e púrpura de Henoch-Schölein*. Em todos esses casos, estudos de imunofluorescência revelam o padrão granular de marcação característico da deposição de complexos imunológicos. Esse tipo de GNRP frequentemente demonstra proliferação celular e influxo de leucócitos nos tufos glomerulares, além da formação de crescentes. Esses pacientes geralmente não podem ser ajudados pela plasmaférese e requerem tratamento para a doença subjacente.
- *GNRP pauci-imune, definida pela ausência de anticorpos anti-MBG detectáveis ou de complexos imunes por imunofluorescência e microscopia eletrônica*. A maioria dos pacientes com este tipo de GNRP tem *anticorpos anticitoplasma de neutrófilos* (ANCAs, do inglês, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) circulantes que produzem padrões de marcação citoplasmática (c) ou perinucleares (p) e, como observado (Cap. 11), desempenham um papel em algumas vasculites. Este tipo de GNRP pode ser um componente de uma vasculite sistêmica, tal como a granulomatose com poliangeíte (anteriormente chamada de *granulomatose de Wegener*) ou poliangeíte microscópica. Em muitos casos, a glomerulonefrite crescêntica pauci-imune é isolada e, portanto, *idiopática*. Mais de 90% desses casos idiopáticos têm c-ANCAs ou p-ANCAs no soro. A presença de ANCAs circulantes tanto na glomerulonefrite crescente idiopática quanto em casos de glomerulonefrite que ocorre como componente da vasculite sistêmica, e as características patológicas similares em ambas as condições, levaram à ideia de que esses distúrbios são patogeneticamente relacionados. De acordo com esse conceito, todos os casos de glomerulonefrite crescêntica do tipo pauci-imune são manifestações de vasculite de pequenos vasos ou poliangeíte, que está limitada aos capilares glomerulares e talvez aos capilares peritubulares, nos casos de glomerulonefrite crescente idiopática. Uma vez que essas entidades são vistas como parte de um espectro das vasculites, a distinção clínica entre vasculite sistêmica com envolvimento renal pauci-imune e glomerulonefrite crescente idiopática passam a ganhar ênfase. Os ANCAs provaram ser inestimáveis como marcadores diagnósticos altamente sensíveis para a glomerulonefrite crescente pauci-imune, mas a prova do seu papel como causa direta desta glomerulonefrite tem sido evasiva. Evidências recentes de seu potencial patogênico foram obtidas através de estudos em camundongos que mostraram que a transferência de anticorpos contra a mieloperoxidase (o alvo antigênico da maioria dos p-ANCAs) induz a uma forma de GNRP.

Resumindo, um quinto dos pacientes com GNRP tem glomerulonefrite mediada por anticorpos anti-MBG sem envolvimento pulmonar; um quarto tem glomerulonefrite crescêntica mediada por complexos imunes, e o restante é do tipo pauci-imune.

Morfologia

Os rins são aumentados e pálidos, frequentemente com hemorragias petequiais nas superfícies corticais.

Dependendo da causa subjacente, os glomérulos geralmente mostram necrose segmentar e focal, e variavelmente exibem proliferação endotelial difusa ou focal, e proliferação mesangial. A necrose glomerular segmentar adjacente aos segmentos glomerulares não envolvidos por alterações inflamatórias ou proliferativas é a característica mais típica de GNRP pauci-imune. O quadro histológico, no entanto, é dominado pelas peculiares **crescentes** (Fig. 20-10). As crescentes são formadas pela proliferação de células parietais e pela migração de monócitos e macrófagos no espaço urinário. Neutrófilos e linfócitos podem estar presentes. As crescentes podem obliterar o espaço Bowman e comprimir o tufo glomerular. **Uma rede de fibrina é frequentemente proeminente entre as camadas celulares nas crescentes**; de fato, como discutido, a saída de fatores pró-coagulantes, fibrina e citocinas para o espaço de Bowman pode contribuir para a formação da crescente. Por microscopia de imunofluorescência, os casos mediados por complexos imunes mostram depósitos imunes granulares; casos de síndrome de Goodpasture mostram fluorescência linear na MBG para Ig e complemento, e os casos pauci-imunes têm pouco ou nenhum depósito de reagentes imunológicos. A microscopia eletrônica revela depósitos naqueles casos devido à deposição de complexos imunológicos (tipo II). Independentemente do tipo, a microscopia eletrônica pode mostrar **rupturas da MBG**, uma lesão grave que permite que leucócitos, proteínas plasmáticas tais como fatores de coagulação e complemento, e mediadores inflamatórios alcancem o espaço urinário, onde desencadeiam a formação da crescente (Fig. 20-11). Com o tempo, a maioria das crescentes é organizada e focos de necrose segmentar evoluem para cicatrizes segmentares (um tipo de esclerose segmentar), mas a restauração da arquitetura normal glomerular pode ser conseguida com uma terapia precoce agressiva.

FIGURA 20-10 Glomerulonefrite crescêntica (coloração por PAS). Observe os tufos glomerulares colapsados e o acúmulo de células epiteliais parietais proliferantes e leucócitos, dentro da cápsula de Bowman, em forma de crescentes (Cortesia do Dr. M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas, EUA.)

FIGURA 20-11 Glomerulonefrite crescêntica. Micrografia eletrônica mostrando enrugamento característico da membrana basal glomerular com rupturas focais (*setas*).

Curso Clínico

As manifestações renais de todas as formas de glomerulonefrites crescênticas incluem hematúria com cilindros hemáticos na urina, proteinúria moderada ocasionalmente alcançando a faixa nefrótica, e hipertensão e edema variável. Na síndrome de Goodpasture o curso pode ser dominado por hemoptise recorrente ou mesmo por hemorragia pulmonar com risco à vida. Análises séricas dos anticorpos anti-MBG, de anticorpos antinucleares e dos ANCAs são úteis no diagnóstico de subtipos específicos. Embora as formas brandas de lesão glomerular possam ceder, o envolvimento renal geralmente é progressivo ao longo de algumas semanas e culmina em oligúria grave. A recuperação da função renal pode ocorrer em consequência de uma plasmaférese (troca de plasma) intensiva, precoce, combinada com esteroides e agentes citotóxicos na síndrome de Goodpasture. Essa terapia pode reverter tanto a hemorragia pulmonar quanto a insuficiência renal. Outras formas de GNRP também respondem bem aos esteroides e agentes citotóxicos. No entanto, a despeito da terapia, muitos pacientes demandam diálise crônica ou transplante, particularmente se a doença for descoberta em um estágio tardio.

Conceitos-chave

A Síndrome Nefrítica

- A síndrome nefrítica é caracterizada por hematúria, oligúria com azotemia, proteinúria e hipertensão.
- As causas mais comuns são as lesões glomerulares imunologicamente mediadas; as lesões são caracterizadas por alterações proliferativas e infiltração de leucócitos.
- A **glomerulonefrite aguda pós-infecciosa** ocorre tipicamente após a infecção estreptocócica em crianças e jovens adultos, mas pode ocorrer após a infecção com diversos outros organismos; ela é causada pela deposição de complexos imunes, principalmente nos espaços subepiteliais, com abundantes neutrófilos e proliferação de células glomerulares. A maioria das crianças afetadas se recupera; o prognóstico é pior em adultos.
- A **glomerulonefrite rapidamente progressiva** (GNRP) é uma entidade clínica com características da síndrome nefrítica e rápida perda da função renal.
- A GNRP é comumente associada à lesão glomerular grave com necrose e rupturas da MBG, além de proliferação subsequente de células epiteliais parietais (formando crescentes).
- A GNRP pode ser mediada por anticorpos, causada por autoanticorpos contra a membrana basal glomerular ou como um resultado da deposição complexa imune. Ela também pode ocorrer na ausência significativa de deposição de anticorpos, embora a maioria dos pacientes afetados com este tipo de GNRP tenha anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs) circulantes.

Síndrome Nefrótica

Certas doenças glomerulares quase sempre produzem síndrome nefrótica. Além disso, muitas outras formas de glomerulopatias primárias e secundárias discutidas neste capítulo podem estar subjacentes à síndrome. Antes de serem apresentadas as principais doenças associadas à síndrome nefrótica, as causas e a fisiopatologia deste complexo clínico serão brevemente discutidas.

Fisiopatologia

A síndrome nefrótica é causada pelo o desarranjo nas paredes capilares glomerulares, resultando em permeabilidade aumentada para proteínas plasmáticas. As manifestações da síndrome incluem:

- *Proteinúria maciça*, com perda proteica diária de 3,5 g ou mais (menos em crianças).
- *Hipoalbuminemia*, com níveis plasmáticos de albumina menores que 3 g/dL.
- *Edema generalizado*.
- *Hiperlipidemia e lipidúria*.

Os vários componentes da síndrome nefrótica suportam uma relação lógica uns com os outros. A parede capilar glomerular, com seu endotélio, sua MBG e suas células epiteliais viscerais, atua como uma barreira de tamanho e carga através da qual o filtrado do plasma passa. A permeabilidade aumentada resultante tanto de alterações estruturais quanto físico-químicas nessa barreira permite que proteínas escapem do plasma para o espaço urinário, resultando em proteinúria.

A proteinúria forte depleta os níveis de albumina sérica a uma taxa além da capacidade sintética compensatória do fígado, resultando em hipoalbuminemia. O catabolismo renal aumentado da albumina filtrada também contribui para a hipoalbuminemia. O edema generalizado é uma consequência direta da *diminuição da pressão coloidosmótica intravascular*. Também há uma *retenção de sódio e água*, o que agrava o edema (Cap. 4). Isto parece ser devido a diversos fatores, incluindo a secreção compensatória de aldosterona, mediada pela secreção de renina acentuada pela hipovolemia; o estímulo do sistema simpático; e uma redução na secreção de fatores natriuréticos, como os peptídios atriais. O edema é caracteristicamente mole e deixa cacifo, mais observado nas regiões pré- -orbitais e porções pendentes do corpo. Se for grave, também pode levar a derrames pleurais e a ascite.

A maior proporção de proteína perdida na urina é da albumina, mas as globulinas também são excretadas em algumas doenças. A razão das proteínas de baixo e alto peso molecular na urina em vários casos de síndrome nefrótica é a manifestação da *seletividade* da proteinúria. Uma *proteinúria altamente seletiva* consiste principalmente em proteínas de baixo peso molecular (albumina, 70 kD; transferrina, 76 kD de peso molecular),

enquanto uma *proteinúria fracamente seletiva* é composta de globulinas de alto peso molecular além da albumina.

A gênese da hiperlipidemia é complexa. A maioria dos pacientes com síndrome nefrótica tem níveis sanguíneos aumentados de colesterol, triglicerídeos, lipoproteína de muito baixa densidade, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteína Lp(a) e apoproteína, e há uma diminuição na concentração das lipoproteínas de alta densidade em alguns pacientes. Esses efeitos parecem ser devidos à síntese aumentada de lipoproteínas no fígado, ao transporte anormal de partículas lipídicas circulantes e à diminuição do catabolismo lipídico. A lipidúria segue a hiperlipidemia, porque as lipoproteínas também extravasam através da parede capilar glomerular. Os lipídios aparecem na urina tanto como gordura livre quanto como *corpos adiposos ovais*, representando as lipoproteínas reabsorvidas pelas células epiteliais tubulares e descamadas juntamente com as células degeneradas.

Os pacientes nefróticos são particularmente vulneráveis à *infecção*, especialmente estafilocócica e pneumocócica, provavelmente relacionada à perda de imunoglobulinas na urina. *Complicações trombóticas e tromboembólicas* também são comuns na síndrome nefrótica, devido, em parte, à perda de anticoagulantes endógenos (p. ex., antitrombina III) na urina. A *trombose da veia renal*, que se acreditava ser a causa da síndrome nefrótica, é mais frequentemente uma *consequência* deste estado hipercoagulável, particularmente em pacientes com nefropatia membranosa (ver adiante).

Causas

A incidência das diversas causas da síndrome nefrótica variam de acordo com a idade e a geografia. Em crianças com menos de 17 anos nos Estados Unidos, por exemplo, a síndrome nefrótica é quase sempre causada por uma lesão primária no rim; por outro lado, entre os adultos, ela pode estar frequentemente associada a uma doença sistêmica. A Tabela 20-7 representa uma composição derivada de diversos estudos das causas da síndrome nefrótica e é, portanto, apenas aproximada. As *causas sistêmicas* mais frequentes da síndrome nefrótica são o diabetes, a amiloidose e o LES. As mais importantes *lesões glomerulares primárias* são a *doença da lesão mínima*, a *glomerulopatia membranosa* e a *glomerulosclerose segmentar focal*. A primeira é mais comum em crianças nos Estados Unidos, a segunda é mais comum em adultos idosos, e a glomerulosclerose segmentar focal ocorre em todas as idades. Essas três lesões são discutidas individualmente nas seções seguintes. Outras causas menos frequentes de síndrome nefrótica incluem as várias glomerulonefrites proliferativas, tais como GNMP e nefropatia por IgA.

Tabela 20-7

Causa da Síndrome Nefrótica

Causas	Prevalência Aproximada (%) *	
	Crianças	Adultos
Doença Glomerular Primária		
Nefropatia membranosa	3	30
Doença de lesão mínima	75	8
Glomerulosclerose segmentar focal	10	35
Glomerulonefrite membranoproliferativa e doença de depósito denso†	10	10
Outras glomerulonefrites proliferativas (focal, "mesangial pura", nefropatia por IgA)†	2	17
Doenças Sistêmicas		
Diabetes melito		
Amiloidose		
Lúpus eritematoso sistêmico		
Fármacos (anti-inflamatórios não esteroides, penicilamina, heroína)		
Infecções (malária, sífilis, hepatites B e C, HIV)		
Doença maligna (carcinoma, linfoma)		
Diversos (alergia a picada de abelha, nefrite hereditária)		

*Prevalência aproximada de doença primária = 95% de síndrome nefrótica em crianças, 60% em adultos. Prevalência aproximada de doença sistêmica = 5% em crianças e 40% em adultos.

†Membranoproliferativa e outras glomerulonefrites proliferativas podem resultar nas síndromes nefróticas/nefríticas mistas.

Nefropatia Membranosa

É caracterizada pelo espessamento difuso da parede capilar glomerular devido ao acúmulo de depósitos contendo Ig no lado subepitelial da membrana basal. Aproximadamente 75% dos casos de nefropatia membranosa são primários. Os demais casos ocorrem em associação a outras doenças sistêmicas, e têm agentes etiológicos identificáveis, e, portanto, são chamados de nefropatia membranosa secundária. As associações mais observadas são as seguintes:

- *Fármacos* (penicilamina, captopril, ouro, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs]). De 1% a 7% dos pacientes com artrite reumatoide tratados com penicilamina ou ouro (medicamentos atualmente pouco utilizados para essa finalidade) desenvolvem nefropatia membranosa.
- *Tumores malignos subjacentes,* particularmente carcinomas do pulmão e do cólon, e melanoma. De acordo com alguns pesquisadores, eles estão presentes em até 5% a 10% dos adultos com nefropatia membranosa.
- *LES.* Cerca de 10% a 15% das glomerulonefrites no LES é do tipo membranoso.
- *Infecções* (hepatite B crônica, hepatite C, sífilis, esquistossomose, malária).
- *Outros distúrbios autoimunes,* tais como a tireoidite, podem estar subjacentes à nefropatia membranosa secundária.

Patogenia

A nefropatia membranosa é uma forma de doença crônica mediada por complexo imunes. Na nefropatia membranosa secundária, os antígenos incitantes podem algumas vezes ser identificados nos complexos imunológicos. Os antígenos podem ser endógenos ou exógenos. Os antígenos endógenos podem ser renais ou não renais. Por exemplo, a nefropatia membranosa no LES está associada à deposição de complexos de proteínas nucleares do próprio paciente (*self nuclear proteins*) e autoanticorpos. Um outro exemplo de um antígeno endógeno é a endopeptidase neutra, uma proteína de membrana reconhecida por anticorpos maternos

transferidos através da placenta em casos de nefropatia membranosa neonatal. Antígenos exógenos incluem aqueles derivados a partir do vírus da hepatite B e do *Treponema pallidum* em pacientes infectados com esses micróbios.

A nefropatia membranosa primária (também chamada de idiopática), que se pensava ser de causa desconhecida, é agora considerada uma *doença autoimune associada a certos alelos HLA, tais como HLA-DQA1, e, na maioria dos casos, causada por anticorpos a um autoantígeno renal*. Em muitos casos adultos, o autoantígeno é o receptor de fosfolipase A_2. As lesões têm forte semelhança com a nefrite experimental de Heymann, que, como você deve se lembrar, é induzida por anticorpos para o complexo antigênico de megalina presente no podócito de ratos, que é a contrapartida antigênica do receptor de fosfolipase A_2 humana.

Como a parede capilar glomerular se torna defeituosa na glomerulopatia membranosa? Há uma escassez de neutrófilos, monócitos e plaquetas nos glomérulos. A presença praticamente uniforme de complemento e trabalhos experimentais sugerem que o complexo de ataque à membrana do sistema complemento C5b-C9 tem um papel importante. Postula-se que o complexo C5b-C9 ative as células glomerulares epiteliais e mesangiais, induzindo-as a liberar proteases e oxidantes, causando lesões à parede capilar e um extravasamento aumentado de proteínas. Uma subclasse de IgG, IgG4, que difere de outras subclasses de IgG por ser uma ativadora fraca da via clássica do complemento, é a principal imunoglobulina depositada em casos de nefropatia membranosa primária. Não está claro como a IgG4 pode ativar o sistema do complemento. Talvez outros modos de ativação do complemento possam ser aproveitados.

Morfologia

Na microscopia óptica, os glomérulos aparecem normais nos estágios iniciais da doença ou exibem um espessamento **uniforme e difuso da parede capilar glomerular** (Fig. 20-12*A*). Na microscopia eletrônica, o espessamento é causado por depósitos elétron-densos irregulares de complexos imunes entre a membrana basal e as células epiteliais sobrejacentes, com perda dos processos podocitários (Fig. 20-12*B* e *D*). Ocorre deposição de material de membrana basal entre esses depósitos, que se mostram como espículas irregulares se projetando da MBG. Essas espículas são mais bem observadas por colorações de prata, que coram em preto a membrana basal, mas não os depósitos. Com o tempo, essas espículas se espessam para produzir protrusões semelhantes a cúpulas e finalmente se fecham sobre os depósitos imunes, encerrando-os dentro de uma membrana marcadamente irregular, espessada. A microscopia de imunofluorescência demonstra que os depósitos granulares contêm tanto imunoglobulinas quanto complemento (Fig. 20-12*C*). Com o avanço da doença pode ocorrer esclerose segmentar; ao longo do tempo os glomérulos podem se tornar totalmente esclerosados. As células epiteliais dos túbulos proximais contêm gotas de reabsorção de proteínas e pode haver uma considerável inflamação intersticial de células mononucleares.

FIGURA 20-12 Nefropatia membranosa. **A**, Impregnação pela prata-metenamina. Observe o intenso espessamento difuso das paredes dos capilares, sem um aumento no número de células. Há proeminentes "espículas" de matriz impregnada pela prata (*seta*) que se projetam da lâmina densa da membrana basal em direção ao espaço urinário e que separam e cercam os complexos imunes depositados, que não possuem afinidade com a impregnação argêntica. **B,** Micrografia eletrônica mostrando depósitos elétron-densos (*seta*) ao longo do lado epitelial da membrana basal (B). Observe o apagamento dos processos podocitários que recobrem os depósitos. LC, luz capilar, End, endotélio; Ep, epitélio; EU, espaço urinário. **C,** Característicos depósitos imunofluorescentes de IgG granulares, ao longo da membrana basal glomerular. **D,** Diagrama representando a nefropatia membranosa. (**A**, Cortesia do Dr. Charles Lassman, UCLA School of Medicine, Los Angeles, Califórnia, EUA.)

Aspectos Clínicos

Essa condição geralmente se apresenta como uma síndrome nefrótica de início insidioso ou, em 15% dos pacientes, como uma proteinúria não nefrótica. Hematúria e hipertensão leve estão presentes em 15% a 35% dos casos. É necessário, em qualquer paciente, primeiramente excluir as causas secundárias descritas anteriormente, já que o tratamento da condição subjacente (neoplasia maligna, infecção ou LES) ou a suspensão do fármaco ofensivo pode reverter ou melhorar o dano.

O curso da doença é variável, mas geralmente indolente. Em contraste à doença de lesão mínima, descrita posteriormente, a proteinúria é não seletiva e geralmente não responde bem à terapia com corticosteroides. Remissões completas ou parciais podem ocorrer em até 40% dos pacientes, mesmo em alguns pacientes sem terapia. A progressão está associada a um aumento de esclerose glomerular, aumentando a creatinina sérica que reflete uma insuficiência renal, e ao desenvolvimento de hipertensão. Embora a proteinúria persista em mais de 60% dos pacientes, somente 10% morrem ou progridem para a falência renal dentro de 10 anos, e não mais de 40% eventualmente desenvolvem doença renal crônica severa ou doença renal terminal. A doença recorre em até 40% dos pacientes submetidos a transplantes para a doença renal em fase terminal. Remissões espontâneas e evolução relativamente benigna ocorrem mais comumente em mulheres e naqueles com proteinúria em níveis não nefróticos.

Por causa do curso variável da doença, é difícil avaliar a efetividade integral dos corticosteroides ou de outras terapias imunossupressoras no controle da proteinúria ou da progressão. Acredita-se que os anticorpos circulantes ao receptor da PLA_2 possam ser um biomarcador útil da atividade da doença e, assim, ajudar no diagnóstico e tratamento da nefropatia membranosa primária no futuro.

Doença de Lesão Mínima

Essa condição relativamente benigna é caracterizada pela perda difusa dos processos podocitários das células epiteliais viscerais (podócitos), detectada somente pela microscopia eletrônica, nos glomérulos que aparecem praticamente normais por microscopia óptica. É a causa mais frequente de síndrome nefrótica em crianças, mas é menos comum em adultos (Tabela 20-7). O pico de incidência é entre 2 e 6 anos de idade. A doença algumas vezes ocorre após uma infecção respiratória ou após uma imunização profilática de rotina.

Etiologia e Patogenia

Embora a ausência de depósitos imunológicos no glomérulo exclua os clássicos mecanismos de complexos imunes, diversas características da doença apontam para uma base imunológica, incluindo (1) a associação clínica com infecções respiratórias e com imunizações profiláticas; (2) a resposta aos corticosteroides e/ou a outras terapias imunossupressoras; (3) a associação com outras doenças atópicas (p. ex., eczema, rinite); (4) a prevalência aumentada em certos haplótipos HLA em pacientes com doença da lesão mínima associada a atopia (sugerindo uma predisposição genética); e (5) a incidência aumentada da doença de lesão mínima em pacientes com linfoma de Hodgkin, nos quais os defeitos na imunidade mediada por células T são bem conhecidos.

A principal hipótese atual é de que a doença de lesão mínima envolva algumas disfunções imunológicas, resultando na produção de fatores que danificam as células epiteliais viscerais e causam proteinúria. Fatores patogênicos prováveis, tais como a proteína angiopoietina-*like*-4, foram identificados em modelos animais, mas não ficou provado que algum cause a doença em humanos. As alterações ultraestruturais apontam para uma *lesão primária de células epiteliais viscerais* (podocitopatia) e estudos em modelos animais sugerem a perda de poliânions glomerulares. Logo, os defeitos na barreira eletroquímica podem contribuir para a proteinúria. A verdadeira rota pela qual as proteínas atravessam a parte de células epiteliais da parede capilar permanece um enigma. As possibilidades incluem a passagem transcelular através das células epiteliais, a passagem através de espaços residuais entre processos podocitários remanescentes, mas danificados, ou através de espaços anormais que se desenvolvem abaixo da porção dos processos podocitários que apoiam diretamente a membrana basal, ou extravasamento através dos focos onde as células epiteliais se destacaram da membrana basal.

Morfologia

Os glomérulos são normais na microscopia óptica (Fig. 20-13). Na microscopia eletrônica, a MBG parece normal e nenhum material elétron-denso está depositado. **A principal lesão é nas células epiteliais viscerais, que mostram uma perda uniforme e difusa dos processos podocitários**, os quais estão reduzidos a um aro de citoplasma sem se reconhecer os espaços entre os processos com seus diafragmas (Fig. 20-13). Essa alteração, frequente e erroneamente chamada de "fusão" dos processos podocitários, na verdade representa a simplificação da arquitetura das células epiteliais com achatamento, retração e edema dos processos podocitários. A perda dos

processos podocitários também está presente em outros estados proteinúricos (p. ex., glomerulopatia membranosa, nefropatia diabética); somente quando a destruição está associada a glomérulos normais na microscopia óptica é que pode ser feito o diagnóstico da doença de lesão mínima. As alterações das células epiteliais viscerais são completamente reversíveis após a terapia com corticosteroides, concomitantemente com a remissão da proteinúria. As células dos túbulos proximais estão frequentemente sobrecarregadas com lipídios e proteínas, refletindo uma reabsorção tubular de lipoproteínas passando através dos glomérulos doentes (portanto, o nome histórico de **nefrose lipoídica** para esta doença). Estudos por imunofluorescência não mostram depósitos de IgG ou de complemento.

FIGURA 20-13 Doença de lesão mínima. **A,** Glomérulo corado pelo PAS. Observe as membranas basais normais e a ausência de proliferação. **B,** Características ultraestruturais da doença de lesão mínima incluem apagamento dos processos podocitários (*setas*) e ausência de depósitos. *LC*, Luz capilar; *M*, mesângio; *P*, corpo celular do podócito.

Aspectos Clínicos

A despeito da proteinúria massiva, a função renal permanece boa e comumente não há hipertensão ou hematúria. A proteinúria em geral é altamente seletiva, sendo predominantemente perdida albumina. **Seu aspecto mais característico é sua resposta geralmente dramática à terapia com corticosteroides**. A maioria das crianças (>90%) com doença de lesão mínima responde rapidamente a esse tratamento. No entanto, a proteinúria pode recorrer, e alguns pacientes podem se tornar dependentes de esteroides ou resistentes a eles. Apesar disso, o prognóstico em longo prazo para os pacientes é excelente, e mesmo a doença dependente de esteroides se resolve quando a criança atinge a puberdade. Embora os adultos sejam mais lentos para responder, seu prognóstico em longo prazo também é excelente.

Como observado, a doença de lesão mínima em adultos pode estar associada ao linfoma de Hodgkin e, menos frequentemente, a outros linfomas e leucemias. Além disso, a doença de lesão mínima secundária pode ocorrer após uma terapia com AINEs, geralmente associada a uma nefrite intersticial aguda, que será descrita posteriormente neste capítulo.

Glomerulosclerose Segmentar Focal (GSF)

A glomerulosclerose segmentar focal primária é a causa mais comum da síndrome nefrótica em adultos nos Estados Unidos. Às vezes é considerada como um distúrbio primário de podócitos, como a doença de lesão mínima. Como o nome implica, essa lesão é caracterizada por esclerose de alguns, mas não todos, glomérulos (portanto, ela é focal); e nos glomérulos afetados, somente uma porção do tufo capilar está envolvida (logo, é segmentar). A glomerulosclerose segmentar focal frequentemente tem, como manifestação clínica, uma síndrome nefrótica ou uma proteinúria não nefrótica, com início agudo ou subagudo. Hipertensão, hematúria microscópica, e algum grau de azotemia são comumente presentes quando a doença é clinicamente reconhecida pela primeira vez.

Classificação e Tipos

A glomerulosclerose segmentar focal ocorre nas seguintes condições:

- Como uma doença primária (glomerulosclerose segmentar focal idiopática).
- Em associação com outras condições conhecidas, como a infecção por HIV (nefropatia associada a HIV), vício de heroína (nefropatia da heroína), doença falciforme e obesidade acentuada.
- Como um evento secundário, refletindo a cicatrização de lesões necrosantes previamente ativas, em casos de glomerulonefrite focal (p. ex., nefropatia de IgA).
- Como um componente de resposta adaptativa à perda de tecido renal (ablação renal, descrita anteriormente), quer por anomalias congênitas (p. ex., agenesia renal unilateral ou displasia renal) ou por causas adquiridas (p. ex., a nefropatia de refluxo), ou em estágios avançados de outras doenças renais, tais como nefropatia hipertensiva.
- Em formas hereditárias incomuns de síndrome nefrótica, nas quais a doença pode ser causada por mutações em genes que codificam proteínas localizadas no diafragma das fendas, por exemplo, podocina, α-actinina 4 e TRPC6 (canal de potencial receptor de cálcio transitório-6).

A *glomerulosclerose segmentar focal idiopática* é responsável por até 10% e 35% dos casos de síndrome nefrótica em crianças e adultos, respectivamente. A GSF (tanto a forma primária quanto a secundária) tem aumentado em incidência e é agora a causa mais comum de síndrome nefrótica em adultos nos Estados Unidos, particularmente em pacientes hispânicos e afro-americanos. Os sinais clínicos diferem daqueles da doença de lesão mínima nos seguintes aspectos: (1) tem maior incidência de hematúria, de redução da TFG e de hipertensão; (2) a proteinúria é mais frequentemente não seletiva; (3) há uma resposta fraca à terapia com corticosteroides; e (4) há uma progressão para doença renal crônica, com pelo menos 50% desenvolvendo uma doença renal em fase terminal dentro de 10 anos.

Patogenia

A característica degeneração e a ruptura focal das células epiteliais viscerais com perda dos processos podocitários parecem as alterações epiteliais difusas típicas doença de lesão mínima e de outras podocitopatias. *É este dano epitelial que é a característica da GSF*. Múltiplos diferentes mecanismos podem causar esse dano epitelial, incluindo fatores circulantes e defeitos geneticamente determinados que afetam os componentes do complexo dos diafragmas das fendas. A hialinose e a esclerose se originam do aprisionamento de proteínas plasmáticas nos focos extremamente hiperpermeáveis e da deposição aumentada de MEC. A recorrência da proteinúria após transplante, às vezes nas primeiras 24 horas, com progressão para lesões patentes de GSF, sugere que um fator circulante desconhecido possa ser a causa do dano epitelial em alguns pacientes.

A descoberta de uma base genética para alguns casos de GSF, e de outras causas de síndrome nefrótica, melhorou o entendimento da patogenia da proteinúria na síndrome nefrótica e forneceu novos métodos para o diagnóstico e o prognóstico dos pacientes afetados. Principais exemplos incluem:

- O primeiro gene relevante a ser identificado, *NPHS1*, é representado no cromossomo 19q13 e codifica a proteína *nefrina*. A nefrina é um componente essencial do diafragma das fendas de filtração (Fig. 20-3), a estrutura que controla a permeabilidade glomerular. Foram identificadas diversas mutações do gene *NPHS1* que dão origem à *síndrome nefrótica congênita* do tipo finlandês, produzindo uma glomerulopatia semelhante à doença de lesão mínima com uma extensa perda dos processos podocitários.
- Um padrão distinto de GSF autossômica recessiva resulta de mutações no gene *NPHS2*, que se localiza no cromossomo 1q25-q31 e codifica o produto proteico *podocina*. A podocina também foi localizada no diafragma das fendas. As mutações no *NPHS2* resultam em uma síndrome nefrótica resistente a esteroides com início na infância.
- Um terceiro grupo de mutações no gene que codifica a proteína ligante de actina podocitária, a α – actinina-4, está envolvido em alguns casos de GSF autossômica dominante, a qual pode ser insidiosa no início, mas tem uma alta taxa de progressão para a insuficiência renal.
- Um quarto tipo de mutação foi encontrado em algumas famílias com GSF com início na vida adulta, no gene que codifica o TRPC6. Essa proteína é amplamente expressa, inclusive nos podócitos, e as mutações patogênicas podem perturbar a função dos podócitos por aumentar o fluxo de cálcio nessas células.

O que essas proteínas têm em comum é a sua localização nos diafragmas das fendas de filtração e nas estruturas citoesqueléticas podocitárias adjacentes. Suas funções e interações específicas não são completamente

entendidas, mas está claro que a integridade de cada uma é necessária para manter a barreira de filtração glomerular normal. Recentemente, duas sequências variantes no gene da apolipoproteína L1 (APOL1) no cromossomo 22 foram fortemente associadas a um risco aumentado de GSF e insuficiência renal em indivíduos de ascendência africana, embora os mecanismos subjacentes a essa associação ainda não sejam conhecidos. Essas sequências variantes são particularmente notáveis devido às pressões seletivas para a sua conservação em pessoas de ascendência africana, já que esses polimorfismos conferem resistência à infecção por tripanossoma.

A GSF por ablação renal, uma forma secundária de GSF, ocorre como consequência de doenças glomerulares e não glomerulares que causam redução no tecido renal funcional. Exemplos notáveis dessa ocorrência são a nefropatia de refluxo e a agenesia renal unilateral. Estas podem levar à glomerulosclerose progressiva e à falência renal. A patogenia da GSF nessa condição foi descrita anteriormente neste capítulo.

Morfologia

Por microscopia óptica, as **lesões focais e segmentares podem envolver somente uma minoria dos glomérulos** e podem passar despercebidas se a amostra da biópsia contiver um número insuficiente de glomérulos (Fig. 20-14*A*). Nos segmentos escleróticos há um colapso das alças capilares, um aumento na matriz e uma deposição segmentar de proteínas plasmáticas ao longo da parede capilar (hialinose), o que pode se tornar tão pronunciado a ponto de ocluir as luzes capilares. As gotículas lipídicas e as células espumosas estão frequentemente presentes (Fig. 20-14*B*). Os glomérulos que não mostram lesões segmentadas geralmente parecem normais na microscopia óptica, mas podem apresentar aumento da matriz mesangial. Na microscopia eletrônica, tanto as áreas escleróticas quanto não escleróticas mostram uma **perda difusa dos processos podocitários**, e também pode haver um descolamento focal das células epiteliais e desnudamento da MBG subjacente. Por microscopia de imunofluorescência, IgM e C3 podem estar presentes nas áreas escleróticas e/ou no mesângio. Além da esclerose focal, pode haver uma acentuada hialinose e espessamento das arteríolas aferentes. Com a progressão da doença, um número aumentado de glomérulos se torna envolvido e a esclerose se espalha dentro de cada glomérulo. A propósito, ocorre esclerose total (i.e., global) do glomérulo, com uma atrofia tubular pronunciada e uma fibrose intersticial.

FIGURA 20-14 Glomerulosclerose focal segmentar, coloração por PAS. **A,** Visão de pequeno aumento mostrando esclerose segmentar em um dos três glomérulos (na posição de 3 horas). **B,** Visão de grande aumento mostrando insudação hialina (*seta*) e lipídica (pequenos vacúolos) na área esclerótica.

Uma variante morfológica da GSF, chamada de **glomerulopatia colapsante**, é caracterizada pela retração e/ou colapso de todo o tufo glomerular, com ou sem as outras lesões da GSF descritas anteriormente (Fig. 20-15). Um aspecto característico é a proliferação e a hipertrofia das células epiteliais viscerais glomerulares. Essa lesão pode ser idiopática, mas também é associada a alguma toxicidade por fármacos (p. ex., pamidronato), e é a lesão mais característica da nefropatia associada ao HIV. A glomerulopatia em colapso é tipicamente associada à lesão tubular proeminente com formação de microcistos. Ela tem um prognóstico particularmente ruim.

FIGURA 20-15 Glomerulopatia colapsante. Estão visíveis: retração do tufo glomerular (*setas*), estreitamento das luzes capilares, proliferação e edema das células epiteliais viscerais (*setas duplas*), e acumulação proeminente de gotículas de absorção de proteína intracelular nas células epiteliais viscerais (*cabeças de setas*). Impregnação por prata-metenamina. (Cortesia do Dr. Jolanta Kowalewska, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Califórnia, EUA.)

Curso Clínico

Há uma pequena tendência a remissão espontânea na GSF idiopática e as respostas à terapia com corticosteroides são variáveis. No geral, as crianças têm melhor prognóstico do que os adultos. A progressão para falência renal ocorre a taxas variáveis. Cerca de 20% dos pacientes seguem um curso rápido incomum, com proteinúria maciça não tratável terminando em insuficiência renal dentro de 2 anos. Fatores associados à progressão rápida incluem o grau de proteinúria, o grau de insuficiência renal no momento do diagnóstico e o subtipo histológico (a variante colapsante tem um curso desfavorável; a variante de ponta tem um prognóstico relativamente bom). As recorrências ocorrem em 25% a 50% dos pacientes que recebem aloenxertos.

Nefropatia Associada ao HIV

A infecção pelo HIV pode provocar, direta ou indiretamente, diversas complicações renais, incluindo insuficiência renal aguda ou nefrite intersticial aguda induzida por medicamentos ou infecção, microangiopatias trombóticas, glomerulonefrite pós-infecciosa e, mais comumente, uma forma grave da variante colapsante da GSF, denominada *nefropatia associada ao HIV*. Esta última foi relatada em 5% a 10% dos indivíduos infectados pelo HIV em algumas séries mais antigas, com maior frequência em negros do que em brancos. Com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa para a infecção pelo HIV, a incidência dessa lesão foi muito reduzida. As

características morfológicas da nefropatia associada ao HIV são:

- Uma alta frequência da variante colapsante de GSF (Fig. 20-15).
- Uma surpreendente dilatação cística focal de segmentos tubulares, que estão repletos de material proteináceo, e inflamação e fibrose.
- A presença de um grande número de inclusões tubulorreticulares dentro das células endoteliais, detectadas por microscopia eletrônica. Foi demonstrado que tais inclusões, também presentes no LES, representam modificações do retículo endoplasmático induzidas pelo interferon-α circulante. Elas não estão presentes na GSF idiopática e, portanto, podem ter um valor diagnóstico em material de biópsia.

A patogenia da GSF associada ao HIV não é clara. Há alguns dados que sugerem que o HIV pode infectar as células epiteliais tubulares e os podócitos, mas ainda há muito a ser conhecido.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP)

A GNMP é mais bem considerada como um padrão de lesão imunológica, do que como uma doença específica. Um consenso emergente sobre classificação separa o grupo de distúrbios de GNMP em dois grupos, um (tipo I) caracterizado pela deposição de complexos imunes contendo IgG e complemento, e um segundo (tipo II, frequentemente chamado de *doença de depósitos densos*), em que a ativação do complemento parece ser o fator mais importante. Este último tipo pertence a um grupo de distúrbios chamado de *glomerulopatias C3*. Os critérios que definem esse grupo ainda estão evoluindo.

A GNMP é caracterizada histologicamente por alterações na membrana basal glomerular, proliferação de células glomerulares, infiltração de leucócitos e presença de depósitos nas regiões mesangiais e nas paredes dos capilares glomerulares. Como será descrito mais adiante, esses depósitos são constituídos por complexos imunes na GNMP tipo 1 e por algum material desconhecido na GNMP tipo II. No tipo II, o C3 está presente na MBG, mas não nos depósitos densos. Essa diferença é importante e sugere que, embora morfologicamente semelhantes, as GNMPs tipos I e II são patogenicamente distintas. Nos dois tipos, como a proliferação é predominante no mesângio mas também pode envolver as alças capilares, um sinônimo frequentemente utilizado é *glomerulonefrite mesangiocapilar*.

A GNMP é responsável por até 10% dos casos de síndrome nefrótica em crianças e adultos jovens. Alguns pacientes se apresentam somente com hematúria ou proteinúria em níveis não nefróticos, mas muitos outros têm um quadro combinado nefrótico-nefrítico. A GNMP é cada vez mais reconhecida como associada a outras doenças sistêmicas e agentes etiológicos conhecidos (GNMP secundária), mas existe ainda um resíduo de casos de etiologia desconhecida (GNMP primária).

Patogenia

Na maioria dos casos de GNMP tipo I existem evidências de complexos imunes nos glomérulos e da ativação tanto da via clássica quanto da via alternativa do complemento. Os antígenos envolvidos na GNMP idiopática são desconhecidos. Em muitos casos, acredita-se que esses sejam proteínas derivadas de agentes infecciosos como os vírus das hepatites C e B, que presumivelmente se comportam como antígenos "plantados" após uma primeira ligação ou o aprisionamento dentro de estruturas glomerulares, ou estão contidos em complexos imunológicos pré-formados depositados a partir da circulação.

Morfologia

Os **glomérulos são grandes e hipercelulares**. A hipercelularidade é produzida pela proliferação de células no mesângio e a chamada proliferação endocapilar envolvendo o endotélio capilar e os leucócitos infiltrantes. Os glomérulos têm uma acentuação da aparência "lobular" devido à proliferação das **células mesangiais e à matriz mesangial aumentada** (Fig. 20-16). A MBG está espessada e frequentemente apresenta um **"contorno duplo" ou uma aparência de "trilho de trem"**, especialmente evidente nas impregnações de prata ou na coloração do PAS. A causa disso é a **"duplicação" da membrana basal** (*splitting*), geralmente como resultado da síntese de uma nova membrana basal em resposta aos depósitos subendoteliais de complexos imunes. Dentro das membranas basais duplicadas há inclusões ou interposições de elementos celulares, que podem ser de origem mesangial, endotelial ou leucocitária. Essas interposições também dão origem ao aparecimento de membranas

basais duplicadas (Fig. 20-17*A*). Crescentes estão presentes em muitos casos.

FIGURA 20-16 Glomerulonefrite membranoproliferativa, mostrando a proliferação de células mesangiais, aumento da matriz mesangial (coloração preta na marcação pela prata), espessamento da membrana basal com duplicação segmentar, acentuação da arquitetura lobular, edema das células que revestem os capilares periféricos e influxo de leucócitos (proliferação endocapilar).

FIGURA 20-17 **A**, Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I. Observe os nítidos depósitos elétron-densos *(setas)* incorporados na parede capilar glomerular nos espaços dentro da membrana basal duplicada *(setas duplas)*, e em regiões mesangiais (M); *LC*, Luz capilar. **B**, Doença dos depósitos densos (glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II). Existem depósitos densos homogêneos dentro da membrana basal. *LC*, Luz capilar. Em ambas, a interposição mesangial dá a aparência de membranas basais duplicadas na microscopia óptica. **C**, Representação esquemática de padrões nos dois tipos de glomerulonefrite membranoproliferativa. No tipo I existem depósitos subendoteliais; o tipo II é caracterizado por depósitos densos intramembranosos (doença de depósitos densos). Em ambas, as membranas basais aparecem divididas quando vistas ao microscópio óptico. (**A**, Cortesia do Dr. Jolanta Kowalewska, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Calif.)

A **GNMP tipo I** é caracterizada pela presença de nítidos **depósitos elétron-densos subendoteliais**.

Depósitos mesangiais e ocasionalmente subepiteliais também podem estar presentes (Fig. 20-17*A*). Por imunofluorescência, IgG e C3 estão depositados em um padrão granular, e os componentes iniciais do sistema complemento (C1q e C4) também estão frequentemente presentes, sugerindo uma patogenia por complexos imunes.

Aspectos Clínicos

A maioria dos pacientes com GNMP primária se apresenta, na adolescência ou no início da vida adulta, com uma síndrome nefrótica e com um componente nefrítico, manifestado por hematúria ou, mais insidiosamente, como proteinúria branda. Poucas remissões ocorrem espontaneamente em ambos os tipos e a doença segue um curso lentamente progressivo, mas ininterrupto. Alguns pacientes desenvolvem numerosas crescentes e um quadro clínico de GNRP. Cerca de 50% desenvolvem insuficiência renal crônica dentro de 10 anos. Os tratamentos com esteroides, agentes imunossupressores e medicamentos antiplaquetários não foram comprovados como sendo materialmente efetivos.

GNMP Secundária

A GNMP secundária (invariavelmente o tipo I) é mais comum em adultos e surge nas seguintes condições:

- Distúrbios crônicos de complexos imunes, como LES; infecção da hepatite B; infecção da hepatite C, geralmente com crioglobulinemia; endocardite; *shunts* ventriculoatriais infectados; abscessos viscerais crônicos; infecção por HIV; e esquistossomose.
- Deficiência de α_1-antitripsina.
- Doenças malignas, particularmente tumores linfoides, tais como a leucemia linfocítica crônica, que são normalmente complicadas pelo desenvolvimento de autoanticorpos.

Doença de Depósitos Densos

A maioria dos pacientes com doença de depósitos densos (anteriormente chamada de GNMP tipo II) tem anormalidades que resultam em ativação excessiva da via alternativa do complemento. Esses pacientes têm uma diminuição consistente de C3 no soro, mas C1 e C4 normais, os componentes iniciais do complemento. Eles também têm níveis séricos diminuídos do fator B e da properdina, componentes da via alternativa do complemento. Nos glomérulos, o C3 e a properdina estão depositados, mas a IgG, não. Relembre que na via alternativa do complemento, o C3 é diretamente clivado a C3b (Fig. 20-18; veja também o Cap. 3, Fig. 3-12). A reação depende da interação inicial do C3 com substâncias como polissacarídeos bacterianos, endotoxinas e agregados de IgA na presença dos fatores B e D. Isto leva à geração do C3bBb, a convertase C3 da via alternativa. Normalmente, essa convertase C3 é instável, porém mais de 70% dos pacientes com doença de depósito denso têm um autoanticorpo circulante chamado *fator nefrítico C3* (*C3NeF*) que se liga à convertase C3 da via alternativa e a protege da inativação (Fig. 20-18). Isso favorece a ativação de C3 persistente e a hipocomplementemia. Também há uma diminuição da síntese de C3 pelo fígado, contribuindo para a hipocomplementemia profunda. A natureza exata dos depósitos densos é desconhecida. As mutações em componentes de via alternativa, tais como o Fator H, também foram associadas com a doença de depósitos densos.

Polissacarídeo, endotoxina, agregados de IgA

C3

B, $\bar{D}$, Mg^{2+}

$\overline{C3bBb}$ (convertase C3 da via alternativa)

Properdina C3NeF — estabiliza

I,H — degrada

C3 → C3b

FIGURA 20-18 Via alternativa do complemento na doença de depósitos densos (MPGN Tipo II). Observe-se que o C3NeF, um anticorpo presente no soro de indivíduos com glomerulonefrite membranoproliferativa, atua ao mesmo passo que a properdina, que serve para estabilizar a convertase C3 da via alternativa, aumentando assim a ativação e o consumo de C3, causando hipocomplementemia.

Morfologia

Embora alguns casos de doença de depósito denso compartilhem características histológicas com a GNMP, há um espectro mais amplo de alterações histológicas na doença de depósitos densos. Muitos casos têm um padrão de lesão predominantemente proliferativo mesangial, enquanto outros têm uma aparência inflamatória com crescentes focais. Em alguns casos, podem ser vistos depósitos densos permeando as membranas basais glomerulares nos cortes histológicos. A característica definidora é revelada por microscopia eletrônica, que demonstra a permeação da lâmina densa da MBG por um material homogêneo, com aspecto de fita, extremamente elétron-denso, de composição desconhecida (Fig. 20-17*B*). Pela imunofluorescência, identifica-se C3 em focos irregulares, granulares ou lineares, em ambos os lados das membranas basais, mas não nos depósitos densos. O C3 também está presente no mesângio em agregados circulares característicos (anéis mesangiais). A IgG é normalmente ausente, assim como os componentes da via clássica da ativação do complemento (tais como C1q e C4). Além da doença de depósitos densos, outras glomerulopatias por C3 podem ter uma distribuição semelhante, com o envolvimento mesangial e parede capilar, mas faltam os depósitos extremamente elétron-densos que definem a doença de depósitos densos.

Aspectos Clínicos

A doença de depósitos densos afeta principalmente crianças e adultos jovens. A apresentação clínica da síndrome nefrítica com hematúria e/ou síndrome nefrótica com proteinúria sobrepõe-se à da GNMP. O prognóstico é ruim, com cerca de metade dos pacientes evoluindo para doença renal terminal. Há uma alta incidência de recorrência nos receptores transplantados; os depósitos densos podem recorrer em 90% desses pacientes, contudo a insuficiência renal nos aloenxertos é muito menos comum.

Conceitos-chave

A Síndrome Nefrótica

- A **nefropatia membranosa** é causada por uma resposta autoimune, na maioria das vezes direcionada contra o receptor de fosfolipase A2 em podócitos; ela é caracterizada por depósitos subepiteliais granulares de anticorpos com espessamento da MBG e perda dos processos podocitários, mas pouca ou nenhuma inflamação; a doença é muitas vezes resistente à terapia com esteroides.
- A síndrome nefrótica é caracterizada por proteinúria, o que resulta em hipoalbuminemia e edema.
- Lesão de podócitos é um mecanismo subjacente da proteinúria, e pode ser o resultado de causas não imunes (como na doença mínima de mudanças e GSF) ou mecanismos imunes (como na nefropatia membranosa).
- A **doença de lesões mínimas** é a causa mais frequente de síndrome nefrótica em crianças, que se manifesta por proteinúria e apagamento dos processos podocitários glomerulares sem depósitos de anticorpos; a patogenia é desconhecida; a doença responde bem ao tratamento com esteroides.
- A **glomerulosclerose segmentar focal** (GSF) pode ser primária (lesão de podócitos por mecanismos desconhecidos) ou secundária (p. ex., como uma consequência de uma prévia glomerulonefrite, hipertensão ou infecção, tal como o HIV); glomérulos mostram obliteração focal e segmentar de luzes capilares e perda dos processos podocitários; a doença é muitas vezes resistentes ao tratamento e pode evoluir para a doença renal em fase terminal.
- A **glomerulonefrite membranoproliferativa** (GNMP) na maioria dos casos é o resultado da deposição de complexos imunes em ambas as regiões, mesangiais e paredes dos capilares. Ela pode estar associada a infecções sistêmicas.
- A **doença de depósito denso (GNMP tipo II)**, definida por uma permeação característica das membranas basais glomerulares por material elétron-denso, afeta principalmente crianças e adultos jovens. É associada à desregulação adquirida ou genética da via alternativa do complemento.

Anomalias Glomerulares Isoladas

Nefropatia por IgA (Doença de Berger)

A nefropatia por IgA, caracterizada pela presença proeminente de depósitos de IgA nas regiões mesangiais e hematúria recorrente, é o tipo mais comum de glomerulonefrite em todo o mundo. Pode-se suspeitar da doença pelo exame por microscopia óptica, mas o diagnóstico é feito somente pela detecção de deposição de IgA (Fig. 20-19). Proteinúria leve está geralmente presente, e síndrome nefrótica pode se desenvolver ocasionalmente. Raramente, os pacientes se apresentam com GNRP crescêntica.

FIGURA 20-19 Nefropatia por IgA. **A**, A microscopia óptica mostrando proliferação mesangial e aumento da matriz. **B**, Deposição de IgA característica, principalmente em regiões mesangiais, detectada por imunofluorescência.

Enquanto a nefropatia por IgA é tipicamente uma doença renal isolada, depósitos similares de IgA estão presentes em um distúrbio sistêmico de crianças, a *púrpura de Henoch-Schönlein* (ver adiante), que possui muitas características sobrepostas com a nefropatia por IgA. Além disso, a *nefropatia por IgA secundária* ocorre em pacientes com doenças hepáticas e intestinais, como discutido posteriormente.

Patogenia

Evidência atual favorece uma etiologia multifatorial para esta doença envolvendo várias etapas. A IgA, principal Ig das secreções mucosas, está presente no plasma em baixas concentrações, principalmente na forma monomérica, sendo as formas poliméricas catabolizadas no fígado. Em pacientes com nefropatia por IgA, os níveis de IgA poliméricos no plasma são aumentados, mas o aumento da produção não é suficiente para causar essa doença. Uma indicação vem da observação de que na nefropatia por IgA, os depósitos glomerulares consistem predominantemente em moléculas de IgA poliméricas com glicosilação aberrante. Acredita-se que um

aspecto essencial da nefropatia por IgA seja um defeito hereditário ou adquirido na formação ou ligação normal das cadeias de açúcar contendo galactose, chamadas de glicanos, ligadas a terminais O da região flexível da molécula de IgA (particularmente aos da subclasse IgA1) antes de sua secreção pelas células B. Esta IgA1 anormalmente glicosilada é depositada por si só em glomérulos ou induz uma resposta autoimune e forma complexos imunes na circulação com autoanticorpos IgG dirigidos contra as moléculas de IgA anormais. Os complexos imunes são depositados no mesângio; alternativamente, a IgA1 anormal é depositada no mesângio com formação subsequente de complexos imunes *in situ*. Os depósitos imunes mesangiais, em seguida, induzem a proliferação de células mesangiais, a produzção de maiores quantidades de matriz extracelular, e a secreção de diversas citocinas e fatores de crescimento. Esses mediadores secretados podem não só participar da posterior ativação das células mesangiais, como também podem recrutar células inflamatórias para os glomérulos. Os leucócitos recrutados contribuem para a lesão glomerular e também para uma resposta de reparação, que pode incluir a opsonização e a remoção dos complexos imunes. As IgA depositadas e os complexos imunes contendo IgA ativam o sistema complemento pela via alternativa, e, portanto, a presença de C3 e a ausência de C1q e C4 nos glomérulos são típicas dessa doença. Uma influência genética é sugerida pela ocorrência dessa condição em famílias e em irmãos com HLA idênticos, pelo aumento da frequência de certos HLA e genótipos complementares em algumas populações, e pelos resultados de estudos do genoma ligando *loci* de MHC Classe II específicos à suscetibilidade à doença.

As características epidemiológicas dessa doença indicam que o aumento da síntese de IgA anormal pode ocorrer em resposta à exposição respiratória ou gastrointestinal aos agentes ambientais (p. ex., vírus, bactérias, proteínas alimentares). Os antígenos iniciadores são desconhecidos e diversos agentes infecciosos e produtos alimentares foram implicados. A nefropatia por IgA ocorre com frequência aumentada em indivíduos com enteropatia do glúten (doença celíaca), nos quais os defeitos da mucosa intestinal são bem definidos, e naqueles com doença hepática, já que há um *clearance* hepatobiliar defeituoso dos complexos de IgA (nefropatia por IgA secundária).

Morfologia

No exame histológico as lesões variam consideravelmente. Os glomérulos podem ser normais ou podem apresentar uma expansão mesangial e uma proliferação endocapilar (glomerulonefrite mesangioproliferativa), uma proliferação segmentar confinada a alguns glomérulos (glomerulonefrite proliferativa focal) ou, raramente, uma clara glomerulonefrite crescêntica. A presença de leucócitos nos capilares glomerulares é uma característica variável. A expansão mesangial pode ser o resultado de proliferação celular, do acúmulo de matriz, dos depósitos imunológicos, ou de alguma combinação dessas anormalidades. A cicatrização da lesão proliferativa focal pode levar à esclerose segmentar focal. O quadro caracterísco da imunofluorescência é de **deposição mesangial de IgA** (Fig. 20-19*B*), frequentemente com C3 e properdina e, em quantidades menores, de IgG e IgM. Os componentes iniciais do sistema complemento geralmente estão ausentes. A microscopia eletrônica confirma a presença de depósitos elétron-densos predominantemente no mesângio; depósitos nas paredes dos capilares, se presentes, são geralmente escassos.

Aspectos Clínicos

A doença afeta pessoas em qualquer idade, mas comumente crianças mais velhas e adultos jovens. Muitos pacientes apresentam hematúria macroscópica após uma infecção do trato respiratório ou, menos comumente, do trato gastrointestinal ou urinário; 30% a 40% têm apenas hematúria microscópica, com ou sem proteinúria; e 5% a 10% desenvolvem uma típica síndrome nefrítica aguda. A hematúria normalmente dura vários dias e então cede, somente para retornar em poucos meses. O curso subsequente é altamente variável. Muitos pacientes mantêm uma função renal normal por décadas. Uma progressão lenta para insuficiência renal crônica ocorre em 15% a 40% dos casos ao longo de um período de 20 anos. O início na idade tardia, a proteinúria pesada, a hipertensão e a amplitude da glomerulosclerose na biópsia são indicações para um risco maior de progressão. A recorrência de depósitos de IgA em rins transplantados é frequente, e em cerca de 15% das pessoas com depósitos de IgA recorrentes, a doença segue o mesmo curso progressivo lento que o da nefropatia por IgA primária.

Nefrite Hereditária

A nefrite hereditária se refere a um grupo de doenças renais familiares heterogêneas associadas a mutações de genes do colágeno que se manifestam principalmente com lesão glomerular. Duas merecem ser discutidas: a *síndrome de Alport*, pois as lesões e os defeitos genéticos foram bem estudados, e a *lesão da membrana basal fina*, a causa mais comum de *hematúria familiar benigna*.

Síndrome de Alport

A síndrome de Alport, quando completamente desenvolvida, é manifestada por hematúria com progressão para a insuficiência renal crônica, acompanhada pela surdez nervosa e vários distúrbios oculares, incluindo deslocamento do cristalino, cataratas posteriores e distrofia da córnea. A doença é herdada como um traço ligado ao cromossomo X em aproximadamente 85% dos casos. Na forma ligada ao cromossomo X, os homens expressam a síndrome completa, enquanto heterozigotos femininos apresentam tipicamente hematúria. Aproximadamente 90% dos homens afetados progridem para doença renal terminal antes dos 40 anos de idade. Formas autossômicas recessivas e autossômicas dominantes também existem, nas quais os homens e mulheres são igualmente suscetíveis à síndrome completa.

Patogenia

As manifestações da doença são devido a mutações em um de vários genes que codificam para as subunidades da molécula de colágeno IV. Mais de 500 mutações que determinam doenças foram identificadas, sendo o resultado de uma montagem defeituosa do colágeno tipo IV, que é crucial para o funcionamento da MBG, do cristalino do olho e da cóclea. Como a MBG é composta de redes de moléculas triméricas de colágeno IV compostas de cadeias de $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$, as mutações que afetam qualquer cadeia resultam em uma montagem defeituosa da rede de colágeno. Como as cadeias do colágeno tipo IV são codificadas em autossomos (cromossomos 2 e 13) e no cromossomo X, o padrão de herança pode ser autossômica ou ligada ao X. Foram identificadas mutações com alteração de sentido, local de junção, inserções e deleções. A análise genética mostrou que, em pacientes com doença ligadas ao X, grandes deleções na cadeia $\alpha 5$ de colágeno IV(COL4A5) estão associadas com doença renal terminal em idade mais precoce.

Morfologia

A síndrome de Alport totalmente desenvolvida tem característicos achados na microscopia eletrônica. A MBG mostra focos irregulares de espessamento alternando com atenuação (afinamento), e pronunciadas cissura e laminação da lâmina densa, frequentemente produzindo uma aparência característica de trançado de cesta (Fig. 20-20). Alterações similares podem ser encontradas nas membranas basais tubulares.

FIGURA 20-20 Nefrite hereditária (síndrome de Alport). Micrografia electrônica de glomérulos com espessamento irregular da membrana basal, a laminação da lâmina densa, e focos de rarefação. Tais alterações podem estar presentes em outras doenças, mas são mais pronunciadas e difundidas na nefrite hereditária. *LC*, Luz capilar; *Ep*, epitélio.

A imuno-histoquímica pode ser útil em casos com lesões da membrana basal ausentes ou duvidosas, porque os anticorpos para o colágeno $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ não marcam as membranas glomerulares e tubulares na forma clássica ligada ao X. Há também uma ausência de marcação de $\alpha 5$ nas amostras de biópsia de pele desses pacientes. Com a progressão da doença há o desenvolvimento da glomerulosclerose segmentar focal, glomerulosclerose global, e outras alterações de lesão renal progressiva, incluindo esclerose vascular, atrofia tubular e fibrose intersticial.

Aspectos Clínicos

A apresentação mais comum é a hematúria macro ou microscópica, frequentemente acompanhada por cilindros hemáticos. Proteinúria pode se desenvolver posteriormente, e raramente se desenvolve síndrome nefrótica. Os sintomas aparecem entre os 5 e os 20 anos de idade, e o início da insuficiência renal patente, entre os 20 e os 50 anos nos homens. Os defeitos auditivos podem ser sutis, requerendo testes de sensibilidade.

Lesão da Membrana Basal Fina (Hematúria Familiar Benigna)

Esta é uma entidade hereditária muito comum manifestada *clinicamente por hematúria assintomática familiar* — geralmente descoberta em exames de urinálise de rotina — *e morfologicamente por afinamento difuso da MBG* entre 150 e 225 nm (comparados com os 300 a 400 nm em indivíduos adultos normais). Embora a proteinúria branda ou moderada também possa estar presente, a função renal é normal e o prognóstico é excelente. Estima-se que essa anomalia afete 1% da população em geral.

O distúrbio deve ser distinguido da nefropatia por IgA, outra causa comum de hematúria, e da síndrome da Alport ligada ao X. Contrariamente à síndrome de Alport, a perda auditiva, as anormalidades oculares e o histórico familiar de falência renal estão ausentes.

A anomalia em lesão da membrana basal fina também é atribuída a mutações em genes que codificam cadeias

α3 ou α4 de colágeno tipo IV. A doença na maioria das vezes tem uma herança autossômica e a maior parte dos pacientes é heterozigótica para o gene defeituoso. O distúrbio nos homozigotos se parece com a síndrome de Alport autossômica recessiva. Os homozigotos ou heterozigotos compostos podem progredir para a falência renal. Logo, essas doenças ilustram um *continuum* de alterações que resultam de mutações nos genes do colágeno tipo IV.

Conceitos-chave

Anomalias Glomerulares Isoladas

- A **nefropatia por IgA**, caracterizada por depósitos mesangiais de IgA contendo complexos imunes, é a causa mais comum de glomerulonefrite em todo o mundo. É uma causa comum tanto de uma síndrome nefrítica quanto de uma hematúria isolada e frequentemente recorrente; ela normalmente afeta crianças e adultos jovens e tem um curso variável.
- A **síndrome de Alport**, uma forma de **nefrite hereditária**, é causada por mutações em genes que codificam colágeno tipo IV da MBG. Manifesta-se como hematúria e proteinúria lentamente progressiva e com declínio da função renal; os glomérulos parecem normais por microscopia óptica até o final do curso da doença.
- A **lesão da membrana basal fina** tem um curso benigno e é também o resultado de mutações nos genes que codificam o colágeno tipo IV da MBG e, portanto, pode ser considerada como parte de um espectro de doenças das nefrites hereditárias.

Glomerulonefrite Crônica

A glomerulonefrite crônica refere-se à fase final da doença glomerular que pode resultar de determinados tipos de glomerulonefrites ou pode desenvolver-se sem história antecedente de qualquer das formas bem reconhecidas de glomerulonefrites agudas. A glomerulonefrite pós-estreptocócica é um antecedente raro da glomerulonefrite crônica, exceto em adultos. Pacientes com glomerulonefrite crescêntica, se sobreviverem ao episódio agudo, geralmente progridem para a glomerulonefrite crônica. A nefropatia membranosa, a GNMP, a nefropatia por IgA e a GSF podem progredir para a insuficiência renal crônica. Apesar disso, **em qualquer série de indivíduos com glomerulonefrite crônica, um percentual variável de casos surge misteriosamente sem qualquer histórico de glomerulonefrite aguda**. Esses casos devem representar o resultado final das formas relativamente assintomáticas de glomerulonefrite, tanto as conhecidas como as ainda desconhecidas, que progridem para a uremia. Evidentemente, a proporção de tais casos inexplicados depende da disponibilidade de material de biópsia renal oriundos desses pacientes na fase inicial da doença.

Morfologia

Os rins encontram-se simetricamente contraídos e apresentam superfície cortical difusamente granular. Aos cortes, o **córtex está adelgaçado** e há um aumento na gordura do seio renal. A histologia glomerular depende do estágio da doença. Nos casos iniciais, os glomérulos podem ainda apresentar evidências da doença primária (p. ex., nefropatia membranosa ou GNMP). No entanto, sobrevém uma **obliteração dos glomérulos**, transformando-os em massas eosinófilas acelulares, que representam uma combinação de proteínas plasmáticas aprisionadas, aumento de matriz mesangial, material semelhante à membrana basal, e colágeno (Fig. 20-21). Devido ao fato de a hipertensão ser um acompanhamento da glomerulonefrite crônica, **podem ser notáveis as escleroses arteriais e arteriolares**. Também podem ocorrer atrofia marcante dos túbulos associados, fibrose intersticial irregular e infiltração leucocítica mononuclear no interstício.

FIGURA 20-21 Glomerulonefrite crônica. Um preparado corado pelo tricrômico de Masson mostra substituição completa de praticamente todos os glomérulos por colágeno corado de azul. (Cortesia do Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas, EUA.)

Curso Clínico

Na maioria dos indivíduos, a glomerulonefrite crônica se desenvolve insidiosamente e progride lentamente para uma insuficiência renal ou morte por uremia num espaço de tempo de anos ou, possivelmente, décadas (confira a discussão sobre insuficiência renal crônica). Não raramente, os pacientes se apresentam com sintomas não específicos como perda de apetite, anemia, vômito ou fraqueza. Em alguns, a doença renal é suspeitada com a descoberta de proteinúria, hipertensão ou azotemia no exame médico de rotina. Em outros, o distúrbio renal subjacente é descoberto no curso de uma investigação para edema. A maioria dos pacientes é hipertensa e, algumas vezes, as manifestações clínicas dominantes são cerebrovasculares ou cardiovasculares. Em resumo, a doença é implacavelmente progressiva, embora com taxas amplamente variáveis. Nos pacientes nefróticos, conforme os glomérulos se tornam obliterados, e portanto, a TFG diminui, a perda proteica na urina diminui. Se os pacientes com glomerulonefrite crônica não receberem diálise ou se não receberem um transplante renal, eles invariavelmente não resistirão à sua doença.

Lesões Glomerulares Associadas a Doenças Sistêmicas

Muitos distúrbios sistêmicos imunológicos, metabólicos ou hereditários estão associados a lesão glomerular; em alguns (p. ex., LES e diabetes melito), o envolvimento glomerular é uma importante manifestação clínica. A maioria dessas doenças é discutida em outro ponto dentro deste livro. Aqui relembraremos brevemente algumas das lesões e discutiremos somente aquelas que não são consideradas em outras seções.

Nefrite Lúpica

Os vários tipos de nefrite lúpica foram descritos no Capítulo 6. Como discutido, o LES dá origem a uma grande variedade de lesões renais e apresentações clínicas. As manifestações clínicas podem incluir hematúria recorrente micro ou macroscópica, síndrome nefrítica, glomerulonefrite rapidamente progressiva, síndrome nefrótica, insuficiência renal aguda ou crônica, e hipertensão.

Púrpura de Henoch-Schönlein

Esta síndrome da infância consiste em lesões purpúricas na pele, dor abdominal e sangramento intestinal e artralgias, juntamente com anomalias renais. As lesões de pele caracteristicamente envolvem as superfícies extensoras dos braços e pernas, assim como as nádegas; as manifestações abdominais incluem dor, vômito e sangramento intestinal. As manifestações renais ocorrem em um terço dos pacientes e incluem hematúria micro ou macroscópica, síndrome nefrítica, síndrome nefrótica ou alguma combinação delas. Um pequeno número de pacientes, a maioria adultos, desenvolve glomerulonefrite da forma rapidamente progressiva, com muitas crescentes. Nem todos os componentes da síndrome precisam estar presentes para o diagnóstico e pacientes individuais podem ter púrpura, dor abdominal ou anormalidades urinárias como a característica dominante. A doença é mais comum em crianças com idade entre 3 e 8 anos, mas também ocorre em adultos, nos quais as manifestações renais são geralmente mais graves. Há um forte histórico de atopia em cerca de um terço dos pacientes e o início frequentemente ocorre após uma infecção do trato respiratório superior. É observada deposição de IgA no mesângio glomerular em uma distribuição similar àquela da nefropatia por IgA. Isso levou a um conceito de que a *nefropatia por IgA e a púrpura de Henoch-Schönlein são manifestações da mesma doença.* A descoberta de depósitos de Ig e C3 nos glomérulos sugere que os complexos imunes estejam envolvidos na doença.

Morfologia

No exame histológico, as lesões renais variam desde uma proliferação mesangial focal branda até uma proliferação mesangial difusa e/ou proliferação endocapilar até uma glomerulonefrite crescêntica. Quaisquer que sejam as lesões histológicas, a característica patognomônica por microscopia de fluorescência é a **deposição de IgA, algumas vezes com IgG e C3, na região mesangial**, por vezes com depósitos se estendendo às alças capilares. As lesões de pele consistem em hemorragias subepidérmicas e uma vasculite necrosante envolvendo os pequenos vasos da derme. Depósitos de IgA, juntamente com IgG e C3, também estão presentes em tais vasos. A vasculite também ocorre em outros órgãos, como no trato gastrointestinal, mas é rara no rim.

O curso da doença é variável, mas recorrências de hematúria podem persistir por muitos anos após o início. A maioria das crianças tem um excelente prognóstico. Os pacientes com as lesões mais difusas, com crescentes, ou com síndrome nefrótica têm um prognóstico um pouco pior.

Glomerulonefrites Associadas com Endocardite Bacteriana e Outras Infecções Sistêmicas

As lesões glomerulares que ocorrem no curso da endocardite bacteriana ou de outras infecções sistêmicas, tais como nos *shunts* atrioventriculares infectados, representam um tipo de nefrite por complexos imunes iniciada por complexos de antígenos bacterianos e anticorpos. Hematúria e proteinúria de vários graus caracterizam essa entidade clinicamente, mas uma apresentação nefrítica aguda não é incomum e mesmo uma GNRP pode ocorrer em casos raros. As lesões histológicas, quando presentes, geralmente refletem estas manifestações clínicas. As características histológicas podem variar desde uma glomerulonefrite necrosante segmentar e focal até a uma glomerulonefrite proliferativa e exsudativa, mais global e difusa, que pode ter um padrão de GNMP. As formas mais graves mostram uma glomerulonefrite proliferativa difusa. As lesões podem ser agudas (influxo de neutrófilos) ou crônicas (padrão de GNMP totalmente desenvolvido com alterações da membrana basal); as formas rapidamente progressivas mostram um grande número de crescentes. As microscopias de imunofluorescência e eletrônica exibem depósitos imunes glomerulares.

Nefropatia Diabética

O diabetes melito é a principal causa de morbidade e mortalidade renais, e a nefropatia diabética é uma das principais causas de insuficiência renal crônica nos Estados Unidos. A doença renal avançada ou em estágio terminal ocorre em até 40% tanto nos diabéticos tipo I insulinodependentes, quanto nos diabéticos tipo II. A patologia e patogenia dessa condição são discutidas no Capítulo 24.

Glomerulonefrite Fibrilar

A *glomerulonefrite fibrilar* é uma variante morfológica de glomerulonefrite associada com característicos depósitos fibrilares no mesângio e nas paredes dos capilares glomerulares que se assemelham superficialmente a fibrilas amiloides, mas diferem ultraestruturalmente e não se coram com vermelho do Congo. As lesões glomerulares geralmente mostram padrões membranoproliferativos ou mesangioproliferativos na microscopia óptica. Na microscopia de imunofluorescência, há deposição seletiva de IgG policlonal, muitas vezes, da subclasse IgG4, complemento C3, e cadeias leves de Igκ e Igλ. Clinicamente, os pacientes desenvolvem síndrome nefrótica, hematúria e insuficiência renal progressiva. A doença recorre nos rins transplantados. A patogenia dessas condições é desconhecida.

Outros Distúrbios Sistêmicos

A *síndrome de Goodpasture* (Cap. 15), *a poliangeíte microscópica, e a granulomatose com poliangeíte (antes denominada de granulomatose de Wegener)* (Cap. 11) estão comumente associadas às lesões glomerulares, como foi descrito na discussão dessas doenças. Basta dizer aqui que as lesões glomerulares nessas três condições podem ser histologicamente similares e são principalmente caracterizadas por focos de necrose glomerular e de formação de crescentes. Nas formas iniciais ou brandas de envolvimento renal, há uma glomerulonefrite focal e segmentar, algumas vezes necrosante, e a maioria desses pacientes terá hematúria com um leve declínio da TFG. Nos casos mais graves, associados com a GNRP, há necrose mais extensiva, deposição de fibrina e extensa formação de crescentes epiteliais (celulares), que se organizam para formar crescentes fibrocelulares ou fibrosas, se a lesão glomerular evoluir para uma cicatrização segmentar ou global (esclerose).

A *crioglobulinemia essencial mista* é outra condição sistêmica na qual depósitos de crioglobulinas, compostos principalmente de complexos de IgG-IgM, induzem uma vasculite cutânea, sinovite e uma glomerulonefrite proliferativa, tipicamente GNMP. A maioria dos casos de crioglobulinemia essencial mista foi associada a infecções com o vírus da hepatite C e essa condição em particular está associada à glomerulonefrite, geralmente a GNMP tipo I.

Imunoglobulinas secretadas por neoplasias de células de plasma também podem induzir lesões glomerulares, incluindo amiloidose.

Doenças Tubulares e Intersticiais

A maioria das formas de lesão tubular envolve também o interstício; portanto, as doenças que afetam esses dois componentes serão discutidas juntas. Sob este tópico consideraremos dois principais grupos de processos: (1) lesão tubular isquêmica ou tóxica, e (2) reações inflamatórias dos túbulos e interstício (*nefrites tubulointersticiais*).

Lesão/Necrose Tubular Aguda

A lesão tubular aguda (LTA) é uma entidade clinicopatológica caracterizada clinicamente por insuficiência renal aguda e, frequentemente, mas não invariavelmente, por evidências morfológicas de lesão tubular na forma de necrose das células epiteliais tubulares. Como a necrose não é invariável, o termo LTA agora é preferido sobre o mais antigo termo necrose tubular aguda (NTA). É a causa mais comum de lesão renal aguda (insuficiência renal aguda). A LTA pode ser causada por uma variedade de condições, incluindo:

- *Isquemia, devido ao fluxo sanguíneo diminuído ou interrompido*, cujos exemplos incluem envolvimento difuso dos vasos sanguíneos intrarrenais como na poliangeíte microscópica, hipertensão maligna, microangiopatias e condições sistêmicas associadas a trombose (p. ex., síndrome hemolítico-urêmica [SHU], púrpura trombocitopênica trombótica [PTT] e coagulação intravascular disseminada [CID]), ou volume efetivo de sangue circulante diminuído, como ocorre no choque hipovolêmico (Cap. 4).
- *Lesão tóxica direta sobre os túbulos por agentes endógenos* (p. ex., mioglobina, hemoglobina, cadeias leves monoclonais, bile/bilirrubina) ou exógenos (p. ex., fármacos, corantes, radiocontraste, metais pesados, solventes orgânicos).

A ATI é responsável por 50% dos casos de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados. Outras causas de insuficência renal aguda são discutidas ainda neste capítulo.

A LTA é uma lesão renal reversível que surge em uma variedade de condições clínicas. A maioria, variando desde trauma grave até pancreatite aguda, tem em comum um período de fluxo sanguíneo inadequado para os órgãos periféricos, geralmente acompanhados por hipotensão intensa e choque. Esse padrão é chamado de *LTA isquêmica*. O segundo padrão, chamado de *LTA nefrotóxica*, é causado por diversos fármacos, como a gentamicina; contrastes radiográficos; venenos, incluindo metais pesados (p. ex., mercúrio); e solventes orgânicos (p. ex., tetracloreto de carbono). Combinações de LTA isquêmica e nefrotóxica também podem ocorrer, exemplificadas pelas transfusões sanguíneas incompatíveis e outras crises hemolíticas que causam *hemoglobinúria* e lesões no músculo esquelético que causam *mioglobinúria*. Tais lesões resultam em característicos cilindros intratubulares de hemoglobina ou mioglobina, respectivamente; o conteúdo tóxico de ferro dessas globinas contribui para a LTA. Além de sua frequência, deve ser somada à sua importância clínica a reversibilidade potencial da LTA. A conduta adequada pode fazer a diferença entre a recuperação e a morte.

Patogenia

Acredita-se que os eventos principais na LTA isquêmica e nefrotóxica sejam (1) a lesão tubular e (2) os distúrbios persistentes e graves no fluxo sanguíneo (Fig. 20-22).

FIGURA 20-22 Sequência postulada em lesão tubular aguda tóxica ou isquêmica.

- *Lesão das células tubulares*: Células epiteliais tubulares são particularmente sensíveis à isquemia e também são vulneráveis às toxinas. Diversos fatores predispõem os túbulos à lesão tóxica, incluindo a vasta superfície para a reabsorção tubular, os sistemas de transporte ativo para íons e ácidos orgânicos, uma alta taxa metabólica, e um alto requerimento de oxigênio que é necessário para realizar essas funções de transporte e de reabsorção, e a capacidade reabsorção e concentração de toxinas.

  A isquemia provoca numerosas alterações estruturais e funcionais em células epiteliais, como discutido no Capítulo 2. Uma alteração reversível da isquemia é a *perda da polaridade celular* devido à redistribuição das proteínas de membrana (p. ex., a enzima Na, K^+-ATPase) da superfície basolateral para a luminal das células tubulares, resultando em um transporte anormal de íons através das células e *liberação aumentada de sódio para os túbulos distais*. Esse último evento incita vasoconstrição através de *feedback tubuloglomerular*. Além disso, as células tubulares isquêmicas expressam citoquinas e moléculas de adesão, recrutando, então, leucócitos que parecem participar de lesão subsequente. Em determinado momento, as células lesadas se destacam das membranas basais e causam *obstrução luminal*, pressão intratubular aumentada e TFG diminuída. Além disso, o filtrado glomerular nas luzes dos túbulos danificados extravasa para o interstício, resultando em edema intersticial, pressão intersticial aumentada e danos adicionais aos túbulos. Todos esses efeitos, como mostrado na Figura 20-22, contribuem para a TFG diminuída.
- *Distúrbios no fluxo sanguíneo*: A lesão renal isquêmica também é caracterizada por *alterações hemodinâmicas* que causam uma TFG reduzida. A principal é a *vasoconstrição intrarrenal*, que resulta em fluxo sanguíneo glomerular reduzido e liberação de oxigênio reduzida para os túbulos funcionalmente importantes na medula externa (porção espessa ascendente da alça de Henle e segmento reto do túbulo proximal). Várias vias vasoconstritoras têm sido implicadas, tais como o sistema renina-angiotensina, estimulado pela liberação distal de sódio aumentada (via *feedback tubuloglomerular*) e *lesão endotelial subletal*, levando à liberação aumentada do vasoconstritor *endotelina* e à produção diminuída dos vasodilatadores *óxido nítrico* e *prostaciclina* (*prostaglandina* I_2). Há também algumas evidências de um efeito direto da isquemia ou toxinas no glomérulo, causando uma redução do coeficiente de ultrafiltração glomerular, possivelmente devido à contração mesangial.

A focalidade da necrose tubular e a manutenção da integridade da membrana basal ao longo de muitos segmentos permitem um reparo dos focos necróticos e uma recuperação da função, se a causa precipitante for removida. Esse reparo é dependente da capacidade de proliferação e de diferenciação das células epiteliais reversivelmente lesadas. A reepitelização é mediada por uma variedade de fatores de crescimento e citocinas produzidos localmente pelas próprias células tubulares ou por células inflamatórias na vizinhança de focos de necrose.

Morfologia

A LTA isquêmica é caracterizada por **necrose epitelial tubular focal** em múltiplos pontos ao longo do néfron, com grandes áreas livres de permeio, frequentemente acompanhada pela ruptura das membranas basais (tubulorrexe) e pela **oclusão das luzes tubulares por cilindros** (Figs. 20-23 e 20-24). Os padrões distintos de lesão tubular em LTA isquêmica e tóxica são mostrados na Figura 20-23. A porção reta do túbulo proximal e a porção espessa ascendente da alça de Henle na medula renal são especialmente vulneráveis, mas as lesões focais também podem ocorrer no túbulo distal, frequentemente em conjunção com cilindros. Deve ser notado que a intensidade dos achados morfológicos frequentemente não se correlaciona bem com a gravidade das manifestações clínicas.

FIGURA 20-23 Padrões de dano tubular em lesão tubular aguda tóxica ou isquêmica. No tipo isquêmico, a necrose tubular é focal, sendo atingidos comprimentos relativamente curtos dos túbulos, e são mais vulneráveis os segmentos retos de túbulos proximais (TRP) e as extremidades ascendentes da alça de Henle (AH). Na lesão tubular aguda tóxica, necrose extensa está presente ao longo dos segmentos do túbulo convoluto proximal (TCP) com muitas toxinas (p. ex., mercúrio), mas a necrose do túbulo distal, particularmente a AH ascendente, também ocorre. Em ambos os tipos, as luzes dos túbulos convolutos distais (TCD) e ductos coletores (DC) contêm cilindros.

FIGURA 20-24 Lesão tubular aguda. Algumas das células epiteliais tubulares nos túbulos são necróticas e muitas destacaram-se (de suas membranas basilares) e estão descamadas dentro das luzes tubulares, enquanto outras estão edemaciadas, vacuolizadas e com aspecto regenerativo. (Cortesia do Dr. Agnes Fogo, Vanderbilt University, Nashville, Tennesse, EUA.)

Cilindros hialinos eosinófilos, assim como cilindros granulares pigmentados, são comuns, particularmente nos túbulos distais e nos ductos coletores. Esses cilindros consistem principalmente na proteína Tamm-Horsfall (uma glicoproteína urinária normalmente secretada pelas células do ramo espesso ascendente das alças de Henle e dos túbulos distais) em conjunção com outras proteínas plasmáticas. Outros achados na LTA isquêmica são o edema intersticial e o acúmulo de leucócitos nos *vasa recta* dilatados. Há também evidências de regeneração epitelial, sob a forma de células epiteliais achatadas com núcleos hipercromáticos e figuras mitóticas. Ao longo do tempo, essa regeneração repovoa os túbulos, de modo que nenhuma evidência residual do dano é vista.

A LTA tóxica é manifestada pela lesão tubular aguda, mais óbvia nos túbulos contorcidos proximais. No exame histológico, a necrose tubular pode ser completamente não específica, mas é um tanto distintiva no envenenamento com certos agentes. Com cloreto de mercúrio, por exemplo, as células gravemente lesadas podem conter grandes inclusões acidofílicas. Posteriormente, essas células se tornam totalmente necróticas, descamam, ocupando as luzes tubulares, e podem sofrer calcificação. O envenenamento com tetracloreto de carbono, em contraste, é caracterizado pelo acúmulo de lipídios neutros nas células lesadas; novamente, essa alteração gordurosa é seguida de necrose. O etilenoglicol produz uma balonização evidente, constituindo uma degeneração hidrópica ou vacuolar dos túbulos contornados proximais. Os cristais de oxalato de cálcio são frequentemente encontrados nas luzes tubulares nesse envenenamento.

Curso Clínico

O curso clínico da LTA é altamente variável, mas o caso clássico pode ser dividido em *três* estágios:

- A *fase de iniciação*, que dura cerca de 36 horas, é dominada pelo evento médico, cirúrgico ou obstétrico causador da condição.. A única indicação de envolvimento renal é um leve declínio na eliminação de urina com um aumento no BUN. Nesse ponto, a oligúria pode ser explicada com base na diminuição transitória no fluxo sanguíneo e na TFG em declínio.
- A *fase de manutenção* é caracterizada por uma diminuição sustentada na eliminação de urina para 40 e 400

mL/dia (oligúria), sobrecarga de sais e água, concentrações crescentes do BUN, hipercalemia, acidose metabólica e outras manifestações da uremia. Com tratamento adequado, o paciente pode superar essa crise oligúrica.

- A *fase de recuperação* é conduzida por aumento constante no volume de urina que pode atingir até 3 L/dia. Os túbulos ainda estão danificados, por isso grandes quantidades de água, sódio e potássio são perdidas no fluxo urinário. *A hipocalemia, mais do que a hipercalemia, se torna um problema clínico*. Há um peculiar aumento de vulnerabilidade para a infecção nesse estágio. Finalmente, a função tubular renal é restaurada e a capacidade de concentração melhora. Ao mesmo tempo, os níveis de BUN e de creatinina começam a voltar ao normal. O dano funcional tubular sutil pode persistir por vários meses, mas a maioria dos pacientes que alcançam essa fase se recupera completamente.

O prognóstico da LTA depende da magnitude e da duração da agressão. A recuperação é esperada na LTA nefrótica quando a toxina não causou danos graves aos outros órgãos, como o fígado e o coração. Com os cuidados de suporte atuais, 95% dos pacientes que não sucumbem à causa precipitante se recuperam. Por outro lado, no choque relacionado à sepse, nas queimaduras extensas, ou em outras causas de falência múltiplas dos órgãos, a taxa de mortalidade pode ser de mais de 50%.

Conceitos-chave

Lesão Tubular Aguda

- A lesão tubular aguda é a causa mais comum de lesão renal aguda, sendo atribuída a isquemia e/ou toxicidade de uma substância endógena ou exógena.
- Lesões de células epiteliais tubulares e alterações hemodinâmicas intrarrenais são os principais determinantes para a lesão tubular aguda.
- O resultado clínico é definido pela magnitude e duração da lesão tubular aguda.

Nefrite Tubulointersticial

Este grupo de doenças renais envolve lesões inflamatórias dos túbulos e interstício, sendo muitas vezes de início insidioso e se manifestando principalmente por azotemia. Vimos anteriormente que os danos tubulointersticiais crônicos são uma importante consequência da progressão das doenças que afetam primeiramente o glomérulo (Fig. 20-21). A *nefrite tubulointersticial secundária* também está presente em uma variedade de doenças renais vasculares, císticas (doença renal policística), e metabólicas (diabetes), nas quais ela pode contribuir para a progressão das lesões. Aqui nós discutiremos as causas primárias de lesão tubulointersticial (Tabela 20-8). Alterações glomerulares e vasculares também podem estar presentes em estágios avançados dessas doenças.

Tabela 20-8
Causas de Nefrite Tubulointersticial

Infecções
Pielonefrite bacteriana aguda
Pielonefrite crônica (incluindo nefropatia de refluxo)
Outras infecções (p. ex., vírus, parasitas)
Toxinas
Fármacos
Nefrite intersticial de hipersensibilidade aguda
Analgésicos
Metais pesados
Chumbo, cádmio
Doenças Metabólicas
Nefropatia por urato
Nefrocalcinose (nefropatia hipercalcêmica)

Nefropatia por fosfato aguda
Nefropatia hipocalêmica
Nefropatia por oxalato
Fatores Físicos
Obstrução crônica do trato urinário
Neoplasias
Mieloma múltiplo (nefropatia de cilindros de cadeia leve)
Reações Imunológicas
Rejeição do transplante
Síndrome de Sjögren
Sarcoidose
Doenças Vasculares
Diversas
Nefropatia dos Balcãs
Complexo de doença cística medular-nefronoftise
Nefrite intersticial “idiopática”

A nefrite tubulointersticial pode ser aguda ou crônica. A *nefrite tubulointersticial aguda* tem um início clínico rápido e é caracterizada histologicamente por edema intersticial, frequentemente acompanhado por infiltração leucocítica no interstício e nos túbulos, e agressão tubular. Na *nefrite tubulointersticial crônica* há uma infiltração predominantemente por leucócitos mononucleares, fibrose intersticial proeminente e atrofia tubular disseminada. As características morfológicas que são úteis na separação da nefrite tubulointersticial aguda da crônica incluem o edema e, quando presentes, os eosinófilos e neutrófilos na forma aguda, enquanto a fibrose e a atrofia tubular caracterizam a forma crônica.

Essas condições são distinguidas clinicamente das doenças glomerulares pelos seguintes aspectos:

- Ausência de síndrome nefrítica ou nefrótica.
- Presença de falhas na função tubular. A última pode ser sutil e incluir uma capacidade prejudicada de concentrar a urina, evidenciada clinicamente por poliúria ou nictúria; perda de sais, habilidade diminuída de excretar ácidos (acidose metabólica); e defeitos isolados na reabsorção ou na secreção tubular. As formas avançadas, no entanto, podem ser difíceis de distinguir clinicamente de outras causas de insuficiência renal.

Algumas das condições específicas listadas na Tabela 20-8 serão discutidas em outras partes deste livro. Nesta seção lidamos principalmente com a pielonefrite e as doenças intersticiais induzidas por fármacos.

Pielonefrite e Infecção do Trato Urinário

A pielonefrite é uma das mais comuns doenças do rim e é definida como uma inflamação afetando os túbulos, o interstício, e a pelve renal. Ocorre em duas formas. A *pielonefrite aguda* é causada por infecção bacteriana e é associada à infecção do trato urinário. A *pielonefrite crônica* é um distúrbio mais complexo; a infecção bacteriana desempenha um papel dominante, mas outros fatores (refluxo vesicoureteral, obstrução) predispõem a repetidos episódios de pielonefrite aguda.

A pielonefrite é uma complicação séria das *infecções do trato urinário* que afetam a bexiga (cistite), os rins e os seus sistemas coletores (pielonefrite), ou ambos. A infecção bacteriana do trato urinário inferior pode ser assintomática (bacteriúria assintomática) e a maioria permanece restrita à bexiga, sem o desenvolvimento de infecção renal. No entanto, a infecção do trato urinário inferior sempre carrega o potencial de se propagar para o rim.

Etiologia e Patogenia

Mais de 85% dos casos de infecção do trato urinário são causados por bacilos Gram-negativos que são residentes normais do trato intestinal. Na maioria das infecções do trato urinário, os organismos infectantes são derivados da própria flora fecal do paciente. De longe, o mais comum é a *Escherichia coli*, seguida de *Proteus*,

Klebsiella e *Enterobacter*. O *Streptococcus faecalis*, também de origem entérica, os estafilococos, e praticamente qualquer outro tipo de agente bacteriano ou fúngico também podem causar infecção do trato urinário inferior e dos rins. As micobacterias e fungos induzem inflamação granulomatosa, caseosa e não caseosa, respectivamente. Em pessoas imunocomprometidas, particularmente aquelas com órgãos transplantados, vírus, como os *poliomavírus*, o citomegalovírus e o adenovírus, também podem ser causa de infecção renal.

Existem duas rotas pelas quais as bactérias podem alcançar os rins: (1) através da corrente sanguínea (infecção hematogênica); e (2) a partir do trato urinário inferior (infecção ascendente) (Fig. 20-25). A via hematogênica é a menos comum das duas, e resulta da semeadura dos rins por bactérias de focos distantes no curso de uma septicemia ou de infeções localizadas, tais como a endocardite infecciosa. É mais provável que ocorra infecção hematogênica na presença de obstrução ureteral, e em pacientes debilitados. Tipicamente, em pacientes recebendo terapia imunossupressora, estão envolvidos organismos não entéricos, tais como estafilococos, e certos fungos e vírus.

FIGURA 20-25 Representação esquemática das vias de infecção renal. A infecção hematogênica é o resultado da propagação bacterêmica. A infecção ascendente é mais comum e resulta de uma combinação de infecção na bexiga urinária, refluxo vesicoureteral e refluxo intrarrenal.

A infecção ascendente é a causa mais comum de pielonefrite crônica. A bexiga humana normal e a urina da bexiga são estéreis; portanto, várias etapas devem ocorrer para que a infecção renal aconteça:

- A primeira etapa na infecção ascendente é a *colonização da uretra distal e do introito* (na mulher) por bactérias coliformes. Essa colonização é influenciada pelo grau de aderência da bactéria ao epitélio da mucosa uretral, como foi discutido no Capítulo 8, envolve moléculas de adesão (adesinas) nas fímbrias P (*pili*) das bactérias, que interagem com receptores na superfície das células uroteliais. Adesinas específicas (p. ex., aquelas codificadas pelo gene dos *pili* associados à pielonefrite [pap]) estão associadas a infecção. Além disso, certos tipos de fímbrias promovem o tropismo renal, a persistência da infecção, ou uma resposta inflamatória acentuada.

- Da *uretra para a bexiga*, os organismos ganham acesso à bexiga durante a cateterização uretral ou outra instrumentação. A cateterização de demora, em particular, carrega um risco de infecção. Na ausência de instrumentação, as *infecções urinárias são muito mais comuns nas mulheres* e isto é atribuído à uretra curta nas mulheres, assim como à ausência de propriedades antibacterianas, como as encontradas no fluido prostático, às alterações hormonais que afetam a aderência das bactérias à mucosa, e ao trauma uretral durante a relação sexual, ou a uma combinação desses fatores.

  Os mecanismos pelos quais os micróbios se deslocam *da bexiga para os rins* são descritos a seguir.
- *Obstrução do trato urinário e estase da urina*. Geralmente, os organismos introduzidos na bexiga são eliminados pelo fluxo contínuo do esvaziamento e pelos mecanismos antibacterianos. No entanto, a obstrução do fluxo ou a disfunção da bexiga resultam em esvaziamento incompleto e volume residual de urina. Na presença de estase, as bactérias introduzidas na bexiga podem se multiplicar livremente. Consequentemente, a infecção do trato urinário é particularmente frequente entre pacientes com obstrução do trato urinário inferior, como pode ocorrer com a hipertrofia prostática benigna, os tumores e os cálculos, ou com a disfunção neurogênica da bexiga causada pelo diabetes ou por lesão na medula espinal.
- *Refluxo vesicoureteral*. Embora a obstrução seja um importante fator predisponente na infecção ascendente, é a incompetência da válvula vesicoureteral que permite que as bactérias subam para o ureter até a pelve renal. A inserção ureteral normal na bexiga é uma válvula de mão única que evita o fluxo retrógrado de urina quando a pressão intravesical aumenta, especialmente durante a micção. Um orifício vesicoureteral incompetente permite o refluxo de urina da bexiga para os ureteres (*refluxo vesicoureteral*) (Fig. 20-26). O refluxo é mais comum devido à ausência congênita ou ao encurtamento da porção intravesical do ureter, de modo que o ureter não é comprimido durante a micção. Além disso, ele pode ser adquirido pela própria infecção da bexiga. Postula-se que as próprias bactérias, ou a inflamação associada, promovam o refluxo por afetarem a contratilidade ureteral, particularmente em crianças. Estima-se que o refluxo vesicoureteral afete de 1% a 2% das crianças normais sob os demais aspectos. *Refluxo vesicoureteral* adquirido em adultos pode resultar da atonia persistente da bexiga causada por lesão da medula espinal. O efeito do refluxo vesicoureteral é similar àquele de uma obstrução na qual há urina residual no trato urinário após a micção, o que favorece o crescimento bacteriano.

FIGURA 20-26 Refluxo vesicoureteral demonstrado por uma uretrocistografia miccional. Contraste injetado na bexiga reflui para os dois ureteres dilatados, preenchendo a pelve e cálices.

- *Refluxo intrarrenal*. O refluxo vesicoureteral também proporciona um mecanismo pelo qual a urina infectada da bexiga pode ser impulsionada para a pelve renal e, profundamente, para o parênquima renal através dos ductos coletores, que se abrem nas pontas das papilas das pirâmides renais (refluxo intrarrenal). O refluxo intrarrenal é mais comum nos polos superior e inferior do rim, onde as papilas tendem mais a ter pontas achatadas ou côncavas do que o tipo de ponta convexa presente nas zonas do meio do rim (e representada na maioria dos livros). O refluxo pode ser demonstrado radiograficamente por uma cistouretrografia de esvaziamento, em que a bexiga está cheia com contraste radiopaco e as imagens são obtidas durante a micção. O refluxo vesicoureteral pode ser demonstrado por esse procedimento em cerca de 30% dos bebês e crianças com infecção do trato urinário (Fig. 20-26).

Na ausência de refluxo vesicoureteral, a infecção geralmente permanece localizada na bexiga. Logo, a maioria dos indivíduos com colonização bacteriana repetida ou persistente do trato urinário sofre de cistite e uretrite (*infecção do trato urinário inferior*) em vez de pielonefrite.

Pielonefrite Aguda

A pielonefrite aguda é uma inflamação supurativa do rim causada por infecção bacteriana e, às vezes, viral (p. ex., poliomavírus), que pode atingir o rim por disseminação hematogênica ou, mais comumente, através dos ureteres em associação com refluxo vesicoureteral.

Morfologia

As características da pielonefrite aguda são uma **inflamação supurativa intersticial focal, agregados intratubulares de neutrófilos e necrose tubular**. A supuração pode ocorrer como abscessos focais, nítidos, ou em grandes áreas com forma de cunha e podem envolver um ou ambos os rins (Fig. 20-27).

FIGURA 20-27 Pielonefrite aguda. A superfície cortical mostra áreas branco-acinzentadas de inflamação e formação de abscesso.

Nos estágios iniciais, a infiltração neutrofílica está limitada aos túbulos. As luzes tubulares são um conduto para a extensão da infecção e, logo, a infecção se estende para o interstício e produz abscessos, que destroem os túbulos envolvidos (Fig. 20-28). Caracteristicamente, os glomérulos são relativamente resistentes à infecção. Doença extensa, porém, também destrói os glomérulos, e a pielonefrite fúngica (p. ex., *Candida*) muitas vezes afeta glomérulos e resulta em inflamação intersticial granulomatosa.

FIGURA 20-28 Pielonefrite aguda marcada por um exsudato neutrofílico agudo dentro de túbulos e inflamação intersticial.

Três complicações da pielonefrite aguda podem ser encontradas.

- A **necrose papilar** é vista principalmente em diabéticos, na doença falciforme, e naqueles com obstrução do trato urinário. A necrose papilar é geralmente bilateral, mas pode ser unilateral. Uma ou todas as pirâmides do rim afetado podem estar envolvidas. Ao corte, as pontas ou os dois terços distais das pirâmides têm áreas de necrose branco-acinzentadas ou amareladas (Fig. 20-29). No exame microscópico, o tecido necrótico mostra necrose coagulativa isquêmica característica, com preservação dos contornos dos túbulos. A resposta leucocítica é limitada às áreas de junção entre o tecido preservado e o destruído.

FIGURA 20-29 Necrose papilar. Áreas de necrose cinza-claro envolvendo as papilas *(setas)*.

- A **pionefrose** é observada quando há uma obstrução total ou quase completa, particularmente quando é alta no trato urinário. O exsudato supurativo é incapaz de drenar e, portanto, preenche a pelve renal, os cálices e o ureter com pus.

- O **abscesso perinéfrico** é uma extensão da inflamação supurativa através da cápsula renal para o tecido perinéfrico.

Após a fase aguda da pielonefrite, ocorre a cura. O infiltrado neutrofílico é substituído por um que é composto predominantemente de macrófagos, plasmócitos e linfócitos. Os focos inflamatórios são finalmente substituídos por cicatrizes irregulares que podem ser vistas na superfície cortical como depressões fibrosas. Essas cicatrizes são caracterizadas microscopicamente por atrofia tubular, fibrose intersticial e um infiltrado linfocítico em um padrão irregular, de quebra-cabeças, com parênquima preservado interveniente. A **cicatriz pielonefrítica está quase sempre associada a inflamação, fibrose e deformação do cálice e pelve subjacentes**, refletindo o papel da infecção ascendente e do refluxo vesicoureteral na patogenia da doença.

Aspectos Clínicos

A pielonefrite aguda é frequentemente associada aos seguintes:

- *Obstrução do trato urinário*, congênita ou adquirida.
- *Instrumentação* do trato urinário, mais comumente cateterização.
- *Refluxo vesicoureteral*.
- *Gravidez*. Entre 4% e 6% das mulheres grávidas desenvolvem bacteriúria em algum momento da gravidez, e 20% a 40% destas desenvolvem infecção urinária sintomática se não for tratada.
- *Gênero e idade*. Após o primeiro ano de vida (quando as anomalias congênitas no sexo masculino comumente se expressam) e até cerca dos 40 anos, as infecções são muito mais frequentes nas mulheres. Com o avanço da idade, a incidência em homens aumenta, como resultado da hipertrofia prostática e da instrumentação.
- *Lesões renais preexistentes*, que causam cicatrização e obstrução intrarrenais.
- *Diabetes melito*, no qual a suscetibilidade aumentada para infecção, a disfunção neurogênica da bexiga, e mais frequentes instrumentações são fatores predisponentes.
- *Imunossupressão e imunodeficiência*.

A pielonefrite aguda se apresenta com uma dor no ângulo costoverterbral de início abrupto e evidências sistêmicas de infecção, como febre e mal-estar. Geralmente há indicações de irritação da bexiga e da uretra, como disúria, frequência e urgência. A urina contém muitos leucócitos (piúria) derivados do infiltrado inflamatório, mas a piúria não diferencia a infecção do trato urinário superior daquela do inferior. O achado de cilindros leucocitários, normalmente ricos em neutrófilos (cilindros de pus), indica o envolvimento renal, porque os cilindros são formados somente nos túbulos. O diagnóstico de infecção é estabelecido pela cultura quantitativa da urina.

A pielonefrite aguda não complicada geralmente segue um curso benigno e os sintomas desaparecem dentro de poucos dias após a instituição da terapia antibiótica adequada. As bactérias, no entanto, podem persistir na urina, ou haver uma recorrência da infecção com novos tipos sorológicos de *E. coli* ou outros organismos. Essa bacteriúria então desaparece ou pode persistir, às vezes por anos. Na presença de obstrução urinária não tratada, diabetes melito ou imunodeficiência, a pielonefrite aguda pode ser mais grave, levando a episódios septicêmicos repetidos. A superveniência de *necrose papilar* pode levar à insuficiência renal aguda.

Um patógeno viral emergente causador de pielonefrite nos aloenxertos renais é o poliomavírus. A infecção latente com *poliomavírus* é difundida na população em geral, e a imunossupressão do receptor do enxerto pode levar à reativação de uma infecção latente e ao desenvolvimento de nefropatia resultando em perda do enxerto em até 5% dos receptores de transplante renal. Essa forma de pielonefrite, agora chamada de nefropatia por poliomavírus, caracteriza-se por infecção de núcleos de células epiteliais tubulares, levando a uma megacariose e inclusões intranucleares visíveis por microscopia óptica (efeito citopático viral). As inclusões são compostas de vírions arranjados em treliças cristaloides quando visualizadas por microscopia eletrônica (Fig. 20-30). Uma resposta inflamatória intersticial está invariavelmente presente. O tratamento consiste em redução da imunossupressão.

FIGURA 20-30 Nefropatia por poliomavírus. **A**, O rim mostra células epiteliais tubulares aumentadas com inclusões nucleares *(setas)* e inflamação intersticial *(cabeças de setas)*. **B**, Inclusões virais intranucleares visualizadas por microscopia eletrônica. (Cortesia do Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, Calif.)

Pielonefrite Crônica e Nefropatia de Refluxo

A pielonefrite crônica é uma condição na qual ocorre inflamação tubulointersticial crônica e cicatrização, envolvendo os cálices e a pelve renal (Fig. 20-31). Apesar de várias doenças produzirem alterações tubulointersticiais crônicas (Tabela 20-8), só a pielonefrite crônica e a nefropatia por analgésicos afetam os cálices, tornando as alterações piélico-caliceais uma importante indicação para o diagnóstico. A pielonefrite crônica já foi responsável por até 10% a 20% dos pacientes nas unidades de transplante renal e de diálise, até que as condições predisponentes, como o refluxo, se tornaram mais bem reconhecidas. Essa condição continua sendo uma causa importante de destruição renal em crianças com anormalidades graves do trato urinário inferior.

A pielonefrite crônica pode ser dividida em duas formas:

- *Nefropatia de refluxo*. Esta é, de longe, a forma mais comum de cicatrização da pielonefrite crônica. A nefropatia de refluxo ocorre precocemente na infância como resultado da sobreposição de uma infecção urinária em pacientes portadores de refluxo vesicoureteral congênito e de refluxo intrarrenal. O refluxo pode ser uni ou bilateral; logo, o dano renal contínuo pode causar cicatrização e atrofia de apenas um rim, ou envolver ambos, levando à insuficiência renal crônica. O refluxo vesicoureteral ocasionalmente causa lesão renal na ausência de infecção (refluxo estéril), mas somente quando a obstrução é grave.
- *Pielonefrite obstrutiva crônica*. Nós vimos que a obstrução predispõe os rins à infecção. As infecções recorrentes sobrepostas a lesões obstrutivas difusas ou localizadas levam a ataques recorrentes de inflamação renal e cicatrização, resultando em um quadro de pielonefrite crônica. Nessa condição, os efeitos da obstrução contribuem para a atrofia do parênquima; de fato, às vezes é difícil diferenciar os efeitos da infecção bacteriana daqueles decorrentes somente da obstrução. A doença pode ser bilateral, como nas válvulas uretrais posteriores, resultando em insuficiência renal a menos que a anomalia seja corrigida, ou unilateral, como ocorre com os cálculos e as anomalias obstrutivas unilaterais do ureter.

Morfologia

As alterações características da pielonefrite crônica são vistas no exame macroscópico (Figs. 20-31 e 20-32*A*). Os rins geralmente estão irregularmente cicatrizados; se for bilateral, o envolvimento é assimétrico. Ao contrário, na glomerulonefrite crônica os dois rins estão difusa e simetricamente cicatrizados. As características da pielonefrite crônica são as **cicatrizes corticomedulares grosseiras, nítidas, sobrepondo-se aos cálices dilatados, aplanados ou deformados, e o achatamento das papilas** (Fig. 20-33B). As cicatrizes variam de

uma única até várias, e a maioria está nos polos superior e inferior, consistente com a frequência do refluxo nessas posições.

FIGURA 20-31 Típicas cicatrizes grosseiras de pielonefrite crônica associadas ao refluxo vesicoureteral. As cicatrizes são geralmente polares e estão associadas aos cálices aplanados.

FIGURA 20-32 **A**, Pielonefrite crônica. A superfície (*à esquerda*) tem cicatrizes irregulares. O corte (*à direita*) revela papilas planas ou ausentes. **B**, Vista de pequeno aumento mostrando uma cicatriz renal corticomedular com um cálice subjacente deformado e dilatado. Note a tireoidização dos túbulos no córtex.

FIGURA 20-33 Nefrite intersticial induzida por fármacos, com eosinofilia proeminente e infiltração de células mononucleares. (Cortesia do Dr. H. Rennke, Brigham e Women's Hospital, em Boston, Mass.)

As alterações microscópicas envolvem predominantemente os túbulos e o interstício. Os túbulos mostram atrofia em algumas áreas, e hipertrofia ou dilatação em outras. Os túbulos dilatados com o epitélio achatado podem estar preenchidos com cilindros que se parecem com coloide tiroidiano (tireoidização). Existem variados graus de inflamação intersticial crônica e fibrose no córtex e na medula. Os vasos arqueados e interlobulares demonstram esclerose obliterativa da camada íntima nas áreas cicatrizadas; e, na presença de hipertensão, é vista uma arteriolosclerose hialina em todo o rim. Há, frequentemente, uma fibrose ao redor do epitélio calicial, assim como evidente infiltrado inflamatório crônico. Os glomérulos podem parecer normais, exceto por uma variedade de alterações isquêmicas, incluindo fibrose periglomerular, obliteração fibrosa e alterações secundárias relacionadas à hipertensão. Os indivíduos com pielonefrite crônica e nefropatia de refluxo que desenvolvem proteinúria em estágios avançados apresentam glomerulosclerose segmentar focal secundária, como descrito adiante.

A **pielonefrite xantogranulomatosa** é uma forma relativamente rara de pielonefrite crônica, caracterizada pelo acúmulo de macrófagos espumosos em meio a plasmócitos, linfócitos, leucócitos polimorfonucleares e células gigantes ocasionais. Frequentemente associadas às obstruções e infecção por *Proteus*, as lesões algumas vezes produzem grandes nódulos amarelo-alaranjados, que podem ser macroscopicamente confundidos com carcinoma de células renais.

Aspectos Clínicos

A pielonefrite obstrutiva crônica pode ser insidiosa no início ou apresentar manifestações clínicas de pielonefrite aguda recorrente, como dor nas costas, febre, piúria e bacteriúria. Esses pacientes recebem atenção médica relativamente tardia na evolução da sua doença por causa do início gradual de insuficiência renal e hipertensão. A nefropatia de refluxo é muitas vezes descoberta em crianças quando a causa da hipertensão arterial é investigada. A perda da função tubular — em particular da capacidade de concentração — dá origem à poliúria e à nictúria. Os estudos radiográficos mostram rins contraídos assimetricamente, com características cicatrizes grosseiras, e sistema calicial deformado e apagado. Uma bacteriúria significativa pode estar presente, mas está frequentemente ausente nos estágios tardios.

Embora a proteinúria seja geralmente branda, alguns indivíduos com cicatrizes pielonefríticas desenvolvem

uma *glomerulosclerose segmentar focal* com uma proteinúria significativa, mesmo na faixa nefrótica, geralmente diversos anos após a cicatrização ter ocorrido, e frequentemente na ausência de infecção continuada ou de refluxo vesicoureteral persistente. O início da proteinúria e da glomerulosclerose segmentar focal é um sinal de mau prognóstico, que pode progredir para insuficiência renal terminal. A glomerulosclerose, como discutimos, pode ser atribuída às alterações glomerulares adaptativas secundárias à perda de massa renal causada pela cicatrização pielonefrítica (nefropatia por ablação renal).

Conceitos-chave

Pielonefrite

- Tanto a pielonefrite aguda quanto a crônica podem ser causadas por infecção via ascendente (mais comum) ou via hematogênica. Lesões obstrutivas do trato urinário são importantes fatores predisponentes.
- As bactérias são o agente infeccioso mais comum na pielonefrite aguda e induzem uma resposta inflamatória neutrofílica proeminente; a inflamação intersticial granulomatosa é característica de fungos ou infecções por micobactérias.
- A pielonefrite crônica acontece quando anomalias anatômicas resultam em refluxo de urina, ou obstrução do fluxo de urina; vários episódios dessa lesão levam à cicatrização irregular do rim que é tipicamente mais proeminente nos polos superiores ou inferiores, onde o refluxo é mais comum.

Nefrite Tubulointersticial Induzida por Fármacos e Tóxicos

A nefrite tubulointersticial induzida por fármacos e toxinas é a segunda causa mais comum de lesão renal aguda (depois da pielonefrite). Os Tóxicos e fármacos podem produzir lesão renal de pelo menos três maneiras: (1) desencadear uma reação imunológica intersticial, exemplificada pela nefrite de hipersensibilidade aguda induzida por medicamentos, tais como a meticilina; (2) causar lesão tubular aguda, como descrito anteriormente; e (3) causar lesões subclínicas, mas cumulativas, de túbulos que levam anos para resultar em insuficiência renal crônica. O último tipo de dano é especialmente preocupante, pois pode não ser reconhecido até que danos renais irreversíveis ocorram.

Nefrite Intersticial Aguda Induzida por Fármacos

Relatada pela primeira vez após o uso de sulfonamidas, a nefrite tubulointersticial aguda ocorre mais frequentemente com as penicilinas sintéticas (meticilina, ampicilina), outros antibióticos sintéticos (rifampicina), diuréticos (tiazidas), AINEs e outros fármacos variados (alopurinol, cimetidina). A nefrite tubulointersticial crônica causada por analgésicos contendo fenacetina, denominada *nefropatia por analgésicos*, tem principalmente de importância histórica, já que a sua incidência diminuiu substancialmente devido à retirada de circulação da fenacetina, ou sua restrição, na maioria dos países.

A nefrite intersticial aguda induzida por fármacos começa cerca de 15 dias (variação entre 2 e 40) após a exposição ao medicamento e é caracterizada por *febre*, *eosinofilia* (que pode ser transitória), *exantema* em cerca de 25% dos pacientes e *anormalidades renais*, na forma de hematúria, proteinúria branda e leucocitúria (frequentemente incluindo eosinófilos). Uma elevação de creatinina sérica e uma falência renal aguda com oligúria se desenvolvem em cerca de 50% dos casos, particularmente em pacientes idosos.

Patogenia

Muitas características da doença sugerem um mecanismo imunológico idiossincrático, que não está relacionado à dose. As evidências clínicas de hipersensibilidade incluem o período latente, a eosinofilia e a erupção, o fato de que o início da nefropatia não está relacionado com a dose, e a recorrência das manifestações clínicas e patológicas após reexposição ao mesmo fármaco ou a um agente quimicamente relacionado. Em alguns pacientes, os níveis séricos de IgE estão aumentados, e plasmócitos e basófilos contendo IgE estão presentes nas lesões, sugerindo que a *reação tardia de uma hipersensibilidade mediada por IgE* esteja envolvida na patogenia (Cap. 6). Em outros casos, uma reação mononuclear ou granulomatosa, junto com resultados positivos de testes cutâneos para fármacos

haptênicos, sugere uma reação de hipersensibilidade mediada por células T (tipo IV).

A sequência mais provável de eventos é que os fármacos atuem como haptenos, que se ligam covalentemente a alguns componentes de membrana ou extracelulares das células tubulares, e se tornem imunogênicos. Esses autoantígenos modificados tornam-se, então, imunogênicos. A lesão resultante é decorrente de reações imunológicas mediadas por células, ou por IgE, contra as células tubulares ou suas membranas basais.

Morfologia

No exame histológico, o interstício exibe **edema e infiltração por células mononucleares,** principalmente linfócitos e macrófagos, de intensidade variável, mas frequentemente acentuada. Eosinófilos e neutrófilos podem estar presentes (Fig. 20-33), muitas vezes, agrupados e em grande número; plasmócitos e mastócitos, em menor número, podem também estar presentes. A inflamação pode ser mais proeminente na medula, onde o agente agressor está geralmente concentrado. Com alguns medicamentos (p. ex., meticilina e tiazidas), podem ser vistos granulomas não necrosantes intersticiais. A "tubulite", infiltração de túbulos por linfócitos, é comum. Graus variáveis de necrose tubular e regeneração estão presentes. Os glomérulos são normais, exceto em alguns casos produzidos por AINEs, quando a doença de lesão mínima e a síndrome nefrótica se desenvolvem concorrentemente (veja a seguir). Na nefropatia por analgésicos, as papilas podem mostrar vários estágios de necrose, calcificação, fragmentação e descamação.

Aspectos Clínicos

É importante reconhecer a nefrite intersticial aguda induzida por fármacos porque a retirada do agente ofensivo é seguida por uma recuperação, embora isso possa levar vários meses, e danos irreversíveis podem ocorrer. Também é importante lembrar que embora os fármacos sejam a principal causa identificável de nefrite intersticial aguda, em muitos pacientes afetados (aproximadamente 30% a 40%) um medicamento ou mecanismo ofensivo não pode ser identificado.

De vez em quando, papilas necróticas são excretadas, e podem causar hematúria macroscópica ou cólica renal devido à obstrução ureteral. A necrose papilar não é específica da nefropatia por analgésicos, e pode ser vista no diabetes melito, assim como nas obstruções do trato urinário, doença falcêmica, ou no traço falcêmico (ver adiante) e, focalmente, na tuberculose renal. Em todos os casos ela é causada por isquemia resultante da compressão ou obstrução de pequenos vasos sanguíneos na medula. Essa compressão pode ser causada por edema intersticial (como nas reações inflamatórias e na obstrução do trato urinário) ou doença microvascular (como no diabetes). A Tabela 20-9 lista as principais características da necrose papilar nessas condições. Uma pequena porcentagem de pacientes com nefropatia por analgésicos desenvolve *carcinoma urotelial da pelve renal*.

Tabela 20-9

Causas de Necrose Papilar

	Diabetes Melito	Nefropatia Analgésica	Doença Falciforme	Obstrução
Relação entre homens e mulheres	1 : 3	1 : 5	1 : 1	9 : 1
Curso de tempo	10 anos	7 anos de abuso	Variável	Variável
Infecção	80%	25% ±	+/-	90%
Calcificação	Rara	Frequente	Rara	Frequente
Número de papilas afetadas	Várias; todas da mesma fase	Quase todas; diferentes fases de necrose	Pouca	Variável

Dados de Seshan S, et al. (eds): Classification and Atlas of Tubulointerstitial and Vascular Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Nefropatia Associada aos AINEs

Os AINEs, uma das classes mais comuns de fármacos atualmente em uso, produzem diversas formas de lesão

renal. Embora essas complicações sejam incomuns, não devem ser esquecidas, já que os AINEs são frequentemente administrados a pacientes com outras causas potenciais de doença renal. Muitos AINEs são inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase, e seus efeitos adversos renais estão relacionados à sua capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas dependente da ciclo-oxigenase. Os inibidores seletivos da COX-2, embora poupem o trato gastrointestinal, afetam os rins porque a COX-2 é expressa nos rins humanos. As síndromes renais associadas aos AINEs incluem:

- *Lesão renal aguda*, devido à diminuição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e resultante isquemia. Isso é particularmente provável de ocorrer no contexto de outras doenças renais ou em condições que causem depleção de volume.
- *Nefrite intersticial de hipersensibilidade aguda*, resultando em insuficiência renal aguda, como descrito anteriormente.
- *Nefrite intersticial aguda* e a *doença de lesão mínima*. Essa associação curiosa de duas condições renais diversas, uma que leva à insuficiência renal e outra que leva à síndrome nefrótica, sugere que a reação de hipersensibilidade afeta o interstício e possivelmente o glomérulo, mas também é consistente com a lesão dos podócitos mediada por citocinas liberadas no processo inflamatório.
- A *nefropatia membranosa*, com a síndrome nefrótica, é uma associação recentemente apreciada, também de patogenia obscura.

Conceitos-chave

Nefrite Tubulointersticial Induzida por Fármacos e Tóxicos

- A nefrite tubulointersticial induzida por fármacos é a segunda causa mais comum de lesão renal aguda.
- Inflamação intersticial proeminente associada com lesão tubular, que pode ser ou não acompanhada de eosinófilos ou inflamação granulomatosa, é possível de ser induzida por quase todo agente farmacológico.
- Os AINEs podem provocar nefrite tubulointersticial e/ou dano glomerular, tal como doença de lesão mínima ou nefropatia membranosa.

Outras Doenças Tubulointersticiais

Nefropatia Úrica

Três tipos de nefropatia podem ocorrer em pessoas com distúrbios hiperuricêmicos:

- A *nefropatia aguda por ácido úrico* é causada pela precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais, principalmente nos ductos coletores, levando à obstrução dos néfrons e ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Isso é particularmente provável de ocorrer em indivíduos com leucemias e linfomas que estão sendo submetidos a quimioterapia; os fármacos destroem as células tumorais, e o ácido úrico é produzido com a degradação dos ácidos nucleicos liberados. A precipitação do ácido úrico é favorecida pelo pH ácido nos túbulos coletores.
- A *nefropatia crônica por uratos*, ou nefropatia gotosa, ocorre em um grupo de pacientes com formas protraídas de hiperuricemia. Os cristais de urato monossódico se depositam no meio ácido dos túbulos distais e ductos coletores, bem como no interstício, e formam nítidos cristais birrefringentes semelhantes a agulhas, quer nas luzes tubulares ou no interstício (Fig. 20-34). Os depósitos de urato suscitam uma resposta mononuclear que contém células gigantes tipo corpo estranho. Essa lesão é chamada de *tofo* (Cap. 26). A obstrução tubular pelos uratos causa atrofia e cicatrização corticais. Clinicamente, a nefropatia por uratos é uma doença associada a defeitos tubulares que podem progredir lentamente. Alguns indivíduos com gota e que desenvolvem uma nefropatia crônica têm evidência de aumento da exposição ao chumbo.

FIGURA 20-34 Inflamação granulomatosa e fibrose envolvendo delgados cristais de urato na medula renal.

- *Nefrolitíase*: cálculos de ácido úrico estão presentes em 22% dos indivíduos com gota e em 42% daqueles com hiperuricemia secundária (confira a discussão posterior sobre cálculos renais).

Hipercalcemia e Nefrocalcinose

Os distúrbios associados a hipercalcemia, como o hiperparatireoidismo, o mieloma múlitplo, a intoxicação com vitamina D, o câncer metástasico ou a ingestão excessiva de cálcio (síndrome do leite alcalino), podem induzir à formação de cálculos de cálcio e à deposição de cálcio no rim (nefrocalcinose). Extensa calcinose, sob certas condições, pode levar à doença tubulointersticial crônica e à insuficiência renal.

O primeiro defeito funcional é a incapacidade de concentrar a urina. Outros defeitos tubulares, como a acidose tubular e a nefrite perdedora de sal, também podem ocorrer. Com danos adicionais, uma insuficiência renal lentamente progressiva se desenvolve. Isso geralmente é devido à nefrocalcinose, mas muitos desses pacientes também têm cálculos de cálcio e pielonefrite secundária.

Nefropatia Aguda por Fosfato

Extensas acumulações de cristais de fosfato de cálcio nos túbulos podem ocorrer em pacientes que consomem doses elevadas de soluções de fosfato oral puro em preparação para colonoscopia. Esses pacientes não são hipercalcêmicos, mas o excesso de carga de fosfato, talvez complicado por desidratação, provoca acentuada precipitação de fosfato de cálcio, mostrando, tipicamente, insuficiência renal várias semanas após a exposição. Os pacientes com lesão aguda e reversível em geral recuperam parcialmente a função renal.

Nefropatia por Cilindros de Cadeias Leves (“Rim do Mieloma”)

Tumores malignos não renais, particularmente os de origem hematopoiética, afetam os rins de diversas maneiras (Tabela 20-10). Os envolvimentos mais comuns são tubulointersticiais, causados por complicações do tumor (hipercalcemia, obstrução dos ureteres) ou terapia (irradiação, hiperuricemia, quimioterapia, inserção de células

hematopoiéticas, infecções em pacientes imunocomprometidos). Aqui a discussão será limitada às lesões tubulointersticiais em pacientes com *mieloma múltiplo*.

Tabela 20-10

Renal Doença Relacionada a Neoplasias não Renais

Invasão Tumoral Direta ou Metastática do Parênquima Renal
Ureteres (obstrução)
Artéria (hipertensão renovascular)
Hipercalcemia
Hiperuricemia
Amiloidose (Al, Tipo Cadeia Leve)
Excreção de Proteínas Anormais (Mieloma Múltiplo)
Glomerulopatias
Nefropatia membranosa secundária (carcinomas)
Doença de lesão mínima (doença de Hodgkin)
Glomerulonefrite membranoproliferativa (leucemias e linfomas)
Imunoglobulina monoclonal/doença de deposição de cadeia leve (mieloma múltiplo)
Efeitos da Radioterapia, Quimioterapia, Transplante de Células Hematopoiéticas, Infecção Secundária

A insuficiência renal evidente ocorre em metade daqueles pacientes com mieloma múltiplo e distúrbios linfoplasmocíticos relacionados. Diversos fatores contribuem para os danos renais:

- A *proteinúria de Bence-Jones* e da *nefropatia por cilindros*. A principal causa da disfunção renal está relacionada à proteinúria de Bence-Jones (cadeia leve), e se correlaciona com o grau de proteinúria. Dois mecanismos parecem responsáveis pela toxicidade renal das proteínas de Bence-Jones. Primeiramente, algumas cadeias leves de Ig são diretamente tóxicas para as células epiteliais, aparentemente por causa de suas propriedades físico-químicas intrínsecas. Além disso, as proteínas de Bence-Jones se combinam com as glicoproteínas urinárias (proteína de Tamm-Horsfall) em meio ácido para formar cilindros tubulares grandes, evidentes, que obstruem as luzes tubulares e induzem a uma característica reação inflamatória (nefropatia por cilindros de cadeia leve).
- *Amiloidose* do tipo AL, formada a partir das cadeias leves livres (geralmente tipo λ), que ocorre em 6% a 24% dos indivíduos com mieloma.
- *Doença da deposição de cadeia leve*. Em alguns pacientes, as cadeias leves (geralmente tipo κ) se depositam nas MBGs e no mesângio nas formas não fibrilares, causando uma glomerulopatia (descrita anteriormente), ou nas membranas basais tubulares, que podem causar nefrite tubulointersticial.
- *Hipercalcemia e hiperuricemia* estão frequentemente presentes nesses pacientes.

Morfologia

As alterações tubulointersticiais na nefropatia por cilindros de cadeia leve são características. Os cilindros tubulares de Bence-Jones aparecem como massas amorfas de rosa a azul, algumas vezes concentricamente laminadas e frequentemente fraturadas, preenchendo e distendendo as luzes tubulares. Alguns dos cilindros estão envoltos por células gigantes multinucleadas que são derivadas de macrófagos ativados (Fig. 20-35). O tecido intersticial adjacente geralmente apresenta resposta inflamatória inespecífica e fibrose. Por vezes, os moldes rompem os túbulos, evocando uma reação inflamatória granulomatosa. Também podem estar presentes amiloidose, doença de deposição de cadeias leves, nefrocalcinose e infecção.

FIGURA 20-35 Nefropatia por cilindros de cadeias leves. Observe os cilindros angulados e tubulares, envoltos por macrófagos, incluindo células multinucleadas.

Aspectos Clínicos

Clinicamente, as manifestações renais são de diversos tipos. Na forma mais comum, a *doença renal crônica* se desenvolve insidiosamente e progride lentamente durante um período de vários meses até anos. Outra forma ocorre subitamente e manifesta-se como *lesão renal aguda* com oligúria. Os fatores precipitantes incluem desidratação, hipercalcemia, infecção aguda e tratamento com antibióticos nefrotóxicos. A *proteinúria de Bence-Jones* ocorre em 70% dos indivíduos com mieloma múltiplo; a presença de uma significativa proteinúria de cadeias não leves (p. ex., albuminúria) sugere uma amiloidose AL ou a doença da deposição de cadeias leves.

Nefropatia por Cilindros Biliares

A síndrome hepatorrenal refere-se ao comprometimento da função renal em pacientes com doença aguda ou crônica do fígado com insuficiência hepática avançada. Nesse cenário, os níveis séricos de bilirrubina podem ser marcadamente elevados, principalmente em pacientes ictéricos, com a formação de cilindros de bile nos segmentos distais do néfron (também conhecida como nefrose colêmica). Os cilindros podem se estender para os túbulos proximais, resultando em ambos os efeitos — toxicidade direta sobre as células epiteliais tubulares, e obstrução do néfron envolvido. Esse mecanismo de lesão é análogo àquele da proteína do mieloma e da mioglobina. Os cilindros biliares tubulares podem variar de verde-amarelado a rosa, e contém graus variáveis de células descamadas ou restos celulares. A reversibilidade da lesão renal depende da gravidade e da duração da disfunção hepática.

Doenças Vasculares

Quase todas as doenças dos rins envolvem os vasos sanguíneos renais secundariamente. As doenças vasculares sistêmicas, como as várias formas de vasculite, também afetam os vasos renais, e seus efeitos nos rins frequentemente tem importância clínica. A hipertensão, como discutimos no Capítulo 11, está intimamente ligada ao rim, porque a doença renal pode ser tanto uma causa quanto uma consequência do aumento da pressão arterial. Neste capítulo, discutiremos a nefrosclerose e a estenose da artéria renal, lesões associadas à hipertensão,

e variadas lesões envolvendo principalmente os vasos menores do rim.

Nefrosclerose

Nefrosclerose **é o termo usado para a patologia renal associada à esclerose das arteríolas renais e das pequenas artérias e está fortemente associada à hipertensão, que pode ser tanto uma causa quanto uma consequência da nefroesclerose**. Os vasos afetados têm paredes espessadas e, consequentemente, estreitamento das luzes, alterações que resultam em isquemia focal do parênquima. A isquemia leva à glomerulosclerose e à lesão tubulointersticial crônica, e produz uma redução da massa renal funcional. A nefrosclerose na autópsia está associada a idade avançada, é mais frequente em negros do que em brancos, e pode ser vista na ausência de hipertensão. A hipertensão e o diabetes melito, no entanto, aumentam a incidência e gravidade das lesões.

Patogenia

Dois processos participam das lesões arteriais:

- O espessamento das camadas média e íntima, como resposta às alterações hemodinâmicas, ao envelhecimento, a defeitos genéticos, ou a alguma combinação destes.
- Hialinização das paredes arteriolares, causada pelo extravasamento de proteínas plasmáticas através do endotélio danificado e pela deposição aumentada de matriz da membrana basal.

Morfologia

Os rins têm tamanho normal ou estão moderadamente reduzidos, com peso médio entre 110 e 130 g. As superfícies corticais têm uma granularidade fina, homogênea, que se assemelha aos grãos do couro (Fig. 20-36). A perda de massa é decorrente principalmente da **cicatrização e adelgaçamento corticais**.

FIGURA 20-36 Pormenor do aspecto macroscópico da superfície cortical na nefrosclerose benigna, ilustrando a granularidade fina e coriácea da superfície.

No exame histológico há um estreitamento das luzes das arteríolas e das pequenas artérias, causado pelo espessamento e a hialinização das paredes **(arteriolosclerose hialina)** (Fig. 20-37). Correspondendo à superfície finamente granulosa, estão as cicatrizes subcapsulares microscópicas com os glomérulos escleróticos e túbulos, alternando com o parênquima mais bem preservado. Além disso, as artérias interlobulares e arqueadas mostram uma lesão característica que consiste em hipertrofia medial, replicação da lâmina elástica interna e aumento do tecido miofibroblástico da íntima, tudo isso estreitando a luz vascular. Essa alteração, chamada de hiperplasia fibroelástica, frequentemente acompanha a arteriolosclerose hialina e aumenta em gravidade com a idade e na presença de hipertensão.

FIGURA 20-37 Arteriolosclerose hialina. Maior aumento de duas arteríolas com deposição hialina, acentuado espessamento das paredes, e luz estreita. (Cortesia do Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

Como consequência do estreitamento vascular há uma atrofia isquêmica desigual, que consiste em (1) **focos de atrofia tubular e fibrose intersticial**; e (2) uma variedade de **alterações glomerulares**. Esta última inclui colapso da MBG, deposição de colágeno nos espaços de Bowman, fibrose periglomerular e esclerose total dos glomérulos. Quando as alterações isquêmicas são pronunciadas e afetam grandes áreas de parênquima, podem produzir infartos em cunha ou cicatrizes regionais com alterações histológicas que parecem aquelas vistas na lesão por ablação renal, mencionada anteriormente.

Aspectos Clínicos

É incomum para a nefrosclerose não complicada causar insuficiência renal ou uremia. No entanto, três grupos de pacientes hipertensos com nefrosclerose têm maior risco de desenvolver insuficiência renal: pessoas de ascendência africana, pessoas com graves elevações da pressão arterial, e pessoas com uma segunda doença subjacente, especialmente diabetes. Nesses grupos a insuficiência renal pode sobrevir a uma hipertensão prolongada, mas insuficiência renal rápida resulta do desenvolvimento da fase maligna ou acelerada da hipertensão, discutida a seguir.

Nefrosclerose Maligna

A nefrosclerose maligna é uma doença vascular renal associada à hipertensão maligna ou acelerada. Ela ocasionalmente se desenvolve subitamente em indivíduos previamente normotensos, mas é mais frequentemente sobreposta a uma hipertensão essencial preexistente, a uma das formas secundárias de hipertensão, ou à doença renal crônica subjacente, especialmente glomerulonefrite ou nefropatia de refluxo. Também é uma causa

frequente de insuficiência renal em pacientes com esclerose sistêmica. A hipertensão maligna é relativamente incomum, ocorrendo em 1% a 5% de todas as pessoas com pressão sanguínea elevada. Em sua forma pura, geralmente afeta indivíduos jovens e ocorre mais frequentemente em homens e em negros.

Patogenia

A lesão fundamental na nefrosclerose maligna é a lesão vascular. A agressão inicial parece ser alguma forma de dano vascular aos rins, que pode resultar de uma variedade de distúrbios, incluindo a hipertensão de longa data, a arterite, ou uma coagulopatia, isoladamente ou em conjunto. O evento inicial lesa o endotélio e resulta em aumento da permeabilidade dos pequenos vasos ao fibrinogênio e a outras proteínas plasmáticas, da morte focal de células da parede vascular e da deposição plaquetária. Isso pode levar à *necrose fibrinoide* de arteríolas e pequenas artérias, com a ativação das plaquetas e dos fatores de coagulação causando trombose intravascular. Os fatores mitogênicos das plaquetas (p. ex., PDGF), o plasma e outras células causam hiperplasia do músculo liso da íntima dos vasos, resultando em arteriolosclerose hiperplásica, que é típica da hipertensão maligna e responsável pelo estreitamento adicional das luzes. Os rins se tornam marcadamente isquêmicos. Com o grave envolvimento das arteríolas aferentes renais, o sistema renina-angiotensina recebe um estímulo poderoso; de fato, os pacientes com hipertensão maligna têm níveis significativamente elevados de renina plasmática. Isto gera um ciclo autoperpetuante no qual a angiotensina II causa uma vasoconstrição intrarrenal e a isquemia renal desenvolvida perpetua a secreção de renina.

Morfologia

O tamanho do rim varia dependendo da duração e da gravidade da doença hipertensiva. Pequenas **hemorragias petequiais** podem aparecer na superfície cortical a partir da ruptura das arteríolas ou dos capilares glomerulares, dando ao rim uma aparência peculiar de "picada de pulga".

Duas alterações histológicas caracterizam os vasos sanguíneos na hipertensão maligna (Fig. 20-38):

FIGURA 20-38 Hipertensão acelerada. **A**, Necrose fibrinoide da arteríola (coloração por PAS). **B**, Arteriolite hiperplásica (lesão em bulbo de cebola). (Cortesia do Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)

- **Necrose fibrinoide das arteríolas**. Nesta forma de necrose, detalhes citológicos são perdidos e a parede do vaso assume uma aparência manchada, eosinófila, devido à deposição de fibrina. A inflamação geralmente não é vista, ou é mínima. Algumas vezes os glomérulos se tornam necróticos e infiltrados com neutrófilos e os capilares glomerulares podem trombosar.
- Nas artérias e arteríolas interlobulares, há um espessamento da íntima causado pela proliferação de células musculares lisas alongadas, concentricamente arranjadas, junto às finas camadas concêntricas de colágeno e acúmulo de um material fracamente corado que provavelmente representa deposição de proteoglicanas e proteínas plasmáticas. Essa alteração foi referida como de **aspecto em bulbo de cebola** por causa de sua apresentação concêntrica. Essa lesão, também chamada de **arteriolite hiperplásica**, se correlaciona com a

falência renal. Pode haver uma trombose intraluminal sobreposta. As lesões arteriolares e arteriais resultam em estreitamento considerável de todas as luzes vasculares, atrofia isquêmica e, às vezes, infarto distal aos vasos anormais.

Aspectos Clínicos

A síndrome de hipertensão maligna plenamente manifesta é caracterizada por pressões sistólicas maiores do que 200 mmHg e pressões diastólicas maiores que 120 mmHg, papiledema, hemorragias retinais, encefalopatia, anormalidades cardiovasculares e insuficiência renal. Os sintomas iniciais estão relacionados, mais frequentemente, à pressão intracraniana aumentada e incluem dor de cabeça, náusea, vômitos e problemas visuais, particularmente escotomas. As "crises hipertensivas" são encontradas algumas vezes, caracterizadas por episódios de inconsciência ou mesmo de convulsões. No início, pode haver somente proteinúria acentuada e hematúria microscópica ou macroscópica, mas logo segue-se a insuficiência renal. A síndrome é uma emergência médica que requer terapia anti-hipertensiva agressiva e imediata. Antes da introdução dos medicamentos anti-hipertensivos atuais, a hipertensão maligna estava associada a uma taxa de mortalidade de 50% nos 3 primeiros meses, progredindo para 90% dentro de 1 ano. Atualmente, no entanto, cerca de 75% dos pacientes sobrevivem 5 anos e 50% sobrevivem com a restauração da função renal pré-crise.

Conceitos-chave

Nefrosclerose

- A nefrosclerose, que é comumente associada à hipertensão, é definida pela presença de vários graus de glomerulosclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular, arteriosclerose e arteriolosclerose.
- A redução luminal da vasculatura renal (artérias e arteríolas) contribui para a glomerulosclerose (tanto global quanto segmentar), que posteriormente pode causar fibrose intersticial e atrofia tubular.
- A nefrosclerose maligna está associada à hipertensão maligna. As lesões renais se manifestam como necrose fibrinoide de arteríolas e arteriolosclerose hiperplásica. Esta última lesão afeta as artérias e arteríolas interlobulares e é caracterizada pela proliferação de células do músculo liso da parede arterial, que estão dispostas de forma concêntrica.

Estenose da Artéria Renal

A estenose da artéria renal unilateral é responsável por 2% a 5% dos casos de hipertensão, e é importante reconhecê-la porque é potencialmente curável através de cirurgia. Além do mais, informações importantes sobre mecanismos renais de hipertensão vieram de estudos da estenose da artéria renal experimental e humana.

Patogenia

A hipertensão secundária à estenose da artéria renal é causada pelo aumento da produção de renina do rim isquêmico. Os experimentos clássicos de Goldblatt et al. mostraram que a constrição da artéria renal em cachorros resulta em hipertensão, e que a magnitude do efeito é proporcional ao grau de constrição. A elevação da pressão sanguínea, pelo menos inicialmente, é devida à estimulação da secreção de renina pelo aparelho justaglomerular e à produção subsequente do vasoconstritor angiotensina II. Uma grande proporção de indivíduos com hipertensão renovascular tem níveis plasmáticos de renina elevados, e quase todos apresentam uma redução da pressão sanguínea quando fármacos que bloqueiam a atividade da angiotensina II são administrados. No entanto, outros fatores podem contribuir para a manutenção da hipertensão renovascular após o sistema renina-angiotensina tê-la iniciado, inclusive a *retenção de sódio*.

Morfologia

A causa mais comum de estenose da artéria renal (70% dos casos) é o estreitamento na origem da artéria renal

por uma placa de ateroma. Isso ocorre mais frequentemente em homens, e a incidência aumenta com o avanço da idade e o diabetes melito. A placa é geralmente concêntrica e a sobreposição de uma trombose ocorre frequentemente.

O segundo tipo de lesão que leva à estenose é a chamada **displasia fibromuscular** da artéria renal. Esse grupo heterogêneo de lesões é caracterizado pelo espessamento fibroso ou fibromuscular que pode envolver a íntima, a média ou a adventícia da artéria (Fig. 20-39). As estenoses, como um todo, são mais comuns em mulheres e tendem a ocorrer em faixas etárias mais jovens (i.e., na 3ª ou 4ª décadas de vida).

FIGURA 20-39 Displasia fibromuscular da artéria renal, tipo medial (corante para tecido elástico). A camada média mostra acentuado espessamento fibroso, e a luz é estenótica.
(Cortesia do Dr. Seymour Rosen, Beth Israel Hospital, Boston, Mass.)

O rim isquêmico está reduzido em tamanho e mostra sinais de **atrofia isquêmica difusa**, com muitos glomérulos envoltos por túbulos atróficos, fibrose intersticial e infiltrados inflamatórios focais. As arteríolas no rim isquêmico estão geralmente protegidas dos efeitos da alta pressão, logo mostram somente uma leve arteriolosclerose. Por outro lado, o rim não isquêmico contralateral pode apresentar uma arteriolosclerose mais grave, dependendo da gravidade da hipertensão.

Curso Clínico

Poucas características expressivas sugerem a presença de estenose arterial renal e, em geral, esses pacientes se

assemelham àqueles com hipertensão essencial. Ocasionalmente, um ruído pode ser ouvido na auscultação dos rins afetados. A renina elevada no plasma ou na veia renal, a resposta ao inibidor da enzima conversora de angiotensina, o escaneamento renal e a pielografia intravenosa podem ajudar no diagnóstico, mas a arteriografia é necessária para localizar a lesão estenótica. A taxa de cura após a cirurgia é de 70% a 80% nos casos bem selecionados.

Microangiopatias Trombóticas

O termo *microangiopatia trombótica* abrange um espectro de síndromes clínicas que incluem a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU). Como discutido no Capítulo 14**, a SHU e a PTT são causadas por diversas agressões que levam à ativação excessiva de plaquetas, que se depositam como trombos nos vasos capilares e arteríolas em vários leitos de tecidos, incluindo aqueles do rim** (Fig. 20-40). O "consumo" generalizado de plaquetas leva à trombocitopenia, e os trombos resultantes criam anomalias de fluxo que desbastam as células vermelhas, produzindo uma anemia hemolítica microangiopática. Mais importante ainda, os trombos produzem oclusões microvasculares que causam isquemia tecidual e disfunção orgânica.

FIGURA 20-40 Coloração para fibrina mostrando trombos de plaquetas-fibrina *(em vermelho)* nos capilares glomerulares, característicos de microangiopatias trombóticas.

Esse grupo de distúrbios é agora classificado de acordo com nosso entendimento atual de suas causas ou associações, como se segue:

- *SHU típica (sinônimos: epidêmica, clássica e positiva para diarreia)*, mais frequentemente associada ao consumo de alimentos contaminados com bactérias que produzem toxinas Shiga-símile.
  - SHU atípica (sinônimos: não epidêmica, negativa para diarreia), associada a:
  - Mutações herdadas de proteínas regulatórias do complemento.
  - Diversas causas adquiridas de lesão endotelial, incluindo anticorpos antifosfolipídios; complicações da gravidez e de contraceptivos; doenças vasculares renais como esclerodermia e hipertensão; agentes quimioterápicos e imunossupressores; e radiação.
- *PTT*, que está frequentemente associada a deficiências herdadas ou adquiridas de ADAMTS13, uma metaloprotease plasmática que regula a função do fator de von Willebrand (vWF).

Patogenia

Entre as microangiopatias trombóticas, dominam dois "gatilhos" patogênicos: (1) *lesão endotelial* e (2) *ativação e agregação plaquetárias*. Como será discutido, a injúria endotelial parece ser uma causa primária de SHU, enquanto a ativação plaquetária pode ser o evento incitante na PTT.

Lesão endotelial

Na SHU típica (epidêmica, clássica e positiva para diarreia), o gatilho para a lesão e a ativação endotelial é geralmente uma toxina Shiga-símile, enquanto nas formas herdadas de SHU atípica a causa de lesão endotelial parece ser a ativação inapropriada, excessiva, do complemento. Muitas outras exposições e condições podem ocasionalmente precipitar um quadro semelhante ao da SHU, presumivelmente também pela lesão do endotélio. A lesão endotelial na SHU parece causar ativação plaquetária e trombose dentro dos leitos microvasculares. Há evidências de que a redução da produção endotelial de prostaglandina I_2 e de NO (ambos inibidores de agregação de plaquetas) contribui para a trombose. A redução nesses dois fatores e a produção aumentada de endotelina derivada do endotélio também podem promover vasoconstrição, exacerbando a hipoperfusão dos tecidos.

Agregação plaquetária

Contrariamente à SHU, na PTT o evento iniciante parece ser a agregação plaquetária induzida por múltimeros muito grandes de vWF, que se acumulam devido à deficiência de ADAMTS13, uma protease plasmática que cliva os multímeros de vWF em tamanhos menores. A deficiência de ADAMTS13 é causada mais frequentemente por autoanticorpos que inibem a função de ADAMTS13. Menos comumente, uma forma crônica da PTT, remitente e reincidente, está associada a deficiências herdadas de ADAMST13. Multímeros muito grandes de vWF podem se ligar a glicoproteínas de superfície das plaquetas e ativar as plaquetas espontaneamente, fornecendo uma explicação fisiopatológica para os microtrombos que são observados nos leitos vasculares.

Tendo isso como uma introdução, vamos agora aprofundar-nos brevemente nos vários subtipos de SHU/PTT e depois tornar às características morfológicas que são comuns a todos eles.

Síndrome Hemolítico-urêmica Típica (epidêmica, clássica e positiva para diarreia)

Esta é a forma mais bem caracterizada de SHU. A maioria dos casos ocorre após uma infecção intestinal com algumas cepas de *E. coli* (a mais comum sendo a O157:H7) que produzem toxinas Shiga-símile, assim chamadas assim porque se assemelham àquelas produzidas pela *Shigella dysenteriae* (Cap. 17). Foram rastreadas várias fontes epidêmicas, sendo as mais comuns a ingestão de carne moída contaminada (como nos hambúrgueres), mas também a ingestão de água, leite cru e a transmissão interpessoal. No entanto, a maioria dos casos de SHU típica causados por *E. coli* é esporádica. Menos comumente, as infecções por outros agentes, incluindo a *Shigella dysenteriae*, podem dar origem a um quadro clínico semelhante.

A SHU típica pode ocorrer em qualquer idade, mas crianças e adultos mais velhos correm maior risco. Após sintomas prodrômicos de diarreia ou semelhantes à gripe, há um início súbito de manifestações hemorrágicas (especialmente hematêmese e melena), oligúria grave e hematúria associadas a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e (em alguns pacientes) alterações neurológicas proeminentes. A hipertensão está presente em quase metade dos pacientes.

Não é bem compreendida a maneira precisa como a exposição à toxina Shiga-símile causa a SHU. De acordo com um modelo, a toxina "ativa" células endoteliais, as quais respondem aumentando a sua expressão de moléculas de adesão de leucócitos e de endotelina, e diminuindo a produção de óxido nítrico. Na presença de citocinas, tais como a TNF, a toxina Shiga-símile pode causar apoptose endotelial. Essas alterações levam à ativação plaquetária e induzem a vasoconstrição, resultando na microangiopatia característica. Mas restam outras possibilidades. Por exemplo, há alguma evidência de que as toxinas Shiga-símile podem se ligar e ativar diretamente as plaquetas; ou, alternativamente, podem se ligar à proteína reguladora de complemento, o Fator H, e inibir a sua atividade, causando a hiperativação do complemento, uma ideia intrigante dado o papel claro da ativação do complemento em algumas formas de SHU atípica (ver adiante).

Na SHU típica, se a insuficiência renal for tratada adequadamente com a diálise, a maioria dos pacientes recupera a função renal normal em algumas semanas. No entanto, devido ao dano renal subjacente, a perspectiva de longo prazo (15 a 25 anos) é mais cautelosa. Em um estudo, somente 10 de 25 pacientes com uma SHU epidêmica anterior tinham função renal normal, e sete tinham doença renal crônica.

Síndrome Hemolítico-urêmica Atípica (não epidêmica, negativa para diarreia)

A SHU atípica ocorre principalmente em adultos em diferentes cenários. Mais da metade das pessoas afetadas tem uma deficiência genética de proteínas reguladoras do complemento, mais comumente conhecido como Fator H, que degrada a C3 convertase da via alternativa e protege as células dos danos causados pela ativação descontrolada do complemento (Cap. 3). Um pequeno número de pacientes apresenta mutações em duas outras proteínas que regulam o complemento, o complemento Fator I e CD46 (proteína cofator de membrana). Pacientes com mutações genéticas de proteínas regulatórias do complemento podem desenvolver a SHU em qualquer idade. Aproximadamente metade dos indivíduos afetados tem um curso marcado por múltiplas recidivas e por progressão para a doença renal em estágio terminal. Como as deficiências nos fatores regulatórios de complemento está presente por toda a vida dos pacientes, é um mistério a razão de o início da SHU ser tardio; suspeita-se que outros fatores adicionais desconhecidos disparem o desenvolvimento da SHU.

Os casos restantes da SHU atípica surgem em associação com uma variedade de condições ou exposições variadas. Estas incluem:

- A *síndrome antifosfolipídica*, tanto primária quanto secundária ao LES (anticoagulante lúpico). A síndrome é discutida detalhadamente no Capítulo 4. Nesse cenário, a microangiopatia tende a seguir um curso crônico.
- Complicações da gravidez ou do período pós-parto. A chamada *insuficiência renal pós-parto* é uma forma de SHU que geralmente ocorre após uma gravidez sem problemas, de 1 dia até vários meses após o parto. A condição tem um prognóstico grave, embora a recuperação possa ocorrer em casos leves.
- *Doenças vasculares que afetam os rins*, como a esclerose sistêmica e a hipertensão maligna.
- Quimioterápicos e imunossupressores, como mitomicina, ciclosporina, cisplatina, gencitabina e antagonistas do VEGF.
- Irradiação do rim.

Os pacientes com SHU atípica não se saem tão bem quanto aqueles com SHU típica, em grande parte porque as condições subjacentes podem ser crônicas e de tratamento complicado. Como na SHU típica, alguns pacientes têm sintomas neurológicos; a doença nesses pacientes pode ser distinguida da PTT pela presença de níveis normais de ADAMTS13 no plasma (ver adiante).

Púrpura Trombocitopênica Trombótica

A PTT é classicamente manifestada pelo grupo composto por febre, sintomas neurológicos, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal. A causa mais comum da atividade deficiente de ADAMTS13 são os autoanticorpos inibitórios, e a maioria com tais anticorpos é de mulheres. Independentemente da causa, a maioria dos pacientes é adulta com menos de 40 anos de idade. Menos comumente, os pacientes herdam uma mutação inativadora em *ADAMTS13*. Em indivíduos com deficiência de ADAMTS13 hereditária, o início frequentemente é adiado até a adolescência e os sintomas são episódicos. Portanto, outros fatores além de ADAMTS13 (p. ex., alguma lesão vascular superposta ou um estado pró-trombótico) devem estar envolvidos para desencadear uma PTT plenamente desenvolvida.

Na PTT, por razões desconhecidas, o envolvimento do sistema nervoso central é a característica dominante, enquanto o envolvimento renal ocorre em 50% dos pacientes. Os achados clínicos são ditados pela distribuição dos microtrombos, que são encontrados nas arteríolas por todo o corpo. Com a troca do plasma (plasmaférese), que remove os autoanticorpos e fornece uma ADAMTS13 funcional, a PTT (que, no passado, era uniformemente fatal) pode ser tratada com sucesso em mais de 80% dos pacientes.

Morfologia

Os achados morfológicos nas várias formas de SHU/PTT mostram uma sobreposição considerável, e variam mais de acordo com a cronicidade do que com a causa. Na doença ativa e aguda, o rim pode mostrar uma necrose cortical difusa ou focal (descrita posteriormente) e petéquias subcapsulares. No exame microscópico, os capilares glomerulares estão ocluídos pelos trombos compostos de agregados plaquetários e, em menor grau, por fibrina. As paredes capilares estão espessadas devido a edema das células endoteliais e a depósitos subendoteliais de debris celulares e fibrina. A ruptura da matriz mesangial e os danos às células mesangiais frequentemente resultam em mesangiólise. As artérias e arteríolas interlobulares frequentemente mostram necrose fibrinoide da

parede e trombos oclusivos. A doença crônica é confinada a pacientes com a SHU atípica ou a PTT e tem características que se originam da lesão continuada e das tentativas de cura. O córtex renal revela vários graus de cicatrização. Por microscopia óptica os glomérulos estão levemente hipercelulares e têm um espessamento evidente das paredes capilares associadas a fendas com aspecto de duplicação da membrana basal (chamada de duplo contorno ou em trilhos de trem). As paredes das artérias e das arteríolas frequentemente exibem um aumento de camadas de células e de tecido conjuntivo ("aparência de bulbo de cebola") que estreitam as luzes dos vasos. Essas alterações levam à hipoperfusão persistente e à atrofia isquêmica do parênquima, que se manifestam clinicamente como insuficiência renal e hipertensão.

Conceitos-chave

Microangiopatias Trombóticas

- A microangiopatia trombótica engloba um conjunto diversificado de condições que levam, todas, à ativação plaquetária e à deposição de trombos na microcirculação, acompanhadas de hemólise de células vermelhas, isquemia tecidual e disfunção orgânica, e uma trombocitopenia de consumo.
- Na SHU típica, toxinas Shiga-símile produzidas por bactérias, mais comumente *E. coli* O157: H7, é responsável pela ativação de plaquetas e pela trombose.
- Na maioria dos casos de SHU atípica, a anormalidade patogenética principal é a ativação do complemento devido a mutações hereditárias ou autoanticorpos adquiridos.
- Na PTT, deficiências de ADAMTS13, um regulador negativo do vWF, permite a formação de multímeros de vWF anormalmente grandes que são capazes de ativar plaquetas.

Outros Distúrbios Vasculares

Doença Renal Isquêmica Aterosclerótica

Vimos que a estenose unilateral da artéria renal aterosclerótica pode levar à hipertensão. A *doença da artéria renal bilateral*, geralmente diagnosticada definitivamente pela arteriografia, é uma causa bastante comum de isquemia crônica com insuficiência renal em indivíduos mais velhos, às vezes, na ausência de hipertensão. A importância de reconhecer essa condição é que a revascularização cirúrgica pode evitar queda ainda maior na função renal.

Doença Renal Ateroembólica

A embolização de fragmentos de placas ateromatosas da aorta ou da artéria renal para os vasos intrarrenais ocorre em pacientes idosos com a aterosclerose grave, especialmente após cirurgia na aorta abdominal, aortografia ou canulização intra-aórtica. Esses êmbolos podem ser reconhecidos nas luzes das artérias arqueadas e interlobulares pela presença de cristais de colesterol, que aparecem como fendas romboidais (Fig. 20-41). A consequência clínica dos ateroêmbolos varia de acordo com o número de êmbolos e com a condição preexistente da função renal. Na maioria das vezes, eles não têm significado. No entanto, a lesão ou insuficiência renal aguda pode se desenvolver em adultos mais velhos nos quais a função renal já está comprometida.

FIGURA 20-41 Ateroêmbolos com típicas fendas de colesterol em uma artéria interlobar.

Nefropatia Falciforme

A anemia falciforme (homozigótica) ou o traço falcêmico (heterozigótico) podem levar a uma variedade de alterações na morfologia e na função renal, algumas das quais produzem anormalidades clinicamente significativas. As várias manifestações são chamadas, em conjunto, de *nefropatia falciforme*.

As anormalidades clínicas e funcionais mais comuns são a *hematúria* e uma *capacidade de concentração diminuída* (hipostenúria). Acredita-se que estas sejam decorrentes da falcemização acelerada no meio hipertônico da medula renal; a hiperosmolaridade desidrata as células vermelhas e aumenta as concentrações intracelulares de HbS, o que provavelmente explica porque mesmo aqueles com traço falcêmico são afetados. *Necrose papilar focal* pode ocorrer tanto nos homozigotos quanto nos heterozigotos, e pode estar, às vezes, associada à cicatriz cortical. A *proteinúria* também é comum na anemia falciforme, ocorrendo em cerca de 30% dos pacientes. É geralmente branda até moderada, mas ocasionalmente aparece uma clara síndrome nefrótica, associada a lesões glomerulares esclerosantes.

Necrose Cortical Difusa

Esta é uma condição incomum que ocorre mais frequentemente na emergência obstétrica, como no descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*), choque séptico ou cirurgia extensa. A destruição cortical tem as características da necrose isquêmica. Microtrombos glomerulares e arteriolares são geralmente encontrados e contribuem para a necrose e para o dano renal. As características morfológicas se sobrepõem à microangiopatia trombótica e à coagulação intravascular disseminada, mas a sequência de eventos patogenéticos permanece obscura.

Morfologia

As alterações macroscópicas da necrose isquêmica massiva são nitidamente limitadas ao córtex (Fig. 20-42). A aparência histológica é a de um infarto isquêmico. As lesões podem ser irregulares, com áreas de necrose coagulativa e outras com córtex aparentemente mais bem preservado. Tromboses intravasculares e intraglomerulares podem ser proeminentes, mas são geralmente focais, e necroses agudas das pequenas arteríolas e dos capilares podem ocasionalmente estar presentes. Hemorragias ocorrem nos glomérulos, junto com a formação de tampões de fibrina nos capilares glomerulares.

FIGURA 20-42 Necrose cortical difusa. As áreas necróticas pálidas estão confinadas ao córtex e colunas de Bertin.

A necrose cortical aguda massiva é de grande significância, já que dá origem à anúria súbita, terminando rapidamente em morte urêmica. Os casos de envolvimento unilateral ou focal são compatíveis com a sobrevivência.

Infartos Renais

Os rins são locais favoráveis para o desenvolvimento de infartos. Contribuindo para essa predisposição está o grande fluxo de sangue para os rins (um quarto do débito cardíaco), mas, provavelmente, mais importante é a limitada circulação colateral oriunda de locais extrarrenais (pequenos vasos sanguíneos que penetram a partir da cápsula renal suprem apenas a borda mais externa do córtex). Embora a trombose na aterosclerose avançada e na vasculite aguda da poliarterite nodosa possa ocluir as artérias, a maioria dos infartos é decorrente do embolismo. A principal fonte desse embolismo é a trombose mural no átrio ou ventrículo esquerdos como resultado do infarto do miocárdio. As vegetações das endocardites infecciosas, o aneurisma da aorta e a aterosclerose aórtica são fontes menos frequentes de êmbolos.

Morfologia

Pela falta de suprimento sanguíneo colateral, a maioria dos infartos é da variedade anêmica, "branca". Em 24 horas, os infartos se tornam áreas bem demarcadas, pálidas e branco-amareladas, que podem conter pequenos focos irregulares de descoloração hemorrágica. Geralmente são rodeados por uma zona de hiperemia intensa.

Os infartos são em forma de cunha, com a base voltada para a superfície cortical e o ápice apontando em direção à medular. Em determinado momento, essas áreas de necrose isquêmica aguda sofrem uma cicatrização fibrosa progressiva, dando origem a cicatrizes deprimidas, pálidas ou branco-acinzentadas que tomam forma de "V" ao corte. As alterações histológicas no infarto renal são aquelas da necrose coagulativa isquêmica, descritas no Capítulo 2.

Muitos infartos renais são clinicamente silenciosos. Algumas vezes, ocorre dor ou sensibilidade localizada no ângulo costovertebral, associada a liberação de hemácias na urina. Grandes infartos de um rim estão provavelmente associados ao estreitamento da artéria renal ou de um de seus principais ramos, que, por sua vez, pode causar hipertensão.

Anomalias Congênitas e de Desenvolvimento

Cerca de 10% de todas as pessoas nascem com malformações potencialmente significativas do sistema urinário. As displasias renais e as hipoplasias são responsáveis por 20% das doenças renais crônicas em crianças.

A doença renal congênita pode ser hereditária, mas é mais frequentemente o resultado de um defeito de desenvolvimento adquirido que surge durante a gestação. Como discutido no Capítulo 10, os defeitos nos genes envolvidos no desenvolvimento renal normal, incluindo os genes associados aos tumores de Wilms, compreensivelmente causam anomalias urogenitais. Como regra geral, as anomalias desenvolvimentais resultantes envolvem componentes estruturais tanto dos rins quanto do trato urinário. Outros defeitos genéticos produzem principalmente anormalidades funcionais no transporte tubular, como cistinúria e acidose tubular renal. Aqui, restringiremos a discussão às anomalias estruturais envolvendo essencialmente os rins. Todas, exceto o rim em ferradura, são incomuns. As anomalias do trato urinário inferior serão discutidas no Capítulo 21.

Agenesia do Rim

A agenesia bilateral é incompatível com a vida e geralmente encontrada em crianças natimortas. Ela está frequentemente associada a outras alterações congênitas (p. ex., defeitos nos membros, pulmões hipoplásicos). A agenesia unilateral é incomum e compatível com a vida normal, se não houver outra anormalidade. O rim único aumentado de tamanho como resultado de uma hipertrofia compensatória. Alguns pacientes eventualmente desenvolvem glomerulosclerose progressiva no rim remanescente como resultado de mudanças adaptativas nos néfrons hipertrofiados, discutidas anteriormente neste capítulo, e segue-se, com o tempo, uma doença renal crônica.

Hipoplasia

A hipoplasia renal se refere à falha dos rins em se desenvolver até um tamanho normal. Essa anomalia pode ocorrer bilateralmente, resultando em insuficiência renal no início da infância, mas é mais comumente encontrada como um defeito unilateral. A verdadeira hipoplasia renal é observada em crianças com baixo peso ao nascer e pode contribuir para o aumento do risco de morte por doença renal crônica. A diferenciação entre os rins atróficos congênitos e adquiridos pode ser impossível, mas um rim verdadeiramente hipoplásico não mostra cicatrizes e tem um número reduzido de lobos e pirâmides renais, geralmente seis ou menos.

Rins Ectópicos

A maturação do metanefro em rim pode ocorrer em focos ectópicos. Esses rins se localizam logo acima da borda pélvica ou, algumas vezes, dentro da pelve. Geralmente são normais ou levemente pequenos, mas, além desse fato, não há particularidades. Devido à sua posição anormal, uma torção ou a tortuosidade dos ureteres podem causar obstrução do fluxo urinário, o que predispõe a infecções bacterianas.

Rim em Ferradura

A fusão dos polos superior (10%) ou inferior (90%) dos rins produz uma estrutura em forma de ferradura que é contínua através da linha média anterior aos grandes vasos. Essa anomalia anatômica é comum e é encontrada em cerca de uma em 500 a 1.000 necropsias.

Doenças Císticas do Rim

As doenças císticas do rim são distúrbios heterogêneos compreendendo formas hereditárias, desenvolvimentais, e ainda formas adquiridas. Essas doenças são importantes por várias razões: (1) são razoavelmente comuns e frequentemente representam problemas diagnósticos para clínicos, radiologistas e patologistas; (2) algumas formas, como a doença do rim policístico do adulto, estão entre as principais causas de doença renal crônica; e (3) podem ocasionalmente ser confundidas com tumores malignos. Uma classificação útil dos cistos renais é como se segue:

- Doença renal policística
  - Doença policística autossômica dominante (do adulto)
  - Doença policística autossômica recessiva (infantil)

- Doença cística medular
  - Rim em esponja medular
  - Nefronoftise
- Displasia renal multicística
- Doença cística adquirida (associada à diálise)
- Cistos renais localizados (simples)
- Cistos renais nas síndromes de malformações hereditárias (p. ex., esclerose tuberosa)
- Doença glomerulocística
- Cistos renais extraparenquimais (cistos pielocaliciais, cistos linfangíticos hilares)

Somente as doenças císticas mais importantes serão discutidas a seguir. A Tabela 20-11 resume os aspectos característicos das principais doenças císticas renais.

Tabela 20-11

Sumário de Doenças Renais Císticas

Doença	Herança	Características Patológicas	Aspectos Clínicos ou Complicações	Evolução Típica	Representação Esquemática
Doença renal policística do adulto	Autossômica dominante	Rins multicísticos grandes, cistos no fígado, aneurismas saculares	Hematúria, dor no flanco, infecção do trato urinário, cálculos renais, hipertensão	Insuficiência renal crônica com início na idade de 40-60 anos	
Doença renal policística infantil	Autossômica recessiva	Rins aumentados, císticos no nascimento	Fibrose hepática	Variável, morte na infância ou adolescência	
Rim em esponja medular	Nenhum	Cistos medulares na urografia excretora	Hematúria, infecção do trato urinário, cálculos renais recorrentes	Benigno	
Nefronoftise juvenil familiar	Autossômica recessiva	Cistos corticomedulares, rins contraídos	Perda de sal, poliúria, retardo do crescimento, anemia	Insuficiência renal progressiva começando na infância	
Doença cística medular na idade adulta	Autossômica dominante	Cistos corticomedulares, rins contraídos	Perda de sal, poliúria	Insuficiência renal crônica com início na idade adulta	
Displasia renal multicística	Nenhum	Rins irregulares com cistos de tamanho variável	Associação a outras anomalias renais	Insuficiência renal, se bilateral; cirurgicamente curável, se unilateral	
Doença cística renal adquirida	Nenhum	Degeneração cística na doença renal em estágio terminal	Hemorragia, eritrocitose, neoplasia	Dependência de diálise	
Cistos simples	Nenhum	Cistos simples ou múltiplos em rins de tamanho normal	Hematúria microscópica	Benigno	

Doença Renal Policística Autossômica Dominante (do Adulto)

A doença renal policística autossômica dominante (do adulto) é uma doença hereditária caracterizada por múltiplos cistos expansivos em ambos os rins, que finalmente destroem o parênquima renal e causam insuficiência renal. É uma condição comum que afeta cerca de um em cada 400 a 1.000 nascidos vivos e que representa cerca de 5% a 10% dos casos de doença renal em estágio terminal que necessitam de transplante ou diálise. O padrão de herança é autossômico dominante, com alta penetrância. Embora a suscetibilidade de desenvolver esta doença seja herdada como um traço autossômico dominante, tal como com os genes supressores

de tumor, ambos os alelos dos genes envolvidos têm que ser não funcionais para o desenvolvimento da doença. Assim, indivíduos propensos a doença renal policística autossômica dominante herdam uma cópia de um gene mutante para DPRA e a mutação do outro alelo é adquirida nas células somáticas do rim. A doença é bilateral; relatos de casos unilaterais provavelmente representam uma displasia multicística. Os cistos inicialmente envolvem somente porções dos néfrons, assim a função renal é mantida até aproximadamente a 4ª ou 5ª década de vida.

Genética e Patogenia

Uma ampla faixa de mutações diferentes em *PKD1* e *PKD*2 foi descrita e essa heterogeneidade alélica tem complicado um diagnóstico genético desse distúrbio.

- O gene *PKD1* está localizado no cromossomo 16p13.3. O gene codifica uma grande proteína integral de membrana (460 kDa) denominada *policistina-1*, que tem uma grande região extracelular, vários domínios transmembranares, e uma curta cauda citoplasmática. A *policistina-1* é expressa em células epiteliais tubulares, particularmente aquelas do néfron distal. Até agora, sua função precisa não é conhecida, mas contém domínios que geralmente estão envolvidos nas interações célula-célula e célula-matriz. As mutações em *PKD1* são responsáveis por cerca de 85% dos casos. Em indivíduos portadores dessas mutações, a probabilidade de desenvolver insuficiência renal é inferior a 5% até os 40 anos de idade, subindo para mais de 35% aos 50 anos, mais de 70% aos 60 anos de idade, e mais de 95% aos 70 anos de idade.
- O gene *PKD*2, localizado no cromossomo 4q21, é responsável pela maior parte dos casos restantes da doença policística. O seu produto, a *policistina-2*, é uma proteína integral de membrana, que é expressa em todos os segmentos dos túbulos renais e em muitos tecidos extrarrenais. A policistina-2 funciona como um canal de cátion permeável a $Ca2+$. Em geral, a doença é menos grave do que a associada com mutações de *PKD1*. A insuficiência renal ocorre em menos de 5% dos pacientes com mutações no *PKD*2 aos 50 anos de idade, mas sobe para 15% aos 60 anos de idade, e 45% aos 70 anos de idade.

A patogenia da doença policística não está estabelecida, mas a hipótese atualmente favorecida coloca o complexo de cílios-centrossomos das células epiteliais tubulares no centro do distúrbio (Fig. 20-43). As células epiteliais tubulares do rim contêm um único cílio primário imóvel, uma organela longa tipo cabelo, de 2 a 3 μm, que se projeta para dentro da luz tubular a partir da superfície apical das células. O cílio é composto de microtúbulos e surge de um corpo basal, derivado de um centríolo, e ao qual ele se encontra aderido. Os cílios são parte de um sistema de organelas e estruturas celulares que sentem sinais mecânicos. Os cílios apicais funcionam como mecanossensores nos túbulos renais para monitorar as alterações no fluxo de fluido e a tensão de cisalhamento, enquanto os complexos juncionais intercelulares monitoram as forças entre as células e as adesões focais recebem informações da adesão às matrizes extracelulares. Em resposta aos sinais externos, esses sensores regulam o fluxo de íons (os cílios podem induzir o fluxo de Ca^{2+} em células epiteliais renais em cultura) e o comportamento celular, incluindo a polaridade e a proliferação celular. A hipótese de que os defeitos na mecanossensibilidade, no fluxo de $Ca2+$, e na transdução de sinais estariam por trás da formação dos cistos é apoiada por várias observações.

Mutações na policistina 1, 2, ou fibrocistina ou nefrocistina

Mecanossensação alterada por cílios tubulares

Fluxo de cálcio alterado

Diferenciação e crescimento epiteliais tubulares alterados

Matriz extracelular anormal

Proliferação celular

Secreção de fluido

Dano vascular, glomerular

CISTO

Fibrose/ inflamação intersticial

FIGURA 20-43 Possíveis mecanismos de formação de cisto em doenças císticas do rim (veja o texto).

- Tanto a policistina-1 quanto a policistina-2 estão localizadas no cílio primário.
- Outros genes que estão mutados nas doenças císticas (p. ex., os genes nefrocistina, descritos mais adiante) codificam proteínas que também estão localizadas nos cílios e/ou corpos basais.
- A supressão do *gene PKD1* em um organismo modelo (o verme *Caenorhabditis elegans*) resulta em anormalidades ciliares e na formação de cistos.
- As células tubulares de camundongos com uma deleção do gene *PKD1* (que causa letalidade embriônica nas espécies) têm cílios com arquitetura normal, mas não o fluxo de Ca^{2+} induzido pela corrente de líquido que ocorre nas células tubulares normais.

Parece que a policistina-1 e a policistina-2 formam complexo proteico que regula Ca^{2+} intracelular em resposta ao fluxo de fluido, talvez porque o fluido que se desloca através dos túbulos renais provoque uma flexão ciliar que abre os canais de Ca^{2+}. A mutação de qualquer um dos genes de *PKD* leva à perda do complexo de policistina ou à formação de um complexo aberrante. A consequente interrupção da atividade normal de policistina resulta em alterações de Ca^{2+} intracelular, o que (como já foi dito) regula muitos eventos de sinalização a jusante, incluindo as vias que afetam direta ou indiretamente a proliferação celular, a apoptose e as funções secretoras. Acredita-se que o aumento do cálcio estimule a proliferação e a secreção a partir de células epiteliais que revestem os cistos, o que, em conjunto, resulta na formação de cistos. Além disso, os fluidos císticos mostraram conter mediadores, derivados das células epiteliais, que acentuam a secreção de fluido e induzem a inflamação. Por fim, os sinais induzidos por cálcio também alteram a interação de células epiteliais com matriz extracelular, e acredita-se que isso também contribua para a formação de cistos e de fibrose intersticial que são característicos da doença renal policística progressiva.

Morfologia

Na aparência macroscópica, os rins geralmente estão aumentados bilateralmente, podendo alcançar tamanhos enormes; foram relatados pesos de até 4 kg para cada rim. A superfície externa parece ser composta somente de uma massa de cistos, de 3 a 4 cm de diâmetro, sem nenhum parênquima entremeado (Fig. 20-44*A* e *B*). No entanto, o exame microscópico revela néfrons funcionais dispersos entre os cistos. Os cistos podem estar preenchidos com um fluido claro e seroso, ou com um fluido turvo, variando de vermelho a marrom, e ocasionalmente hemorrágico. Com o aumento desses cistos, eles podem atingir os cálices e a pelve, produzindo defeitos de compressão. Os cistos surgem a partir dos túbulos de todo o néfron e, portanto, têm variados epitélios de revestimento. Ocasionalmente, formações epiteliais papilares e pólipos se projetam para a luz. As cápsulas de Bowman estão ocasionalmente envolvidas na formação de cistos e os tufos glomerulares podem ser vistos no espaço cístico.

FIGURA 20-44 **A** e **B**, Doença renal policística autossômica dominante do adulto (DRPAD), vista da superfície externa e ao corte. O rim está marcadamente aumentado e contém numerosos cistos dilatados. **C,** DRP autossômica recessiva do jovem, mostrando cistos menores e canais dilatados em ângulo reto em relação à superfície cortical. **D**, Cistos no fígado na DRP do adulto.

Aspectos Clínicos

Muitos pacientes permanecem assintomáticos até que a insuficiência renal anuncie a presença da doença. Em outros, a hemorragia ou a dilatação progressiva dos cistos podem produzir dor. A excreção de coágulos sanguíneos causa cólica renal. Os rins aumentados, geralmente aparentes na palpação abdominal, podem induzir uma sensação de peso. A doença ocasionalmente começa insidiosamente com hematúria, seguida por outras características da doença renal crônica progressiva, como a proteinúria (raramente mais do que 2 g/dia), poliúria e hipertensão. Pacientes com mutações em *PKD*2 tendem iniciar a doença em idades mais avançadas, e a ter um desenvolvimento de insuficência renal mais tardio. Tanto os fatores ambientais quanto os genéticos influenciam a gravidade da doença. A progressão é acelerada em negros (particularmente nos pacientes com traço falcêmico), em homens e na presença de hipertensão.

Indivíduos com doença renal policística também tendem a ter anomalias congênitas extrarrenais. Cerca de 40% têm de um a vários cistos no fígado (doença policística do fígado), que são geralmente assintomáticos. Os cistos são derivados do epitélio biliar. Cistos ocorrem muito menos frequentemente no baço, pâncreas e pulmões. Aneurismas saculares intracranianos, presumivelmente decorrentes da expressão alterada de policistina no músculo liso vascular, surgem no círculo de Willis, e as hemorragias subaracnoides destes são responsáveis pela morte em cerca de 4% a 10% dos indivíduos. O *prolapso da válvula mitral* e outras anomalias vasculares cardíacas ocorrem em 20% a 25% dos pacientes, mas a maioria é assintomática. O diagnóstico clínico é feito por meio de técnicas de imagem radiológica.

Essa forma de doença renal crônica é notável, já que os pacientes podem sobreviver por muitos anos com azotemia progredindo lentamente para a uremia. Por fim, cerca de 40% dos pacientes adultos morrem de doença

coronariana ou doença cardíaca hipertensiva, 25%, de infecções, 15%, de hemorragia intracerebral decorrente de hipertensão ou de aneurismas saculares rotos, e o resto, de outras causas.

Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (Infantil)

A doença renal policística autossômica recessiva (infância) é geneticamente distinta da doença renal policística do adulto. Foram definidas subcategorias *perinatal, neonatal, infantil* e *juvenil*, dependendo no momento da apresentação da doença e da presença de lesões hepáticas associadas. As duas primeiras são as mais comuns; manifestações graves geralmente estão presentes ao nascimento e o infante pode sucumbir rapidamente à insuficiência renal.

Genética e Patogenia

Na maioria dos casos, a doença é causada por mutações do gene *PKHD1*, que está localizado na região do cromossomo 6p21-p23. O gene é altamente expresso no rim do feto e do adulto, e também no fígado e no pâncreas. O gene *PKHD1* codifica a *fibrocistina*, uma proteína integral de membrana com uma grande porção extracelular, um único componente transmembrana e uma cauda citoplasmática curta. A região extracelular contém múltiplas cópias de um domínio que forma uma dobra semelhante à Ig. Como as policistinas-1 e 2, a *fibrocistina* também tem sido localizada no cílio primário de células tubulares. A função da fibrocistina é desconhecida, mas considera-se que sua estrutura conformacional indique que ela pode ser um receptor da superfície da célula com um papel na diferenciação dos ductos coletores e dos ductos biliares.

A análise dos pacientes com doença policística autossômica recessiva revelou uma ampla faixa de diferentes mutações. A grande maioria dos casos é de heterozigotos compostos (i.e., herdaram um alelo mutado diferente de cada um dos pais). Isso complica o diagnóstico molecular desse distúrbio.

Morfologia

Os rins estão aumentados de tamanho e têm uma aparência externa lisa. Aos cortes, numerosos cistos pequenos no córtex e na medula dão ao rim uma aparência esponjosa. Canais alongados e dilatados estão presentes em ângulos retos com a superfície cortical, substituindo completamente a medula e o córtex (Fig. 20-44*C*). No exame microscópico, há uma dilatação cilíndrica ou, menos comumente, sacular de todos os túbulos coletores. Os cistos têm um revestimento uniforme de células cuboidais, refletindo sua origem dos ductos coletores. Em quase todos os casos, o fígado tem cistos associados à fibrose portal (Fig. 20-44*D*) e a proliferação dos ductos biliares portais.

Os pacientes que sobrevivem à infância (formas infantis ou juvenis) podem desenvolver um tipo peculiar de lesão hepática caracterizada por fibrose periportal leve e proliferação de dúctulos biliares bem diferenciados, uma condição agora chamada de *fibrose hepática congênita*. Em crianças mais velhas, a doença hepática é a preocupação clínica dominante. Esses pacientes podem desenvolver hipertensão portal com esplenomegalia. Curiosamente, a fibrose hepática congênita pode ocorrer, às vezes, na ausência dos rins policísticos, e foi relatada ocasionalmente na presença da doença renal policística do adulto.

Doenças Císticas da Medula Renal

Os três tipos principais de doença cística medular são o *rim em esponja medular*, uma mudança estrutural relativamente comum e geralmente inócua, e a *nefronoftise* e a *doença cística medular com início na vida adulta*, que estão quase sempre associadas a disfunção renal.

Rim em Esponja Medular

O termo *rim em esponja medular* deve ser restrito às lesões que consistem em múltiplas dilatações císticas dos ductos coletores na medular. A condição ocorre em adultos e geralmente é descoberta por radiografia. A função renal é geralmente normal. Na inspeção macroscópica, os ductos das papilas na medular renal encontram-se

dilatados e pequenos cistos podem estar presentes. Os cistos são revestidos por epitélio cuboidal ou ocasionalmente por epitélio de transição. A menos que haja uma pielonefrite sobreposta, cicatrizes corticais estão ausentes. A patogenia é desconhecida.

Nefronoftise e Doença Cística Medular com Início do Adulto

A característica comum é a presença de um número variável de cistos na medula, geralmente concentrados na junção corticomedular. A lesão inicial provavelmente envolve os túbulos distais com o rompimento da membrana basal tubular, seguido por uma atrofia tubular crônica e progressiva, envolvendo tanto a medula quanto o córtex, e fibrose intersticial. Embora os cistos medulares sejam importantes, o **dano tubulointersticial cortical é a causa da eventual insuficiência renal.**

Três variantes do complexo da doença nefronoftise são conhecidos: (1) esporádica, não familiar; (2) nefronoftise juvenil familiar (mais comum); e (3) displasia renal-retiniana (15%), na qual a doença renal é acompanhada por lesões oculares. As formas familiares são herdadas como traços autossômicos recessivos e geralmente se manifestam na infância ou na adolescência. Como um grupo, sabe-se agora que o complexo da nefronoftise é a causa genética mais comum de doença renal em estágio terminal em crianças e adultos jovens.

As crianças afetadas apresentam primeiramente poliúria e polidipsia, que refletem um defeito significativo na capacidade de concentração dos túbulos renais. A perda de sódio e a acidose tubular também são proeminentes. Algumas variantes sindrômicas de nefronoftise (p. ex., síndrome de Senior-Loken, síndrome de Joubert, síndrome de Bardet Biedl, síndrome de Jeune, síndrome de Meckel Gruber, síndrome de Mainzer-Saldino, síndrome de Sensenbrenner) podem ter associações extrarrenais, incluindo anormalidades motoras oculares, distrofia retiniana, fibrose hepática e anormalidades no cerebelo. O curso esperado é a progressão para doença renal em estágio terminal em 5 a 10 anos.

Genética e Patogenia

Dezesseis *loci* gênicos responsáveis, *NPHP1* a *NPHP11* (que codificam proteínas chamadas nefrocistinas), *JBTS2*, *JBTS3*, *JBTS9* e *JBTS11*, estão mutados nas formas juvenis da nefronoftise, e a lista se expande continuamente à medida que são identificados *loci* adicionais que contribuem para essa ciliopatia. Essas proteínas estão presentes nos cílios primários, nos corpos basais aderidos a esses cílios, ou na organela centrossomo, a partir da qual os corpos basais se originam.

O produto do gene NPHP2 foi identificado como *inversina*, que medeia a padronização esquerda-direita durante a embriogênese. A doença cística medular do adulto tem um padrão de transmissão autossômico dominante. Houve uma época em que ela era considerada parte do espectro da nefronofitíase, mas com base na sua genética distintiva, ela agora é considerada uma entidade separada. Foram identificadas mutações em dois genes (*MCKD1* e *MCKD2*) como sendo as causadoras da doença cística medular, que é caracterizada pela progressão para doença renal em fase terminal na vida adulta.

Morfologia

Na nefronoftise, os rins são pequenos, têm a superfície contraída, granular, e mostram cistos na medula, mais proeminentemente na junção corticomedular (Fig. 20-45). Pequenos cistos também são vistos no córtex. Os cistos são revestidos por um epitélio aplanado ou cuboidal, e são geralmente envoltos tanto por células inflamatórias, quanto por tecido fibroso. No córtex, há atrofia generalizada e espessamento das membranas basais dos túbulos proximal e distal, assim como fibrose intersticial. Comumente, a estrutura glomerular é preservada.

FIGURA 20-45 Doença cística medular. Corte de rim mostrando cistos na junção corticomedular e na medula.

Existem poucas indicações específicas para o diagnóstico, porque os cistos medulares podem ser muito pequenos para serem visualizados radiograficamente. A doença deve ser fortemente considerada em crianças e adolescentes com insuficiência renal crônica sem outra explicação, um histórico familiar positivo, e uma nefrite tubulointersticial crônica na biópsia.

Displasia Renal Multicística

A displasia é uma doença esporádica que pode ser uni ou bilateral e é quase sempre cística. O rim é geralmente aumentado, extremamente irregular e multicístico (Fig. 20-46*A*). Os cistos variam em tamanho desde milímetros até centímetros de diâmetro. No exame histológico, são delimitados por um epitélio aplanado. Embora néfrons normais estejam presentes, muitos têm ductos coletores imaturos. O aspecto histológico característico é a presença de ilhas de mesênquima indiferenciado, frequentemente com cartilagem, e ductos coletores imaturos (Fig. 20-46*B*). A maioria dos casos está associada com a obstrução ureteropélvica, a agenesia ou atresia ureteral e outras anomalias do trato urinário inferior.

FIGURA 20-46 Displasia renal multicística. **A,** Aspecto macroscópico. **B,** Corte histológico mostrando a arquitetura desorganizada, túbulos dilatados com massas de estroma primitivo e uma ilha de cartilagem (coloração por H&E). (**A**, Cortesia do Dr. D. Schofield, Children's Hospital, Los Angeles, CA; **B**, cortesia da Dra. Laura Finn, Children's Hospital, Seattle, WA.)

Quando unilateral, a displasia pode mimetizar uma neoplasia e levar à exploração cirúrgica e à nefrectomia. A função do rim oposto é normal e esses pacientes têm um excelente prognóstico após a remoção cirúrgica do rim afetado. A displasia renal multicística bilateral pode vir a resultar insuficiência renal.

Doença Cística Adquirida (Associada à Diálise)

Os rins de pacientes com doença renal em estágio terminal que sofreram diálises prolongadas, às vezes mostram numerosos cistos renais corticais e medulares. Os cistos medem de 0,1 a 4 cm em diâmetro, contêm fluido claro, são revestidos por um epitélio tubular aplanado ou hiperplásico, e frequentemente contêm cristais de oxalato de cálcio. Provavelmente os cistos se formam como resultado da obstrução dos túbulos pela fibrose intersticial ou pelos cristais de oxalato. A maioria é assintomática, mas algumas vezes, os cistos sangram, causando hematúria. Há um risco aumentado para o desenvolvimento de carcinoma de células renais de 12 a 18 vezes. Os carcinomas

ocorrem em 7% dos pacientes dialisados, observados durante 10 anos.

Cistos Simples

Cistos simples podem ser únicos ou múltiplos e geralmente envolvem o córtex. Medem comumente de 1 a 5 cm, mas podem alcançar 10 cm ou mais em tamanho. São translúcidos, revestidos por uma membrana lisa, brihante e cinza, e estão preenchidos com um fluido claro. No exame microscópico, essas membranas são compostas por uma única camada de epitélio cuboidal ou achatado, que, em muitos casos, pode ser completamente atrófico.

Os cistos simples são achados de autópsias comuns, sem significado clínico. Ocasionalmente, uma hemorragia nos cistos pode causar distensão e dores súbitas, e a calcificação da hemorragia pode dar origem a sombras radiográficas bizarras. A principal importância dos cistos está na sua diferenciação com os tumores renais. Estudos radiológicos mostram que, contrariamente aos tumores renais, os cistos renais têm contornos lisos, quase sempre avasculares, e dão mais sinais fluidos do que sólidos na ultrassonografia.

Conceitos-chave

Doenças Císticas

- A doença renal policística autossômica dominante representa um pequeno subconjunto ainda significativo de doença renal terminal.
- As ciliopatias ou anomalias do complexo cílio-centrossomo estão na base das principais doenças renais císticas, incluindo doença renal policística (tanto a forma autossômica dominante quanto a autossômica recessiva), doença renal cística medular, e nefronoftise.
- A disfunção primária do cílio de células epiteliais tubulares resulta em alterações no fluxo de íons e em alterações na proliferação e na função celular, culminando na formação de cisto renal.

Obstrução do Trato Urinário (Uropatia Obstrutiva)

Lesões obstrutivas do trato urinário aumentam a suscetibilidade à infecção e à formação de cálculos e a obstrução não aliviada quase sempre leva a uma atrofia renal permanente, chamada de *hidronefrose ou uropatia obstrutiva*. Felizmente, muitas causas de obstrução são cirurgicamente corrigíveis ou medicamente tratáveis.

A obstrução pode ser súbita ou insidiosa, parcial ou completa, uni ou bilateral; pode ocorrer em qualquer nível do trato urinário a partir da uretra até a pelve renal. Ela pode ser causada por lesões *intrínsecas* do trato urinário ou por lesões *extrínsecas* que comprimem o ureter. As causas comuns são as seguintes (Fig. 20-47):

PELVE
Cálculos
Tumores
Estenose ureteropélvica
URETER INTRÍNSECO
Cálculos
Tumores
Coágulos
Destacamento de papilas necróticas
Inflamação
URETER EXTRÍNSECO
Gravidez
Tumores (i.e., colo do útero)
Fibrose retroperitoneal
Refluxo vesicoureteral
BEXIGA
Cálculos
Tumores
Funcionais (i.e., neurogênica)
PRÓSTATA
Hiperplasia
Carcinoma
Prostatite
URETRA
Estenose de válvula posterior
Tumores (raros)

FIGURA 20-47 Lesões obstrutivas do trato urinário.

- *Anomalias congênitas*: válvulas uretrais posteriores e estenoses uretrais, estenoses do meato, obstrução da entrada da bexiga; estenose ou obstrução da junção ureteropélvica; refluxo vesicoureteral grave.
- *Cálculos urinários.*
- *Hipertrofia prostática benigna.*
- *Tumores*: carcinoma da próstata, tumores da bexiga, doença maligna contígua (linfoma retroperitoneal), carcinoma da cérvice ou do útero.
- *Inflamação*: prostatite, ureterite, uretrite, fibrose retroperitoneal.
- *Fragmentação de papilas renais necrosadas ou coágulos sanguíneos.*
- *Gravidez.*
- *Prolapso uterino e cistocele.*

• *Distúrbios funcionais*: neurogênicos (danos na medula espinal ou nefropatia diabética) e outras anormalidades funcionais do ureter ou da bexiga (frequentemente chamada de *obstrução disfuncional*).

***Hidronefrose* é o termo usado para descrever a dilatação da pelve renal e cálices associada a uma atrofia progressiva do rim devido à obstrução do fluxo de saída da urina.** Mesmo com a obstrução completa, a filtração glomerular persiste por algum tempo, porque o filtrado subsequentemente se difunde de volta para o interstício renal e para os espaços perirrenais, de onde ele, por fim, retorna aos sistemas linfático e venoso. Devido a essa filtração contínua, os cálices e a pelve afetados se tornam dilatados, frequentemente de modo significativo. A alta pressão na pelve é transmitida de volta através dos ductos coletores para o córtex, causando atrofia renal, mas ela também comprime a vasculatura renal da medula, causando uma diminuição no fluxo sanguíneo medular. Os defeitos vasculares medulares são inicialmente reversíveis, mas levam a distúrbios funcionais medulares. Consequentemente, as alterações funcionais iniciais causadas pela obstrução são amplamente tubulares, manifestadas primariamente por distúrbios da capacidade de concentração. Somente depois a TFG começa a declinar. A obstrução também dispara uma reação inflamatória intersticial, levando eventualmente a fibrose intersticial, por meio de mecanismos similares àqueles discutidos anteriormente (Fig. 20-9).

Morfologia

Quando a obstrução é súbita e completa, ela leva à leve dilatação da pelve e dos cálices e, às vezes, à atrofia do parênquima renal. Quando a obstrução é subtotal ou intermitente, segue-se uma dilatação progressiva, dando origem à hidronefrose (Fig. 20-48). Dependendo do nível de bloqueio urinário, a dilatação pode afetar a bexiga primeiro, ou o ureter, e então o rim.

FIGURA 20-48 Hidronefrose do rim, com acentuada dilatação da pelve e cálices e adelgaçamento do parênquima renal.

O rim pode estar leve ou intensamente aumentado, dependendo do grau e da duração da obstrução. As

características iniciais são aquelas da dilatação simples da pelve e dos cálices, mas, ainda, frequentemente há uma inflamação intersticial significativa, mesmo na ausência de infecção. Nos casos crônicos, o quadro é de uma atrofia tubular cortical com uma fibrose intersticial difusa marcante. Ocorre achatamento progressivo dos ápices das pirâmides, que se tornam, eventualmente, côncavos. Nos casos muito avançados, o rim pode se transformar em uma estrutura cística de parede fina, tendo um diâmetro de até 15 a 20 cm (Fig. 20-48), com uma atrofia parenquimatosa surpreendente, obliteração total das pirâmides, e redução do córtex.

Aspectos Clínicos

A *obstrução aguda* pode provocar dor atribuída à distensão do sistema coletor ou da cápsula renal. A maior parte dos sintomas iniciais é produzida pela causa subjacente da hidronefrose. Dessa forma, os cálculos alojados nos ureteres podem dar origem a cólicas renais, e o aumento prostático pode dar origem a sintomas da bexiga.

A *hidronefrose unilateral parcial ou completa* pode permanecer silenciosa por longos períodos, já que o rim não afetado pode manter uma função renal adequada. Algumas vezes, sua existência só se torna aparente durante estudos de imagem. Em seus estágios iniciais, talvez nas primeiras semanas, o alívio da obstrução leva à reversão à função normal. A *ultrassonografia* é uma técnica não invasiva útil no diagnóstico da uropatia obstrutiva.

Na *obstrução parcial bilateral*, a primeira manifestação é a incapacidade de concentrar a urina, refletida por poliúria e nictúria. Alguns pacientes adquiriram uma acidose tubular distal, uma perda renal de sal, cálculos renais secundários, e um quadro típico de nefrite tubulointersticial crônica com cicatrização e atrofia das papilas e da medula. A hipertensão arterial é comum.

A *obstrução bilateral completa* de começo rápido resulta em oligúria ou anúria e é incompatível com a sobrevivência a menos que a obstrução seja aliviada. Curiosamente, após o alívio da obstrução completa do trato urinário, ocorre uma diurese pós-obstrutiva. Esta pode ser frequentemente volumosa, com o rim excretando grande quantidade de urina, rica em cloreto de sódio.

Urolitíase (Cálculos Renais)

A urolitíase afeta de 5% a 10% dos norte-americanos em algum momento durante as suas vidas e as pedras podem se formar em qualquer parte do trato urinário, mas a maioria surge no rim. Os homens são afetados com mais frequência do que as mulheres e o pico de idade para o início é entre 20 e 30 anos. A predisposição genética e familiar para a formação de cálculos é conhecida há muito tempo. Muitos erros inatos do metabolismo, como a cistinúria e a hiperoxalúria primária, fornecem exemplos de doenças hereditárias caracterizadas pela produção e excreção excessivas de substâncias formadoras de cálculos.

Etiologia e Patogenia

Existem quatro tipos principais de cálculos (Tabela 20-12): (1) *cálculos de cálcio* (cerca de 70%), compostos principalmente de oxalato de cálcio ou oxalato de cálcio associado com fosfato de cálcio; (2) outros 15% são conhecidos como *cálculos de fosfato triplo* ou *cálculos de estruvita*, compostos de fosfato de amônio magnesiano; (3) 5% a 10% são *cálculos de ácido úrico*; e (4) 1% a 2% são feitos de cistina. Uma matriz de mucoproteína orgânica, constituindo-se de 1% a 5% do peso total, está presente em todos os cálculos. **Embora possa haver muitas causas para o início e a propagação dos cálculos, o determinante mais importante é uma concentração urinária aumentada dos constituintes dos cálculos, de modo que exceda sua solubilidade (supersaturação)**. Um volume urinário baixo em alguns pacientes metabolicamente normais também pode favorecer a supersaturação.

Tabela 20-12

Prevalência de Vários Tipos de Cálculos Renais

Tipo de Cálculo	Porcentagem de Todos os Cálculos
Oxalato de Cálcio e Fosfato	**70**
Hipercalciúria idiopática (50%)	
Hipercalciúria e hipercalcemia (10%)	
Hiperoxalúria (5%)	
Entérico (4,5%)	
Primário (0,5%)	
Hiperuricosúria (20%)	
Hipocitratúria	
Não é conhecida nenhuma anormalidade metabólica (15% a 20%)	
Fosfato de Amônio Magnesiano (Estruvita)	**5-10**
Ácido Úrico	**5-10**
Associado a hiperuricemia	
Associado a hiperuricosúria	
Idiopático (50% de cálculos úricos)	
Cistina	**1-2**
Outros ou Desconhecido	**+/-5**

- Os *cálculos de oxalato de cálcio* (Tabela 20-12) estão associados em cerca de 5% dos pacientes com hipercalcemia e hipercalciúria, como ocorre com o hiperparatireoidismo, a doença óssea difusa, a sarcoidose e outros estados hipercalcêmicos. Cerca de 55% dos pacientes têm hipercalciúria sem hipercalcemia. Esta é causada por diversos fatores, incluindo hiperabsorção de cálcio a partir do intestino (hipercalciúria absortiva), uma disfunção intrínseca na reabsorção tubular renal do cálcio (hipercalciúria renal), ou a hipercalciúria do jejum idiopática com função paratireoidiana normal. Até 20% dos cálculos de oxalato de cálcio estão associadas a uma secreção aumentada de ácido úrico (*nefrolitíase de cálcio hiperuricosúrica*), com ou sem hipercalciúria. O mecanismo da formação do cálculo nesta condição envolve a "nucleação" do oxalato de cálcio por cristais de ácido úrico nos ductos coletores. Cinco por cento estão associados à *hiperoxalúria*, seja hereditária (oxalúria primária) ou, mais comumente, adquirida pela absorção intestinal excessiva em pacientes com doença entérica. A *hipocitratúria*, associada à acidose e à diarreia crônica de causa desconhecida, pode produzir cálculos de cálcio. Em uma proporção variável de indivíduos com cálculos de cálcio, nenhuma causa pode ser encontrada (doença do cálculo de cálcio idiopática).
- Os *cálculos de fosfato de amônio magnesiano* são formados em grande parte após infecções por bactéria urease-positivas (p. ex., *Proteus* e alguns estafilococos) que convertem a ureia em amônia. A urina alcalina resultante causa a precipitação de sais de fosfato de amônio magnesiano. Estes formam alguns dos maiores cálculos, já que a quantidade de ureia excretada normalmente é muito grande. De fato, os conhecidos cálculos coraliformes ocupando grandes porções da pelve renal são frequentemente uma consequência de uma infecção.
- Os *cálculos de ácido úrico* são comuns em indivíduos com hiperuricemia, como a gota, e doenças que envolvem uma renovação celular rápida, como as leucemias. No entanto, **mais da metade de todos os pacientes com cálculos de ácido úrico não apresentam nem hiperuricemia, nem excreção urinária aumentada de ácido úrico**. Nesse grupo, acha-se que uma tendência de excretar urina com pH abaixo de 5,5 pode predispor à formação de cálculos de ácido úrico, pois o ácido úrico é insolúvel na urina ácida. Contrariamente aos cálculos de cálcio radiopacos, os cálculos de ácido úrico são radiotransparentes.
- Os *cálculos de cistina* são causados por defeitos genéticos na reabsorção renal de aminoácidos, incluindo a cistina, levando à cistinúria. Os cálculos se formam em um pH urinário baixo.

Podemos, portanto, observar que **a concentração aumentada de constituintes dos cálculos, as alterações no pH urinário, o volume diminuído de urina e a presença de bactérias influenciam na formação de cálculos**. No entanto, muitos cálculos ocorrem na ausência desses fatores; por outro lado, indivíduos com hipercalciúria, hiperoxalúria e hiperuricosúria frequentemente não formam cálculos. Tem sido postulado que a formação dos cálculos é acentuada pela deficiência de inibidores da formação de cristais na urina. A lista desses inibidores é longa, incluindo pirofosfato, difosfonato, citrato, glicosaminoglicanos, osteopontina e uma glicoproteína chamada nefrocalcina.

Morfologia

Os cálculos são unilaterais em cerca de 80% dos pacientes. Os locais favoráveis para sua formação são dentro dos cálices renais e das pelves (Fig. 20-49) e na bexiga. Se formados na pelve renal, eles tendem a permanecer pequenos, tendo um diâmetro médio de 2 a 3 mm. Estes podem ter contornos lisos ou podem tomar a forma de uma massa de espículas pontiagudas e irregulares. Frequentemente, muitos cálculos são encontrados em um rim. Ocasionalmente, o acréscimo progressivo de sais leva ao desenvolvimento de estruturas ramificadas conhecidas como cálculos coraliformes, que criam um molde do sistema pélvico e calicial.

FIGURA 20-49 Nefrolitíase. Um grande cálculo localizado na pelve renal. (Cortesia do Dr. E. Mosher, Brigham and Women's Hospital, em Boston, MA.)

Aspectos Clínicos

A urolitíase pode ser assintomática, produzir dor abdominal e cólica renal severas, ou pode causar dano renal significativo. Cálculos grandes geralmente se manifestam com hematúria. Os cálculos também predispõem a infecção secundária, tanto por sua natureza obstrutiva quanto pelo trauma que produzem.

Neoplasias do Rim

Tanto tumores benignos quanto malignos ocorrem nos rins. As neoplasias malignas são de grande importância clínica. O carcinoma de células renais é, de longe, o mais comum dentre os tumores malignos, seguido pelo tumor de Wilms, que é encontrado em crianças e descrito no Capítulo 10, e finalmente os tumores uroteliais dos cálices e da pelve.

Neoplasias Benignas

Adenoma Papilar Renal

Adenomas pequenos e bem delimitados que surgem do epitélio tubular renal são comumente (7% a 22%) encontrados em necropsia. São mais frequentemente papilares e são, portanto, chamados de *adenomas papilares.*

Morfologia

Estes são tumores pequenos, geralmente menores do que 0,5 cm de diâmetro. Estão presentes invariavelmente no córtex e aparecem macroscopicamente como nódulos nítidos, pálidos, cinza-amarelados e bem circunscritos. No exame microscópico, são compostos de estruturas papilomatosas, ramificadas, complexas, com numerosas ramificações. As células também podem crescer como túbulos, glândulas, cordões, ou formando lençóis. As células são desde cuboidais a poligonais em sua forma e possuem núcleos centrais pequenos, regulares, citoplasma reduzido e nenhuma atipia.

Por critério histológico, esses tumores não diferem dos carcinomas de células renais papilares de baixo grau e, de fato, compartilham algumas características imuno-histoquímicas e citogenéticas (trissomia do 7 e do 17) com cânceres papilares, que serão discutidos posteriormente. O tamanho do tumor é usado como uma característica prognóstica, com linha de corte aos 3 cm, separando os maiores, que metastatizam, daqueles que raramente o fazem. No entanto, por causa dos relatos ocasionais de pequenos tumores que dão metástases, a visão atual é considerar todos os adenomas, independentemente do tamanho, como potencialmente malignos.

Angiomiolipoma

Esta é uma neoplasia benigna que consiste em vasos, músculo liso e gordura originários de células epitelioides perivasculares. Os **angiomiolipomas estão presentes em 25% a 50% dos pacientes com esclerose tuberosa**, uma doença causada por mutações de perda de função nos genes supressores tumorais TSC1 e TSC2. A esclerose tuberosa é caracterizada por lesões do córtex cerebral que produzem epilepsia e retardo mental, uma variedade de anormalidades cutâneas, e tumores benignos incomuns em outros locais, como no coração (Caps. 12 e 28). A importância clínica dos angiomiolipomas é amplamente decorrente de sua suscetibilidade à hemorragia espontânea.

Oncocitoma

Este é um tumor epitelial composto de células eosinófilas grandes, que possuem núcleos pequenos, redondos e aparentemente benignos, com um grande nucléolo. Acredita-se que ele surja a partir de células intercaladas dos ductos coletores e represente cerca de 5% a 15% das neoplasias renais. Ultraestruturalmente, as células eosinófilas têm numerosas mitocôndrias. Macroscopicamente, os tumores são castanhos ou de cor marrom-mogno, relativamente homogêneos, geralmente bem encapsulados, com uma cicatriz central em um terço dos casos. No entanto, eles podem atingir um grande tamanho (mais de 12 cm de diâmetro). Existem alguns casos familiares nos quais esses tumores são mais multicêntricos do que solitários.

Neoplasias Malignas

Carcinoma de Células Renais

Os carcinomas celulares renais representam cerca de 3% de todos os recém-diagnosticados cânceres nos Estados Unidos e são responsáveis por 85% dos cânceres renais em adultos. Há aproximadamente 65.000 novos casos por ano e 13.000 mortes pela doença. Os tumores ocorrem mais frequentemente em indivíduos mais velhos, geralmente nas 6ª e 7ª décadas de vida, e demonstram uma preponderânciamasculina de 2:1.

Epidemiologia

O tabaco é o fator de risco mais importante. Os tabagistas têm o dobro de incidência de carcinoma de células renais, e os fumantes de cachimbo e charuto também são mais suscetíveis. Um estudo internacional identificou

fatores de risco adicionais, incluindo obesidade (particularmente em mulheres); hipertensão; terapia estrogênica sem oposição; e exposição a asbestos, produtos derivados de petróleo, e metais pesados. Há também um risco aumentado em doentes com doença renal em fase terminal, doença renal crônica, doença cística adquirida (ver anteriormente) e esclerose tuberosa.

A maioria dos cânceres é esporádica, mas podem ocorrer formas incomuns de cânceres familiares autossômicos dominantes, geralmente em indivíduos mais jovens. Embora sejam responsáveis por somente 4% dos cânceres renais, as variantes familiares foram esclarecedoras para a compreensão da carcinogênese renal.

- *Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)*: De metade a dois terços dos indivíduos com VHL (aproximadamente todos, se viverem o suficiente) (Cap. 28) desenvolvem cistos renais e carcinomas de células renais bilaterais e frequentemente múltiplos. *Estudos atuais implicam o gene VHL no desenvolvimento dos tumores de células claras familiares ou esporádicos.*
- *Leiomiomatose hereditária e síndrome de câncer de células renais*: Esta doença autossômica dominante é causada por mutações do gene *FH*, que expressa a fumarato hidratase, e é caracterizada por leiomiomas uterinos e cutâneos e um tipo agressivo de carcinoma papilar com propensão para a propagação metastática.
- *Carcinoma papilar hereditário*. Esta forma autossômica dominante é manifestada por múltiplos tumores bilaterais com histologia papilar. Esses tumores mostram uma variedade de anomalias citogenéticas e, como será descrito, mutações no proto-oncogene *MET*.
- *Síndrome de Birt-Hogg-Dubé*: O padrão de herança autossômica dominante dessa doença é devido a mutações envolvendo o gene *BHD*, que expressa a foliculina. A síndrome apresenta uma constelação de tumores cutâneos (fibrofoliculomas, tricodiscomas, e acrocórdones), pulmonares (cistos ou bolhas) e renais, com uma vasta gama de subtipos histológicos.

Classificação de carcinoma de células renais: histologia, citogenética e genética

A classificação de carcinoma de células renais é baseada em correlação citogenética, genética e estudos histológicos de tumores familiares e esporádicos. Os tipos mais comuns são as seguintes (Fig. 20-50):

PAPILAR ESPORÁDICO
Trissomia do 7, 17
Perda de Y
MET mutado e ativado
PAPILAR HEREDITÁRIO
Trissomia do 7
MET mutado e ativado
CÉLULA CLARA ESPORÁDICO
Deleções no cromossomo 3
Perda de VHL
VHL mutado e inativado
Hipermetilação de VHL
CÉLULA CLARA HEREDITÁRIO

FIGURA 20-50 Citogenética (em azul) e genética (em vermelho) de carcinoma de células renais tipo de células claras em comparação com o tipo papilar. (Cortesia do Dr. Keith Ligon, Brigham and Women's Hospital, em Boston, MA.)

- *Carcinoma de células claras*. Este é o tipo mais comum, sendo responsável por 70% a 80% dos cânceres de célula renal. Os tumores são compostos de células com citoplasma claro e granular e são *não papilares*. Podem ser familiares, mas na maioria dos casos (95%) são esporádicos. Em 98% desses tumores, seja familiar, esporádico,

ou associado com a síndrome de VHL, há uma perda de sequências no braço curto do cromossomo 3. A região deletada abriga o gene *VHL* (3p25.3). Um segundo alelo não deletado do gene *VHL* mostra mutações somáticas ou inativação induzida por hipermetilação em até 80% dos cânceres de células claras, o que indica que o gene *VHL* age como um gene supressor tumoral em ambos os cânceres, os esporádicos e os familiares (Cap. 7). O gene *VHL* codifica uma proteína que é parte de um complexo de ubiquitina ligase envolvido em marcar outras proteínas para a degradação. Importante entre os alvos da proteína VHL é a transcrição do fator induzível por hipoxia 1 (HIF-1). Quando *VHL* está inativo, os níveis de HIF-1 permanecem elevados, mesmo sob condições de normoxia, causando expressão inapropriada de um número de genes que são ligados pelo HIF. Estes incluem genes que promovem a angiogênese, tais como o VEGF, e os genes que estimulam o crescimento celular, tais como fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Além disso, o HIF colabora de modo complexo com o fator oncogênico MYC para “reprogramar” o metabolismo celular de uma maneira que favoreça o crescimento. O sequenciamento profundo de genomas de carcinoma renal revelou mutações frequentes em um certo número de genes que regulam as modificações de histonas, indicando que a desregulação do epigenoma também tem um papel importante no carcinoma de células claras.

- O *carcinoma papilar* é responsável por 10% a 15% dos cânceres renais. Ele é caracterizado por um padrão de crescimento papilar e também ocorre tanto nas formas familiares quanto esporádicas. Esses tumores não estão associados às deleções em 3p. As anomalias citogenéticas mais comuns são as trissomias do 7 e 17 e perda do Y nos pacientes do sexo masculino na forma esporádica e a trissomia do 7 na forma familiar. O gene no cromossomo 7 para a forma familiar foi mapeado no *MET*, um proto-oncogene que codifica o receptor de tirosina-cinase para *fator de crescimento de hepatócitos*. O *MET* também está mutado em uma pequena proporção de carcinomas papilares esporádicos. Descrito no Capítulo 3, o fator de crescimento de hepatócitos (também chamado de *fator de dispersão*) medeia o crescimento, a mobilidade celular, a invasão e a diferenciação morfogenética. Diferentemente dos carcinomas de células claras, os carcinomas papilares são frequentemente multifocais na origem.
- O *carcinoma renal cromófobo* representa 5% dos cânceres celulares renais e é composto de células com membranas celulares proeminentes e citoplasma eosinófilo pálido, geralmente com um halo ao redor do núcleo. No exame citogenético esses tumores apresentam múltiplas perdas cromossômicas e uma hipodiploidia extrema. Acredita-se que, assim como o oncocitoma benigno, eles cresçam a partir de células intercaladas dos ductos coletores e tenham um excelente prognóstico comparado àqueles das células claras e dos cânceres papilares. A distinção histológica do oncocitoma pode ser difícil.
- O *carcinoma de células renais associados à translocação Xp11* é um subtipo geneticamente distinto de carcinoma de células renais. Muitas vezes ocorre em pacientes jovens e é definido por translocações do gene *TFE3* localizado no Xp11.2 com um número de genes parceiros, que resultam na sobre-expressão do fator de transcrição TFE3. As células neoplásicas consistem em citoplasma de citoplasma claro, com uma arquitetura papilar.
- Os *carcinomas dos ductos coletores (ductos de Bellini)* representam aproximadamente 1% ou menos das neoplasias epiteliais renais. Surgem das células dos ductos coletores na medula. Diversas perdas e deleções cromossômicas foram descritas, mas não foi identificado um padrão distinto. Histologicamente esses tumores são caracterizados por células malignas formando glândulas emaranhadas em meio a um estroma fibrótico proeminente, tipicamente em uma localização medular. O *carcinoma medular* é uma neoplasia morfologicamente semelhante, que é vista em pacientes com traço falciforme.

Morfologia

Os carcinomas celulares renais podem surgir em qualquer porção do rim, mas afetam mais frequentemente os polos. Os **carcinomas de células claras** surgem mais provavelmente do epitélio tubular proximal e geralmente ocorrem como lesões unilaterais solitárias. São massas esféricas branco-cinza-amareladas, brilhantes, de tamanho variável, que distorcem o contorno renal. A cor amarelada é uma consequência do acúmulo proeminente de lipídios nas células tumorais. Existem, comumente, grandes áreas de necrose branco-acinzentada e focos de descoloração hemorrágica. As margens são, geralmente, bem definidas e confinadas pela cápsula renal (Fig. 20-51). No carcinoma de células claras, o padrão de crescimento varia de sólido a trabecular

(tipo cordão) ou tubular (semelhante a túbulos). As células tumorais têm uma forma poligonal ou arredondada e um abundante citoplasma claro ou granular, que contém glicogênio e lipídios (Fig. 20-52*A*). Os tumores têm uma vasculatura ramificada delicada e podem apresentar áreas císticas ou sólidas. A maioria dos tumores é bem diferenciada, mas alguns apresentam uma atipia nuclear com núcleos bizarros e células gigantes.

FIGURA 20-51 Carcinoma de células renais. Típico corte de neoplasia esférica, amarelada, em um polo do rim. Note o tumor na veia renal trombosada dilatada.

FIGURA 20-52 Carcinoma de células renais. **A**, Tipo células claras. **B**, Tipo papilífero. Observe as papilas e macrófagos espumosos no eixo conjuntivo. **C**, Tipo cromófobo. (Cortesia do Dr. A. Renshaw, Baptist Hospital, Miami, Fla.)

À medida que os tumores crescem, eles podem se projetar para os cálices e para a pelve e eventualmente crescer através das paredes do sistema coletor para se estender para o ureter. **Uma das características marcantes do carcinoma de células renais é a sua tendência para invadir a veia renal** (Fig. 20-51), onde ele pode crescer como uma coluna sólida de células que se estende para a veia cava inferior e, às vezes, até as câmaras direitas do coração.

Os **carcinomas papilares**, considerados como tendo origem nos túbulos contorcidos distais, podem ser multifocais e bilaterais. São tipicamente hemorrágicos e císticos, especialmente quando são grandes. O tumor é composto por células cuboidais ou colunares baixas arranjadas em formações papilares. Células espumosas intersticiais são comuns nos eixos conjuntivos das papilas (Fig. 20-52*B*). Corpos de psamomas podem estar

presentes. O estroma geralmente é escasso, mas altamente vascularizado. O **carcinoma renal cromófobo** é composto de células eosinófilas pálidas, frequentemente com um halo perinuclear, arranjadas em lâminas sólidas com uma concentração das maiores células ao redor dos vasos sanguíneos (Fig. 20-52C). O **carcinoma dos ductos coletores** é uma variante rara que apresenta canais irregulares revestidos por um epitélio atípico com padrão de tachas (*hobnail pattern*). Alterações sarcomatoides surgem infrequentemente em todos os tipos de carcinoma de células renais e são uma característica decididamente ameaçadora.

Aspectos Clínicos

As três características clínicas clássicas do carcinoma de células renais são a *dor costovertebral*, uma *massa palpável* e a *hematúria*, mas são vistas em somente 10% dos casos. A pista mais confiável é a hematúria, mas ela é geralmente intermitente e pode ser microscópica; assim, o tumor pode permanecer silencioso até atingir um tamanho grande, frequentemente superior a 10 cm. Nesse momento, ele é normalmente associado com sintomas constitucionais generalizados, tais como febre, mal-estar, fraqueza e perda de peso. Este padrão de crescimento assintomático ocorre em muitos pacientes, logo o tumor pode ter alcançado um diâmetro com mais de 10 cm quando for descoberto. Atualmente, um número crescente de tumores está sendo descoberto no estado assintomático por estudos incidentais (p. ex., por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética) geralmente realizados por outras indicações.

O carcinoma de células renais é considerado como um dos grandes mimetizadores na medicina, porque tende a produzir uma diversidade de sintomas sistêmicos não relacionados ao rim. Além da febre e dos sintomas constitucionais mencionados, o carcinoma de células renais pode produzir várias síndromes atribuídas à produção hormonal anormal, incluindo *policitemia, hipercalcemia, hipertensão, disfunção hepática, feminização* ou *masculinização, síndrome de Cushing, eosinofilia, reações leucemoides* e *amiloidose*.

Uma característica particularmente perturbadora desse tumor é sua tendência de metastatizar amplamente antes de dar origem a qualquer sinal ou sintoma local. Em 25% dos novos pacientes com carcinoma de células renais, há uma evidência radiológica de metástase no momento da apresentação. As localizações mais comuns são os pulmões (mais de 50%) e os ossos (33%), seguidos em frequência pelos linfonodos regionais, fígado, adrenal e cérebro.

A taxa média de sobrevida em 5 anos de pessoas com carcinoma de células renais é de cerca de 70%, e até 95% na ausência de metástases a distância. Com invasão da veia renal ou extensão para a gordura perinéfrica, a estimativa é reduzida para aproximadamente 60%. A nefrectomia radical tem sido o tratamento de escolha, mas a nefrectomia parcial, com o intuito de preservar a função renal, é recomendada para tumores T1a (<4 cm), assim como para tumores maiores, quando tecnicamente viável. Os fármacos que inibem o VEGF e várias tirosina-cinases são utilizados como um adjuvante para a terapia em pacientes com a doença metastática.

Carcinoma Urotelial da Pelve Renal

Aproximadamente 5% a 10% dos tumores renais primários se originam do urotélio da pelve renal (Fig. 20-53). Esses tumores compreendem desde papilomas aparentemente benignos até carcinomas uroteliais (de células transicionais) invasores.

FIGURA 20-53 Carcinoma urotelial da pelve renal. A pelve foi aberta para expor a neoplasia irregular nodular, imediatamente proximal ao ureter.

Os tumores da pelve renal geralmente se tornam clinicamente aparentes dentro de um período relativamente curto, porque se localizam na pelve e, por fragmentação, produzem uma hematúria visível. São, quase invariavelmente, pequenos quando descobertos. Esses tumores podem bloquear o fluxo de saída urinário e levar a uma hidronefrose palpável e dor no flanco. No exame histológico, os tumores pélvicos são a contrapartida exata daqueles encontrados na bexiga urinária; maiores detalhes estão no Capítulo 21.

Os tumores uroteliais podem ocasionalmente ser múltiplos, envolvendo a pelve, os ureteres e a bexiga. Em 50% dos tumores pélvicos renais há um tumor urotelial da bexiga preexistente ou concomitante. No exame histológico, há também focos de atipia ou carcinoma *in situ* no urotélio macroscopicamente normal, distante do tumor pélvico. Há uma incidência aumentada de carcinomas uroteliais da pelve renal e da bexiga em indivíduos com síndrome de Lynch ou com nefropatia por analgésicos.

A infiltração da parede da pelve e dos cálices é comum. Por essa razão, a despeito de sua aparência aparentemente pequena e ilusoriamente benigna, o prognóstico para esses tumores não é boa. As taxas médias de sobrevida em 5 anos variam de 50% a 100% para as lesões não invasoras de baixo grau e de 10% com tumores infiltrantes de alto grau.

Conceitos-chave

Neoplasias Renais

- O carcinoma de células claras de células renais é o subtipo mais comum de tumores renais malignos, que frequentemente envolve *VHL*, um gene supressor de tumor.
- O carcinoma papilar de células renais é o segundo subtipo mais comum das neoplasias renais malignas, que podem envolver o proto-oncogene *MET*.
- Formas hereditárias de carcinoma de células renais conduziram à descoberta de genes importantes (p. ex., *VHL*, *BHD*) na carcinogênese renal.

■ Tumores uroteliais que se parecem com tumores semelhantes na bexiga também podem ter origem na pelve renal. Esses tumores têm um prognóstico ruim.

Leituras sugeridas

Patogenia da Lesão Glomerular Imunomediada

Couser, W. G. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:381–399. *[Uma análise excelente e ampla da imunopatogênese das doenças glomerulares.]*

Pickering, M., Cook, H. T. Complement and glomerular disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20:271–277. *[Uma revisão criteriosa de novos conceitos emergentes da contribuição do complemento para a doença renal, com ênfase na desregulação da via alternativa de ativação do complemento.]*

Mecanismos de Progressão nas Doenças Glomerulares

Schlondorff, D. O. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int*. 2008; 74:860–866. *[Um excelente sumário das vias complexas que levam à lesão renal crônica progressiva.]*

Síndrome Nefrótica

D'Agati, V. D., Kaskel, F. J., Falk, R. J. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365:2398–2411. *[Uma revisão excelente e bem ilustrada das características patológicas e clínicas desse grupo de doenças.]*

Jefferson, J. A., Nelson, P. J., Najafian, B., et al. Podocyte disorders: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58:666–677. *[Uma excelente sinopse clínica das alterações nos podócitos que estão por trás de vários tipos de doença glomerulares.]*

Ronco, P., Debiec, H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8:203–213. *[Uma revisão ampla da imunopatologia da nefropatia membranosa por dois dos pesquisadores mais importantes na identificação dos antígenos-alvo nessa doença.]*

Sethi, S., Fervenza, F. C. Membranoproliferative glomerulonephritis–a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012; 366:1119–1131. *[Uma excelente reavaliação das classificações tradicionais dessa entidade com uma revisão do novo esquema de classificação baseado na patogenia subjacente.]*

Síndrome Nefrítica

Nast, C. C. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012; 19:68–75. *[Uma análise cuidadosa que integra os conceitos há muito estabelecidos na glomerulonefrite relacionada a infecções e a mudança de padrões de expressão da doença nas sociedades do primeiro e do terceiro mundo.]*

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva (Crescêntica)

Jennette, J. C., Falk, R. J., Gasim, A. H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20:263–270. *[Uma análise curta mas completa dessa importante forma de vasculite com ênfase na fisiopatologia subjacente.]*

Kambham, N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauciimmune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol*. 2012; 19(2):111–124. *[Uma revisão atual das manifestações clinicopatológicas dessas doenças.]*

Tarzi, R. M., Cook, H. T., Pusey, C. D. Crescentic glomerulonephritis: new aspects of pathogenesis. *Semin Nephrol*. 2011; 31:361–368. *[Uma excelente reflexão sobre a patogenia da glomerulonefrite crescêntica que complementa a análise de vasculite por Jennette et al.]*

Anormalidades Urinárias Isoladas

Gubler, M. C. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4:24–37. *[Uma análise detalhada da fisiopatologia da nefrite hereditária e um guia claro para sua identificação e diagnóstico diferencial.]*

Suzuki, H., Kiryluk, K., Novak, J., et al. J The pathophysiology of IgA nephropathy. *Am Soc Nephrol*. 2011; 22:1795–1803. *[Uma excelente revisão que detalha conceitos emergentes da fisiopatologia dessa doença.]*

Necrose/Lesão Tubular Aguda

Bellomo, R., Kellum, J. A., Ronco, C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012; 380:756–766. *[Uma excelente análise de lesão renal aguda, com ênfase nos aspectos clínicos e problemas de conduta.]*

Bonaventure, J. V., Yang, L. J. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Clin Invest*. 2011; 121:4210–4221. *[Uma revisão completa dos componentes celulares e dos vários mecanismos que contribuem para a lesão renal isquêmica.]*

Nefrite Tubulointersticial

Montini, G., Tullus, K., Hewitt, I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011; 365:239–250. *[Uma análise de aspectos clínicos e patológicos da pielonefrite pediátrica.]*

Perazella, M. A., Markowitz, G. S. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:461–470. *[Uma análise dos vários medicamentos que podem induzir nefrite intersticial aguda, juntamente com as questões clínicas e patológicas relevantes.]*

Doenças Vasculares

Hill, G. S. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 17:266–270. *[Uma revisão da fisiopatologia subjacente da nefrosclerose hipertensiva.]*

Keir, L., Coward, R. J.M. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:523–533. *[Uma atualização da desregulação da via alternativa da cascata do complemento e de outros mecanismos que contribuem para a microangiopatia trombótica.]*

Doenças Císticas do Rim

Benoit, G., Machuca, E., Heidet, L., et al. Hereditary kidney diseases: highlighting the importance of classical Mendelian phenotypes. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1214:83–98. *[Uma revisão das mutações genéticas que afetam uma variedade de estruturas renais, desde o podócitos até as membranas basais glomerulares e mitocôndria.]*

Hildebrandt, F., Benzing, T., Katsanis, N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011; 364:1533–1543. *[Uma excelente revisão do espectro de mutações de um único gene que envolvem cílios, suas manifestações clínicas e os seus mecanismos patológicos subjacentes.]*

Neoplasias do Rim

Algaba, F., Akaza, H., Lopez-Beltran, A., et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 60:634–643. *[Uma ampla revisão da classificação patológica de carcinoma de células renais.]*

Jonasch, E., Futreal, A., Davis, I., et al. State of the science: an update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2012; 10:859–880. *[Uma excelente revisão das bases moleculares de carcinoma de células renais e seus subtipos, com ênfase em potenciais implicações terapêuticas.]*

CAPÍTULO 21

O Trato Urinário Inferior e o Sistema Genital Masculino

Jonathan I. Epstein e Tamara L. Lotan

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O trato urinário inferior

As pelves renais, os ureteres, a bexiga e a uretra (exceto por sua porção terminal) são revestidos por uma forma especial de epitélio de transição chamado de *urotélio*. O urotélio é composto por cinco ou seis camadas de células com núcleos ovais, frequentemente com sulcos nucleares lineares, e uma camada superficial consistindo em células "em guarda-chuvas", grandes e achatadas, com citoplasma abundante. Esse epitélio repousa sobre uma membrana basal bem desenvolvida, abaixo da qual está uma lâmina própria. A lâmina própria na bexiga urinária contém feixes de músculo liso, que formam uma muscular da mucosa descontínua. É importante diferenciar a muscular da mucosa dos feixes musculares maiores, mais profundos e bem definidos do músculo detrusor (muscular própria), uma vez que os carcinomas de bexiga são estadiados com base na invasão desta última. Se o fluxo de urina é obstruído e as pressões intravesicais sobem, a musculatura da bexiga sofre hipertrofia.

Os ureteres estão situados em posição retroperitoneal ao longo de todo seu curso. Tumores ou fibrose retroperitoneais podem aprisionar os ureteres, algumas vezes causando sua obstrução. Quando os ureteres entram na pelve, passam anteriormente à artéria ilíaca comum ou à artéria ilíaca externa. Na pelve feminina, estão situados próximos às artérias uterinas e, portanto, são vulneráveis a lesões durante cirurgias do trato genital feminino. Existem três pontos de discreto estreitamento — na junção ureteropélvica, no ponto de entrada na

bexiga e no ponto de cruzamento com os vasos ilíacos — todos os locais onde cálculos renais podem ficar impactados ao passar dos rins para a bexiga. Quando os ureteres entram na bexiga, seguem um curso oblíquo, terminando em um orifício em forma de fenda. A obliquidade desse segmento intramural do orifício ureteral permite que a musculatura vesical circundante atue como uma válvula esfincteriana, bloqueando o refluxo da urina mesmo na presença de distensão acentuada da bexiga urinária. Como discutido no Capítulo 20, um defeito na porção intravesical do ureter provoca refluxo vesicoureteral.

A relação íntima do trato genital feminino com a bexiga torna possível a disseminação de doenças de um trato para o outro. Em mulheres de meia-idade ou mais velhas, o relaxamento do suporte pélvico leva ao prolapso (queda) do útero, puxando com ele o assoalho da bexiga. Desse modo, a bexiga sofre protrusão para a vagina, criando uma bolsa (*cistocele*) que não é facilmente esvaziada com a micção. Em homens, as vesículas seminais e a próstata possuem relações próximas semelhantes, situadas imediatamente posterior e inferiormente ao colo da bexiga. Assim, o aumento da próstata, tão comum na meia-idade ou mais tarde, constitui uma causa importante da obstrução do trato urinário. Nas seções a seguir discutiremos as principais lesões patológicas dos ureteres, bexiga urinária e uretra.

Ureteres

Malformações Congênitas

Anomalias congênitas dos ureteres são encontradas em aproximadamente 2% ou 3% de todas as autópsias. Embora a maioria tenha pouca importância clínica, algumas anomalias podem contribuir para uma obstrução do fluxo urinário e consequentemente causar doença clínica. Anomalias da junção vesicoureteral que potencializam refluxos são discutidas juntamente com a pielonefrite no Capítulo 20.

- **Ureteres duplos e bífidos.** Ureteres duplos quase invariavelmente estão associados a pelves renais duplas, totalmente distintas, ou ao desenvolvimento anômalo de um rim grande que possui uma pelve parcialmente bífida, terminando em ureteres separados. Os ureteres duplos podem seguir cursos separados para a bexiga, mas comumente são reunidos no interior da parede vesical e drenam por um único orifício ureteral. A maioria é unilateral e não tem significado clínico.
- **A obstrução da junção ureteropélvica (JUP)** é um distúrbio congênito que é a causa mais frequente de hidronefrose em lactentes e crianças. Casos que aparecem no início da vida são bilaterais em 20% das vezes, e frequentemente estão associados a outras anomalias congênitas, ocorrendo preferencialmente em homens. Há agenesia renal contralateral em uma minoria dos casos. Em adultos, a obstrução da JUP é mais comum em mulheres e na maioria das vezes é unilateral. A condição é atribuída a uma organização anormal dos feixes de músculo liso na JUP, a um depósito estromático excessivo de colágeno entre os feixes de músculo liso ou raramente a uma compressão congênita extrínseca da JUP por vasos renais.
- **Divertículos,** dilatações saculares da parede ureteral, são lesões incomuns, que podem ser congênitas ou adquiridas. A maioria é assintomática, mas a estase urinária dentro de divertículos por vezes leva a infecções recorrentes. Dilatação (*hidroureter*), alongamento e tortuosidade dos ureteres podem ocorrer como anomalias congênitas ou como defeitos adquiridos.

Inflamação

A ureterite, embora associada à inflamação, tipicamente não está associada à infecção e tem poucas consequências clínicas.

Morfologia

O acúmulo ou agregação de linfócitos formando centros germinativos na região subepitelial pode causar discretas elevações da mucosa e produzir uma superfície mucosa finamente granular **(ureterite folicular)**. Outras vezes, a mucosa pode ser salpicada por cistos finos, variando em diâmetro de 1 a 5 mm e revestidos por urotélio achatado **(ureterite cística)** (Fig. 21-1).

FIGURA 21-1 Ureteres abertos mostrando ureterite cística. Observe os cistos lisos e brilhantes que se projetam a partir da mucosa.

Tumores e Lesões Semelhantes a Tumores

Os tumores primários do ureter são raros. Tumores benignos pequenos do ureter são geralmente de origem mesenquimal. O *pólipo fibroepitelial* é uma lesão semelhante a um tumor que se apresenta macroscopicamente como uma pequena massa com projeção para a luz, frequentemente em crianças. A lesão ocorre mais comumente nos ureteres, mas também pode envolver a bexiga, pelves renais e uretra. O pólipo é composto por tecido conjuntivo frouxo e vascularizado, sobreposto pelo urotélio.

Os tumores malignos primários do ureter são semelhantes aos originados na pelve renal, nos cálices e na bexiga. A maioria compreende *carcinomas uroteliais* (Fig. 21-2). Eles ocorrem mais frequentemente durante a 6ª e 7ª décadas de vida e causam obstrução da luz ureteral. Algumas vezes são multifocais e costumam ocorrer simultaneamente com neoplasias semelhantes na bexiga ou na pelve renal.

FIGURA 21-2 Carcinoma de células transicionais papilar envolvendo extensamente o ureter. (Cortesia da Dra. Cristina Magi-Galluzzi, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland.)

Lesões Obstrutivas

Uma grande variedade de lesões pode obstruir os ureteres e originar *hidroureter*, *hidronefrose* e, algumas vezes, *pielonefrite* (Cap. 20). Não é a dilatação ureteral que tem importância nesses casos, e sim o consequente envolvimento dos rins. As causas mais importantes, divididas naquelas de origem intrínseca ou extrínseca, estão relacionadas na Tabela 21-1. A obstrução unilateral tipicamente resulta de causas proximais, enquanto a obstrução bilateral resulta de causas distais, como a hiperplasia nodular da próstata. Apenas a fibrose retroperitoneal esclerosante é discutida com mais detalhes.

Tabela 21-1

Principais Causas de Obstrução Ureteral

Tipo de Obstrução	Causa
Intrínsecas	
Cálculos	De origem renal, raramente mais que 5 mm de diâmetro Grandes cálculos renais não podem entrar nos ureteres Impacto em locais de estreitamento ureteral — junção ureteropélvica, onde ureteres atravessam os vasos ilíacos, e onde eles entram na bexiga — e causam “cólicas renais” excruciantes
Estenoses	Congênitas ou adquiridas (inflamações)
Tumores	Carcinomas de células transicionais surgindo nos ureteres Raramente, tumores benignos ou pólipos fibroepiteliais
Coágulos de sangue	Hematúria maciça de cálculos renais, tumores, ou necrose papilar
Neurogênica	Interrupção das vias neurais para a bexiga
Extrínsecas	
Gravidez	Relaxamento fisiológico do músculo liso ou pressão sobre os ureteres na borda pélvica pelo aumento do fundo uterino
Inflamação periureteral	Salpingite, diverticulite, peritonite, fibrose retroperitoneal esclerosante
Endometriose	Com lesões pélvicas, seguida por cicatrização
Tumores	Cânceres do reto, bexiga, próstata, ovários, útero, cérvix; linfomas, sarcomas

Fibrose Retroperitoneal Esclerosante

Essa causa incomum de estreitamento ou obstrução ureteral é caracterizada por um processo inflamatório proliferativo fibroso que envolve as estruturas retroperitoneais e causa hidronefrose. O distúrbio ocorre na meia-idade até o final da vida, e é mais comum em mulheres. Pelo menos um subconjunto desses casos está associado a *doenças relacionadas à IgG4*, uma entidade recém-descrita, associada com níveis séricos elevados de IgG4 e lesões fibroinflamatórias ricas em plasmócitos secretores de IgG4 (Cap. 6). Além do retroperitônio, essa doença frequentemente envolve outros tecidos, em especial órgãos exócrinos, tais como o pâncreas e as glândulas salivares. Outros casos de fibrose retroperitoneal estão associados a exposição a medicamentos (derivados do ergot, bloqueadores β-adrenérgicos), condições inflamatórias adjacentes (vasculite, diverticulite, doença de Crohn) ou doenças malignas (linfomas, carcinomas do trato urinário). A maioria, entretanto, não apresenta uma causa óbvia e é considerada primária ou idiopática (doença de Ormond).

O exame microscópico tipicamente revela tecido fibroso contendo um infiltrado proeminente de linfócitos, frequentemente com centros germinativos, plasmócitos (frequentemente IgG4-positivos) e eosinófilos. O tratamento inicialmente envolve corticosteroides, embora muitos pacientes eventualmente tornem-se resistentes e necessitem de *stents* ureterais ou liberação cirúrgica dos ureteres do tecido fibroso circundante (ureterólise).

Conceitos-chave

Distúrbios dos Ureteres

- A obstrução ureteral é clinicamente significativa, pois pode, posteriormente, envolver o rim (hidronefrose ou mesmo pielonefrite), comprometendo a função renal.
- Em crianças, a obstrução congênita da junção ureteropélvica (JUP) é a lesão obstrutiva mais comum no ureter.
- Em adultos, a obstrução uretral pode ser aguda (p. ex., devido à obstrução por cálculos), ou crônica (p. ex,. devido a tumores intrínsecos ou extrínsecos, ou condições raramente idiopáticas, tais como fibrose retroperitoneal esclerosante).

Bexiga Urinária

Doenças da bexiga são muitas vezes são incapacitantes, mas raramente fatais. Cistite é particularmente comum em mulheres jovens em idade reprodutiva. Os tumores da bexiga representam uma fonte importante de morbidade e mortalidade.

Malformações Congênitas

- O **refluxo vesicoureteral** é a anomalia congênita mais comum e séria. Como importante contribuinte para a infecção e cicatrização renal, foi discutida anteriormente no Capítulo 20, na consideração de pielonefrite. Conexões anormais entre a bexiga e a vagina, reto ou útero podem criar *fístulas vesicouterinas congênitas*.
- **Divertículos** são evaginações saculiformes da bexiga que podem variar de menos de 1 cm até 5 a 10 cm de diâmetro e podem ser congênitos ou adquiridos. Os *divertículos congênitos* podem ser decorrentes de uma falha focal do desenvolvimento da musculatura normal ou de alguma obstrução do trato urinário durante o desenvolvimento fetal. Os *divertículos adquiridos* são mais frequentemente observados com o aumento prostático (hiperplasia ou neoplasia), produzindo obstrução do fluxo urinário e acentuado espessamento muscular da parede vesical. A pressão intravesical elevada causa protrusão da parede vesical e formação de divertículos. Frequentemente são múltiplos e possuem colos estreitos localizados entre os feixes musculares hipertrofiados entrelaçados.

  Embora os divertículos sejam, na maior parte das vezes, pequenos e assintomáticos, eles podem ser clinicamente significativos, uma vez que constituem locais de estase urinária e predispõem a infecção e formação de cálculos vesicais. Eles também podem predispor ao refluxo vesicoureteral como resultado de uma interferência com o ureter. Um carcinoma raramente pode surgir em um divertículo da bexiga; tais tumores tendem a apresentar um estágio mais avançado, como resultado da parede muscular fina ou ausente dos divertículos.

- A **extrofia da bexiga** é uma falha do desenvolvimento na parede anterior do abdome e da bexiga, de modo que a bexiga se comunica diretamente por um grande defeito com a superfície do corpo ou está situada como um saco aberto (Fig. 21-3). A mucosa vesical exposta pode sofrer metaplasia glandular colônica e está sujeita a infecções que frequentemente se disseminam para os níveis superiores do sistema urinário. Os pacientes apresentam maior risco de adenocarcinoma originado na bexiga remanescente. Essas lesões são passíveis de correção cirúrgica e a sobrevida em longo prazo é possível.

FIGURA 21-3 Extrofia da bexiga em um menino recém-nascido. O cordão umbilical amarrado é visto acima da mucosa hiperêmica da bexiga evertida. Abaixo observa-se um pênis incompletamente formado com epispadia marcante. (Cortesia do Dr. John Gearhart, The Johns Hopkins Hospital, em Baltimore, Mary land.)

- **Anomalias do úraco**. O úraco (o canal que liga a bexiga fetal ao alantoide) é normalmente obliterado após o nascimento, mas às vezes pode permanecer parcial ou totalmente patente. Quando totalmente patente, um *trato urinário fistuloso* conecta a bexiga ao umbigo. Em outros casos, apenas a região central do úraco persiste, originando *cistos uracais* revestidos por urotélio ou por epitélio glandular metaplásico. **Carcinomas**, principalmente tumores glandulares, podem se originar nesses cistos (veja "Neoplasias"). Eles representam apenas uma minoria de todos os cânceres de bexiga (0,1% a 0,3%), porém 20% a 40% dos adenocarcinomas da bexiga.

Inflamação

Cistite Aguda e Crônica

A pielonefrite bacteriana frequentemente é precedida por infecção da bexiga urinária, com disseminação retrógrada de microrganismos para os rins e seus sistemas coletores (discutidos no Cap. 20). Os agentes etiológicos comuns da cistite são os coliformes: *Escherichia coli*, seguido por *Proteus*, *Klebsiella* e *Enterobacter*. As mulheres têm maior probabilidade de desenvolver cistite como resultado de suas uretras mais curtas. A *cistite tuberculosa* quase sempre é uma sequela de tuberculose renal. *Candida albicans* e, muito menos frequentemente, agentes criptocócicos causam cistite, particularmente em pacientes imunossuprimidos ou naqueles recebendo antibióticos por longo prazo. Esquistossomose (*Schistosoma haematobium*) é rara nos Estados Unidos, mas é comum em alguns países no Oriente Médio, especialmente no Egito. Vírus (p. ex., adenovírus), *Clamídia* e *Micoplasma* também podem causar cistite. Fatores predisponentes incluem cálculos vesicais, obstrução urinária,

diabetes melito, instrumentação e deficiência imunológica. Finalmente, a irradiação da região da bexiga origina a *cistite por radiação*.

Morfologia

A maioria dos casos de cistite gera uma forma de uma inflamação aguda ou crônica inespecífica da bexiga. Na cistite aguda ocorrem hiperemia da mucosa e infiltrado neutrofílico, algumas vezes associados a exsudato. Pacientes recebendo **medicamentos antitumorais citotóxicos**, como ciclofosfamida, podem desenvolver **cistite hemorrágica**. A infecção por adenovírus também causa uma cistite hemorrágica. A persistência da infecção bacteriana leva à **cistite crônica** associada com infiltrados inflamatórios mononucleares.

Outros padrões de cistite crônica dignos de uma breve menção nem sempre estão relacionados à infecção. A **cistite folicular** é caracterizada pela presença de folículos linfoides na mucosa da bexiga e na parede subjacente. A **cistite eosinofílica**, manifestada pela infiltração de eosinófilos submucosos, tipicamente é uma inflamação subaguda inespecífica, mas também pode ser uma manifestação de um distúrbio alérgico sistêmico.

Todas as formas de cistite são caracterizadas por uma tríade de sintomas: (1) frequência, que em casos agudos pode exigir micção a cada 15 a 20 minutos; (2) dor abdominal baixa, localizada na região da bexiga ou na suprapúbica; e (3) disúria — dor ou queimação ao urinar.

Os sintomas locais de cistite podem ser perturbadores, mas essas infecções também são precursoras de uma pielonefrite, uma doença mais grave (Cap. 20). A cistite algumas vezes é uma complicação secundária a algum distúrbio associado com a estase urinária, como aumento prostático, cistocele da bexiga, cálculo ou tumores. Essas doenças primárias devem ser tratadas antes que a cistite possa ser aliviada.

Formas Especiais de Cistite

Diversas variantes de cistite têm causas ou aspectos morfológicos diferenciados.

Cistite Intersticial (Síndrome da Dor Pélvica Crônica)

Essa forma de cistite crônica ocorre mais frequentemente em mulheres e é caracterizada clinicamente por dor suprapúbica intermitente, geralmente intensa, frequência urinária, urgência, hematúria e disúria, e achados citoscópicos de fissuras e hemorragias puntiformes (glomerulações) na mucosa da bexiga após distensão luminal. A etiologia dessa condição preocupante é desconhecida, sua avaliação e diagnóstico permanecem controversos, e seu tratamento é em grande parte empírico. Alguns casos estão associados com úlceras mucosas crônicas (*úlceras de Hunner*); isto é chamado de *fase tardia* (*clássica*, *ulcerativa*). Um número aumentado de mastócitos na mucosa é característico dessa doença, mas o seu significado patogenético e utilidade para o diagnóstico são incertos. Tardiamente no curso da doença, pode aparecer fibrose transmural, levando a uma bexiga contraída. Os achados patológicos são inespecíficos e o principal papel da biópsia é descartar o carcinoma *in situ*, o que pode mimetizar clinicamente a cistite intersticial.

Malacoplaquia

Uma reação inflamatória crônica distinta que parece resultar de defeitos adquiridos na função dos fagócitos, a malacoplaquia surge no contexto de infecção bacteriana crônica, principalmente por *E. coli* ou ocasionalmente por espécies de *Proteus*. Ocorre com maior frequência em receptores de transplante imunossuprimidos.

Morfologia

Na bexiga, a malacoplaquia toma a forma de placas mucosas ligeiramente elevadas, amarelas e moles, com 3 a 4 cm de diâmetro (Fig. 21-4), que são preenchidas por grandes macrófagos esponjosos, misturados com células gigantes multinucleadas e linfócitos. Os **macrófagos têm um citoplasma granular abundante** devido a fagossomos preenchidos com resíduos membranosos e particulados de origem bacteriana. Além disso, concreções mineralizadas, laminadas, resultantes do depósito de cálcio em lisossomos aumentados, conhecidas

como **corpos de Michaelis-Gutmann**, tipicamente estão presentes no interior dos macrófagos (Fig. 21-5). Os macrófagos de aparência incomum e os fagossomos gigantes indicam defeitos da função fagocítica dos macrófagos, que se tornam sobrecarregados com produtos bacterianos não digeridos. Lesões semelhantes foram descritas no cólon, pulmões, ossos, rins, próstata e epidídimo.

FIGURA 21-4 Cistite com malacoplaquia, mostrando exsudato inflamatório e extensas placas planas.

FIGURA 21-5 Malacoplaquia, coloração do ácido periódico de Schiff (PAS). Observe os grandes macrófagos com citoplasma granular PAS-positivo e vários corpos de Michaelis-Gutmann densos e redondos, cercado por espaços claros artefatuais, no campo médio superior (*seta*).

Cistite Polipoide

A cistite polipoide é uma condição inflamatória resultante da irritação da mucosa da bexiga. Embora cateteres de demora sejam os causadores mais comumente responsabilizados, qualquer agente lesivo pode originar essa lesão. O urotélio é projetado em estruturas polipoides bulbosas largas como resultado de um acentuado edema da submucosa. A cistite polipoide pode ser confundida com o carcinoma urotelial papilar tanto clínica quanto histologicamente.

Lesões Metaplásicas

- **Cistite glandular e cistite cística**. Estas são lesões comuns da bexiga urinária onde ninhos de urotélio (ninhos de Brunn) crescem para baixo, dentro da lâmina própria. Aqui, as células epiteliais no centro do ninho sofrem metaplasia e assumem uma aparência cuboide ou colunar (*cistite glandular*) ou se retraem para produzir espaços císticos revestidos por urotélio achatado (*cistite cística*). Uma vez que os dois processos frequentemente coexistem, a condição é tipicamente citada como *cistite cística e glandular*. Em uma variante da cistite glandular, células caliciformes estão presentes e o epitélio lembra a mucosa intestinal (*metaplasia intestinal* ou *colônica*). Ambas as variantes constituem achados incidentais comuns em bexigas normais, embora também possam ser originadas no ambiente de inflamação e metaplasia.
- **Metaplasia escamosa**. Como resposta a uma lesão, o urotélio frequentemente é substituído por um epitélio escamoso não queratinizante, que constitui um revestimento mais resistente. Deve ser diferenciado do epitélio escamoso glicogenado que normalmente é encontrado em mulheres, na região do trígono.
- **Adenoma nefrogênico**. O adenoma nefrogênico é uma lesão incomum que resulta de uma cobertura de células tubulares renais em locais de urotélio lesionado. O urotélio de revestimento pode ser focalmente substituído por epitélio cuboide, que pode assumir um padrão de crescimento papilar. Além disso, a proliferação tubular pode infiltrar a lâmina própria subjacente e o músculo detrusor superficial, mimetizando um processo maligno.

Conceitos-chave

Distúrbios Inflamatórios e Metaplasias da Bexiga

- A bexiga pode ser envolvida em certo número de lesões inflamatórias, muitas das quais se manifestam com frequência e disúria.
- Cistite bacteriana aguda ou crônica é extremamente comum, especialmente nas mulheres, e na maioria dos casos resulta da propagação retrógrada de bactérias do cólon.
- Outras formas de cistite têm causas iatrogênicas, como cistite por radiação e cistite hemorrágica devido a quimioterápicos antitumorais.
- Algumas lesões inflamatórias ou metaplásicas da bexiga são importantes na medida em que elas podem clinicamente mimetizar o câncer de bexiga, incluindo malacoplaquia, cistite polipoide, cistite cística e glandular e adenoma nefrogênico.

Neoplasias

O câncer de bexiga representa aproximadamente 7% dos cânceres e 3% da mortalidade por câncer nos Estados Unidos. Cerca de 95% dos tumores vesicais têm origem epitelial, o restante consiste em tumores mesenquimais (Tabela 21-2). A maioria dos tumores epiteliais é do tipo urotelial (células transicionais) e consequentemente é chamada de modo intercambiável de *tumores uroteliais ou de células transicionais*, porém carcinomas escamosos e glandulares também ocorrem. Focalizaremos os tumores uroteliais e teceremos breves comentários sobre os outros.

Tabela 21-2

Tumores da Bexiga Urinária

Tumores uroteliais (de células transicionais)
Papiloma exofítico
Papiloma invertido
Neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno
Cânceres uroteliais papilares de baixo e de alto grau
Carcinoma *in situ* (CIS, ou carcinoma urotelial não invasivo plano)
Carcinoma misto
Adenocarcinoma
Carcinoma de pequenas células
Sarcomas

Tumores Uroteliais

Os tumores uroteliais representam aproximadamente 90% de todos os tumores da bexiga e envolve uma gama de lesões, desde umas pequenas, benignas, que nunca recorrem, até cânceres agressivos, que são frequentemente fatais. Muitos desses tumores são multifocais na apresentação. Embora sejam mais comuns na bexiga, todas as lesões uroteliais descritas a seguir podem ser vistas em qualquer local onde exista urotélio, da pelve renal até a uretra distal.

Existem duas lesões precursoras distintas do carcinoma urotelial invasivo: tumores papilares não invasivos e carcinoma urotelial não invasivo plano. As lesões precursoras mais comuns são os tumores papilares não invasivos, que são originados da hiperplasia urotelial papilar. Esses tumores possuem uma variedade de alterações atípicas e são classificados de acordo com seu comportamento biológico. A outra lesão precursora do carcinoma invasivo, carcinoma urotelial não invasivo plano, é referida como carcinoma *in situ* ou CIS. Como discutido no Capítulo 7, CIS é um termo histológico usado para descrever lesões epiteliais que apresentam alterações citológicas de malignidade, mas que estão confinadas ao epitélio, não apresentando evidências de invasão da membrana basal. Essas lesões são consideradas de alto grau. Em cerca da metade dos

indivíduos com câncer de bexiga invasivo, o tumor já invadiu a parede da bexiga no momento da apresentação e as lesões precursoras não podem ser detectadas. Supõe-se que a lesão precursora foi destruída pelo componente invasivo de alto grau, que tipicamente aparece como uma massa grande, frequentemente ulcerada. Embora a invasão da lâmina própria agrave o prognóstico, a maior diminuição da sobrevida está associada à invasão da muscular própria (músculo detrusor). Quando ocorre invasão da muscular própria, existe uma taxa de mortalidade em 5 anos de 30%.

A Tabela 21-3 relaciona dois dos sistemas de classificação mais comuns desses tumores. A classificação de 1973 da Organização Mundial de Saúde (OMS) gradua os tumores em um raro papiloma totalmente benigno e três graus de carcinoma de células de transição (graus I, II e III). Uma classificação mais recente, baseada em um consenso atingido na conferência da International Society of Urological Pathology (ISUP), em 1998, e adotada pela OMS em 2004, reconhece um raro papiloma benigno, um grupo de neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno e dois graus de carcinoma (baixo e alto grau).

Tabela 21-3

Classificação de Tumores Uroteliais (de Células Transicionais)

Classificações da OMS/ISUP
Papiloma urotelial
Neoplasia urotelial de baixo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar de baixo grau
Carcinoma urotelial papilar de alto grau
Classificações da OMS
Papiloma urotelial
Neoplasia urotelial de baixo potencial maligno
Carcinoma urotelial papilar de grau 1
Carcinoma urotelial papilar de grau 2
Carcinoma urotelial papilar de grau 3

ISUP, International Society of Urological Pathology; OMS, Organização Mundial da Saúde.

Epidemiologia e Patogenia

A incidência de carcinoma da bexiga é maior em homens do que em mulheres, em nações desenvolvidas do que em desenvolvimento e em áreas urbanas do que em áreas rurais. A relação do sexo masculino para o feminino nos tumores uroteliais corresponde a aproximadamente 3:1. Cerca de 80% dos pacientes estão entre 50 e 80 anos de idade. O câncer de bexiga, com raras exceções, não é familiar.

Vários fatores foram implicados na causa do carcinoma urotelial. Alguns contribuintes mais importantes incluem os seguintes:

- **O tabagismo claramente é a influência mais importante, aumentando o risco de três a sete vezes, dependendo da duração e do tipo de uso do tabaco.** Entre 50% e 80% de todos os cânceres de bexiga em homens estão associados ao uso de cigarros. Charutos, cachimbos e tabaco não fumado estão associados a um menor risco.
- **A exposição industrial a arilaminas**, particularmente 2-naftilamina e compostos relacionados, como indicado na discussão anterior sobre carcinogênese química (Cap. 7). Os cânceres aparecem 15 a 40 anos após a primeira exposição.
- **Infecções por *Schistosoma haematobium*** em áreas endêmicas (Egito, Sudão) constituem um risco estabelecido. Os ovos são depositados na parede da bexiga e induzem uma resposta inflamatória crônica ativa que induz metaplasia escamosa progressiva da mucosa e displasia, e, em alguns casos, neoplasia. Setenta por cento dos carcinomas são escamosos, o restante é urotelial ou, menos comumente, glandular.
- O **uso de analgésicos em longo prazo** está implicado, assim como na nefropatia por analgésicos (Cap. 20).
- **A intensa exposição a ciclofosfamida por longo prazo.** Esse agente imunossupressor, como já assinalado, induz cistite hemorrágica e aumenta o risco de câncer de bexiga.
- **Irradiação**, frequentemente administrada devido a outras malignidades pélvicas, aumenta o risco de

carcinoma urotelial. Nesse contexto, o câncer de bexiga ocorre muitos anos após a irradiação.

Várias alterações genéticas adquiridas foram observadas em carcinoma urotelial, muitas das quais levam à ativação constitutiva das cascatas sinalizadoras de receptor de fator de crescimento (Cap. 7). Algumas dessas alterações estão fortemente associadas com a histopatologia do tumor. Essas alterações incluem mutações de ganho de função em *FGFR3*, que são predominantemente encontradas em carcinomas papilares não invasivos de baixo grau e resultam na ativação constitutiva do receptor tirosina-cinase FGFR3. Por outro lado, as mutações de perda de função nos genes supressores de tumores *TP53* e *RB* são quase sempre vistas em tumores de alto grau e, frequentemente, invasivos da camada muscular. Outras alterações genéticas não estão fortemente associadas com características histológicas do tumor. As mutações de ativação do oncogene *HRAS* são frequentemente encontradas, particularmente em baixo grau, em tumores não invasivos. Recordando que os transdutores de sinal RAS atuam a jusante dos receptores de tirosina-cinases tais como o FGFR3, não é surpreendente que mutações *HRAS* e *FGFR3* sejam, geralmente, mutuamente exclusivas no câncer da bexiga.

Particularmente comuns (ocorrendo em 30% a 60% dos tumores) são as perdas de material genético no cromossomo 9 (incluindo monossomia ou deleções de 9p e 9q). Essas anormalidades são frequentemente as únicas alterações cromossômicas presentes nos tumores papilares não invasivos e ocasionalmente em tumores planos não invasivos, sugerindo que estes são eventos precoces na evolução de câncer de bexiga. As deleções 9p (9p20) abrangem uma região que inclui o gene supressor de tumor *CDKN2A*, que codifica o inibidor de cinase ciclina-dependente p16/INK4a e ARF, uma proteína que aumenta a função de p53 (Cap. 7). Diversos genes supressores tumorais têm sido propostos como sendo o alvo de deleções no cromossomo 9q, incluindo *PTCH*, que codifica um regulador negativo da via de sinalização Hedgehog, e *TSC1*, que codifica um regulador negativo da sinalização de mTOR. Com base nesses achados, foi proposto um modelo de carcinogênese da bexiga. Nesse modelo de duas vias, tumores papilares superficiais de baixo grau são caracterizados por mutações *FGFR3* e *RAS* e deleções do cromossomo 9. Desses tumores, uma minoria pode, então, perder a função de *TP53* e/ou *RB* e progredir para a invasão. Na segunda via, mais agressiva, lesões não invasivas planas ou papilares de alto grau são iniciadas por mutações de *TP53* e, com a perda do cromossomo 9, e a aquisição de outras mutações, ainda a serem caracterizadas, segue-se a progressão para invasão (Cap. 7).

Morfologia

O aspecto dos tumores uroteliais varia de puramente papilar a nodular ou plano (Fig. 21-6). A maioria surge nas paredes lateral ou posterior na base da bexiga. Lesões papilares são excrescências vermelhas elevadas, variando em tamanho menor que 1 cm de diâmetro a massas grandes de até 5 cm de diâmetro (Fig. 21-7). Tumores múltiplos bem individualizados estão frequentemente presentes. Como observado, as características histológicas englobam um espectro desde papiloma benigno até carcinomas anaplásicos, altamente agressivos. Em geral, a maioria dos tumores papilares tem baixo grau.

Papiloma — carcinoma papilar

Carcinoma papilar invasivo

Carcinoma não invasivo plano (CIS)

Carcinoma invasivo plano

FIGURA 21-6 Quatro padrões morfológicos de tumores de bexiga. CIS, Carcinoma *in situ*.

FIGURA 21-7 Corte transversal da bexiga, com a metade superior mostrando um grande tumor papilar. A metade inferior demonstra neoplasias papilares multifocais menores. (Cortesia do Dr. Fred Gilkey, Hospital Sinai, em Baltimore, Maryland.)

- Os **papilomas** representam 1% ou menos dos tumores vesicais e geralmente são observados em pacientes mais jovens. Esses tumores tipicamente surgem de modo isolado como estruturas pequenas (0,5 a 2,0 cm), delicadas, fixadas superficialmente à mucosa por um pedículo e são chamadas de **papilomas exofíticos**. As papilas digitiformes individuais possuem um núcleo central de tecido fibrovascular frouxo coberto por um epitélio que é **histologicamente idêntico ao urotélio normal** (Fig. 21-8). Recorrências e progressão são raras, mas podem ocorrer. Em contraste com os papilomas exofíticos, os **papilomas invertidos** são lesões benignas que consistem em cordões interanastomosantes de urotélio sem atipias citológicas, que se invaginam para dentro da lâmina própria.

FIGURA 21-8 Papiloma composto por ramificações papilares pequenas revestidas por urotélio aparentemente normal.

- As **neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno** compartilham muitos aspectos histológicos com o papiloma, sendo que as únicas diferenças consistem no urotélio mais espesso. Na cistoscopia, esses tumores tendem a ser maiores que os papilomas e podem ser indistinguíveis dos carcinomas papilares de baixo e alto grau. Tumores recorrentes geralmente mostram a mesma morfologia; pode ocorrer progressão para tumores de graus maiores, mas isso é raro.
- **Carcinomas uroteliais papilares de baixo grau** têm um aspecto arquitetural e citológico bem ordenado. As células são espaçadas de modo homogêneo (i.e., mantendo a polaridade) e coesas. Existe um leve grau de atipia nuclear, consistindo em núcleos hipercromáticos dispersos, raras figuras mitóticas predominantemente na direção da base, e leve variação no tamanho e forma dos núcleos (Fig. 21-9). Esses carcinomas de baixo grau podem recorrer e, embora não seja frequente, podem invadir. Apenas raramente esses tumores representam uma ameaça à vida do paciente.

FIGURA 21-9 Carcinoma urotelial papilar de baixo grau com uma aparência geral ordenada, com um revestimento mais grosso do que o papiloma e núcleos hipercromáticos dispersos e figuras de mitose (*setas*).

- Os **carcinomas uroteliais papilares de alto grau** contêm células pouco coesas, com grandes núcleos hipercromáticos. Algumas células tumorais são altamente anaplásicas (Fig. 21-10). Figuras de mitose, incluindo algumas atípicas, são frequentes. Arquiteturalmente, ocorrem desorganização e perda de polaridade. Em comparação com lesões de baixo grau, esses tumores apresentam uma incidência muito maior de invasão para a camada muscular, maior risco de progressão e, quando associados à invasão, um potencial metastático significativo.

FIGURA 21-10 Carcinoma urotelial papilar de alto grau com atipia citológica marcante.

Na maioria das séries, menos de 10% de carcinomas de baixo grau invadem, porém até 80% dos carcinomas uroteliais de alto grau são invasivos. Os tumores agressivos podem se estender para a parede da bexiga, e, em estágios mais avançados, invadir a próstata adjacente, as vesículas seminais, os ureteres e o retroperitônio. Alguns tumores produzem comunicações fistulosas com a vagina ou reto. Aproximadamente 40% desses tumores profundamente invasivos metastatizam para os linfonodos regionais. Pode ocorrer disseminação hematogênica, principalmente para o fígado, pulmões e medula óssea.

O **carcinoma *in situ*** (CIS ou carcinoma urotelial plano) é definido pela presença de células citologicamente malignas dentro de um urotélio plano. CIS pode variar desde um quadro de atipia citológica em toda a espessura até um quadro de células malignas dispersas em meio a um urotélio de outro modo normal, e essa última condição é chamada de **disseminação pagetoide** (Fig. 21-11). Uma característica compartilhada e semelhante ao carcinoma urotelial papilar de alto grau é a perda de coesão, que provoca a descamação de células malignas para a urina. Quando a descamação é extensa, apenas algumas células do CIS ficam presas a uma membrana basal em grande parte desnudada. CIS geralmente aparece como uma área de vermelhidão, granularidade ou espessamento da mucosa, sem produzir uma massa intraluminal evidente. Comumente é multifocal e pode envolver a maior parte da superfície vesical e se estender para os ureteres e uretra. Se não tratados, 50% a 75% dos casos de CIS progridem para um câncer invasivo.

FIGURA 21-11 **A,** Urotélio normal com núcleos uniformes e camada de células em guarda-chuva bem desenvolvida (*seta*). **B,** Carcinoma *in situ* plano com numerosas células com núcleos aumentados e pleomórficos.

O **carcinoma urotelial invasivo** (Fig. 21-12) pode estar associado ao carcinoma urotelial papilar, geralmente de alto grau ou CIS adjacente. A extensão da invasão para a muscular da mucosa tem importância prognóstica e o subestadiamento na biópsia é um problema significativo. A extensão da disseminação **(estadiamento)** no momento do diagnóstico inicial é o fator mais importante para determinar o prognóstico de um paciente (Tabela 21-4). Quase todos os carcinomas uroteliais infiltrativos apresentam alto grau, daí resultando que a classificação do componente infiltrativo não é crítica, em oposição à importância da classificação do carcinoma urotelial papilar não invasivo.

Tabela 21-4

Estádios Patológicos T (Tumor Primário) de Carcinoma da Bexiga

Profundidade da Invasão AJCC/UICC	
Ta	Não invasivo, papilar
Tis	Carcinoma *in situ* (não invasivo, plano)
T1	Invasão da lâmina própria
T2	Invasão da muscular própria
T3a	Invasão extravesicular microscópica
T3b	Invasão extravesicular macroscopicamente aparente
T4	Invade estruturas adjacentes

AJCC/UICC, American Joint Commission on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer.

FIGURA 21-12 Bexiga aberta, mostrando um de carcinoma de células transicionais de alto grau, invasivo, em um estágio avançado. A neoplasia multinodular agressiva vegetou no lúmen da bexiga e se espalhou por uma vasta área. As áreas amarelas representam áreas de ulceração e necrose.

Variantes do Carcinoma Urotelial

Variantes raras do carcinoma urotelial incluem a variante em ninhos, com citologia enganosamente bem adequada, sem atipias, o carcinoma semelhante ao linfoepitelioma e o carcinoma micropapilar.

Outros Tumores Epiteliais da Bexiga

Carcinomas escamosos, que se assemelham a carcinomas escamosos ocorrendo em outros locais, perfazem 3% a 7% dos cânceres de bexiga nos Estados Unidos, mas são muito mais frequentes nos países em que a esquistossomose urinária é endêmica. Carcinomas escamosos puros estão quase sempre associados à irritação crônica e à infecção da bexiga. *Carcinomas uroteliais mistos com áreas de carcinoma escamoso* são mais frequentes que os carcinomas escamosos puros. A maioria consiste em tumores vegetantes, invasivos e ulcerados. O nível de diferenciação celular varia amplamente, de lesões altamente diferenciadas produzindo queratina abundante a tumores anaplásicos apenas com evidência focal de diferenciação escamosa.

Os *adenocarcinomas* da bexiga são raros e histologicamente idênticos aos adenocarcinomas observados no trato gastrointestinal. Alguns são originados dos remanescentes uracais ou estão associados à metaplasia intestinal extensa (ver anteriormente).

Os *carcinomas de células pequenas*, indistinguíveis dos carcinomas de pequenas células do pulmão, surgem na bexiga frequentemente associados ao carcinoma urotelial, escamoso ou adenocarcinoma.

Curso Clínico do Câncer da Bexiga

Os tumores da bexiga classicamente produzem *hematúria indolor*. Essa é sua manifestação clínica dominante e algumas vezes a única. Frequência, urgência e disúria ocasionalmente acompanham a hematúria. Quando o orifício ureteral está envolvido, pielonefrite ou hidronefrose podem ocorrer. Aproximadamente 60% das neoplasias, quando descobertas, são únicas, e 70% estão localizadas na bexiga.

Indivíduos com tumores uroteliais, qualquer que seja o seu grau, têm tendência a desenvolver novos tumores após a excisão, e as *recorrências* podem exibir maior grau. O risco de recorrência e progressão está relacionado a diversas variáveis, incluindo tamanho do tumor, estágio, grau, multifocalidade, taxa de recorrência prévia e displasia e/ou CIS associados na mucosa circundante. Embora o termo recorrência seja usado, a maioria dos tumores subsequentes surge em lugares diversos daquele da lesão original. Em alguns casos as recorrências podem ser novos tumores inteiramente independentes, mas em outros casos eles compartilham as mesmas anormalidades clonais do tumor inicial e representam uma recorrência real causada pela descamação e implantação das células tumorais originais em um novo local anatômico.

O prognóstico depende do grau histológico e do estágio no diagnóstico. Papilomas, neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial maligno e carcinoma urotelial papilar de baixo grau têm uma taxa de sobrevida em 10 anos de 98%, independentemente do número de recorrências; apenas um número baixo de pacientes (<10%) tem progressão de suas doenças para lesões de graus mais altos. Carcinomas uroteliais papilares de alto grau invadem e levam à morte em cerca de 25% dos casos. Pacientes com CIS primário (*de novo*), em oposição a pacientes com CIS associado a um carcinoma urotelial infiltrativo, têm menor probabilidade de progressão para um câncer com invasão muscular (28% *versus* 59%) ou para morte devido à doença (7% *versus* 45%). O carcinoma urotelial invasivo está associado a uma taxa de mortalidade de 30%, uma vez que o tumor invada a lâmina própria. Em geral, o carcinoma escamoso e o adenocarcinoma estão associados a um pior prognóstico que aquele do carcinoma urotelial e, mesmo assim, são todos semelhantes quando pareados os estágios.

O desafio clínico nessas neoplasias é a detecção precoce e o acompanhamento adequado. Um problema significativo é que 50% dos cânceres de bexiga invasivos apresentam doença com invasão muscular e um prognóstico relativamente insatisfatório apesar da terapia. Para tumores detectados em estágio mais inicial, a cistoscopia e a biópsia constituem os fundamentos do diagnóstico. Posteriormente, os pacientes são normalmente acompanhados com cistoscopias de vigilância adicionais para procurar recorrência tumoral. Além disso, o exame citológico de células obtidas a partir de amostras de urina e testes realizados em urina para detectar anormalidades cromossômicas (aneuploidia dos cromossomos 3, 7 e 17 e deleções do 9p) por hibridação *in situ* fluorescente (FISH, do inglês, *fluorescent in situ hybridization*) também são medidas úteis de triagem, especialmente para CIS que pode ser perdido por cistoscopia. A principal limitação tanto do FISH quanto do exame citológico é que muitas vezes eles não conseguem identificar tumores de baixo grau.

A seleção do tratamento do carcinoma de bexiga depende do grau, do estágio e se a lesão é plana ou papilar. Para tumores papilares de baixo grau, localizados e pequenos, a resseção transuretral diagnóstica inicial é o único

procedimento cirúrgico realizado. Os pacientes são acompanhados com citoscopias e citologias urinárias pelo resto de suas vidas para detectar recorrência. Pacientes com alto risco de recorrência e/ou progressão (CIS; tumores papilares de alto grau, multifocais, que apresentam história de recorrência ou estão associados à invasão da lâmina própria) recebem instilação intravesical de cepas atenuadas do bacilo *Mycobacterium bovis*, chamado de bacilo Calmette-Guérin (BCG). As bactérias estimulam uma reação inflamatória local que destrói o tumor. A cistectomia radical é tipicamente reservada para (1) tumor invadindo a muscular própria; (2) CIS ou carcinoma papilar de alto grau refratário a BCG; e (3) CIS se estendendo para a uretra prostática e para os ductos prostáticos, onde BCG não entrará em contato com as células neoplásicas. Câncer de bexiga metastático responde à quimioterapia, mas não é curável com agentes atuais.

Tumores Mesenquimais

Tumores Benignos

Uma grande variedade de tumores mesenquimais benignos pode surgir na bexiga, apresentando as características histológicas de seus equivalentes em outros locais. Coletivamente, são raros. O mais comum é o *leiomioma*. Todos tendem a crescer como massas isoladas, intramurais, encapsuladas, ovais a esféricas, variando em diâmetro até vários centímetros.

Sarcomas

Sarcomas verdadeiros são claramente raros na bexiga. Tumores miofibroblásticos inflamatórios e vários carcinomas podem assumir padrões de crescimento sarcomatoide e ser confundidos histologicamente com sarcomas. Como um grupo, os sarcomas tendem a produzir massas grandes (variando até 10 a 15 cm de diâmetro) que sofrem protrusão para a luz vesical. Seu aspecto macroscópico branco-acinzentado, carnoso e macio sugere sua natureza sarcomatosa. O sarcoma mais comum na infância é o *rabdomiossarcoma embrionário*. Alguns desses casos se manifestam como uma massa polipoide semelhante a um cacho de uva (*sarcoma botrioide*). O sarcoma mais comum na bexiga em adultos é o leiomiossarcoma (Cap. 26).

Tumores Secundários

O envolvimento maligno secundário da bexiga ocorre mais frequentemente por extensão direta de lesões primárias de órgãos próximos: colo uterino, útero, próstata e reto. Os linfomas podem envolver a bexiga como componente de doença sistêmica, mas também, raramente, como linfoma vesical primário.

Conceitos-chave

Tumores da Bexiga

- O câncer de bexiga é mais comum em homens do que em mulheres e o tabagismo constitui um dos mais importantes fatores de risco.
- A hematúria indolor é um sintoma de apresentação comum de câncer de bexiga e requer investigação clínica por cistoscopia e/ou citologia urinária para descartar neoplasia urotelial.
- Existem duas diferentes lesões não invasivas precursoras de carcinoma urotelial invasivo: o carcinoma urotelial papilar (que pode ser de baixo ou alto grau) e o carcinoma urotelial plano *in situ* (uniformemente de grau elevado).
- O carcinoma urotelial de alto grau não invasivo (seja ele papilar ou plano) está associado com a perda dos genes supressores de tumor *TP53* e *RB*, e frequentemente progride para doença músculo-invasiva com potencial de disseminação sistêmica.
- O carcinoma urotelial papilar de baixo grau não invasivo está associado com mutações de ganho de função de *FGFR3* e *HRAS*. Embora esses tumores sejam raramente fatais, eles podem recorrer localmente e um subconjunto pode evoluir para doença de alto grau.
- Podem ocorrer variantes de tumor epitelial da bexiga, isoladas ou misturadas com carcinoma urotelial, incluindo carcinoma escamoso, adenocarcinoma e carcinoma de pequenas células.

Obstrução

A obstrução da saída da bexiga tem grande importância clínica devido ao seu eventual efeito sobre os rins. Em homens, a causa mais comum é o aumento da glândula prostática devido à hiperplasia nodular (Fig. 21-13). A obstrução vesical é menos comum em mulheres, e mais frequentemente é causada por cistocele da bexiga. Causas pouco frequentes consistem em (1) estenoses uretrais congênitas; (2) estenoses uretrais inflamatórias; (3) fibrose inflamatória e contração da bexiga; (4) tumores vesicais, tanto benignos quanto malignos; (5) invasão do colo da bexiga por tumores originados em órgãos contíguos; (6) obstruções mecânicas causadas por corpos estranhos e cálculos; e (7) lesão da inervação que controla a contração da bexiga (bexiga neurogênica).

FIGURA 21-13 Hipertrofia e trabeculação da parede da bexiga secundária a hiperplasia polipoide da próstata.

Morfologia

Nos estágios iniciais ocorre somente espessamento da parede de bexiga devido à hipertrofia da musculatura lisa. Com a hipertrofia progressiva, os feixes musculares individualmente aumentam grandemente e produzem trabeculação da parede da bexiga. Ao longo do tempo, são formadas criptas que podem ser convertidas em divertículos.

Em alguns casos de obstrução aguda ou em doença terminal, quando os mecanismos de reflexo normais do paciente estão deprimidos, a bexiga pode ficar extremamente dilatada. A bexiga aumentada pode atingir a margem da pelve ou até mesmo o nível do umbigo. Nesses casos a parede da bexiga está acentuadamente adelgaçada, sem trabeculações.

Uretra

Inflamação

A uretrite é dividida classicamente em causas gonocócicas e não gonocócicas. *Uretrite gonocócica* é uma das manifestações mais precoces dessa infecção venérea. A *uretrite não gonocócica* é comum e pode ser causada por diversos organismos diferentes. Várias cepas de *Chlamydia* (p. ex., *C. trachomatis*) constituem a causa de 25% a 60% das uretrites não gonocócicas em homens e aproximadamente de 20% em mulheres. *Mycoplasma* (*Ureaplasma urealyticum*) também é responsável por sintomas de uretrite em muitos casos. A uretrite frequentemente é acompanhada por cistite em mulheres e por prostatite em homens. Em muitos casos suspeitos

de uretrite bacteriana, nenhum organismo pode ser isolado. Algumas uretrites são de origem verdadeiramente não infecciosa. Um exemplo de tal uretrite inflamatória é uma doença conhecida como *artrite reativa*, que está associada com a tríade clínica de artrite, conjuntivite e uretrite (Cap. 26).

As alterações morfológicas são totalmente típicas de inflamação em outros locais do trato urinário. O envolvimento uretral não constitui por si só um problema clínico sério, mas pode causar considerável dor local, prurido e frequência, podendo alertar para uma doença mais séria em níveis mais altos do trato urogenital.

Tumores e Lesões Semelhantes a Tumores

A *carúncula uretral* é uma lesão inflamatória que apresenta uma pequena massa vermelha e dolorosa ao redor do meato uretral externo, tipicamente em mulheres mais velhas. Consiste em tecido de granulação inflamado recoberto por uma mucosa intacta, mas extremamente friável, que pode ulcerar e sangrar com o menor trauma. A excisão cirúrgica permite alívio imediato e cura.

Tumores epiteliais benignos da uretra incluem papilomas escamosos e uroteliais, papilomas uroteliais invertidos e condilomas.

O *carcinoma primário da uretra* é uma lesão rara (Fig. 21-14). Tumores originados na uretra proximal tendem a exibir diferenciação urotelial e são análogos àqueles que ocorrem na bexiga, enquanto as lesões encontradas na uretra distal mais tipicamente consistem em carcinomas escamosos. Adenocarcinomas são pouco frequentes na uretra e geralmente ocorrem em mulheres. Algumas lesões neoplásicas da uretra são semelhantes às descritas na bexiga, originadas por metaplasia ou, menos comumente, a partir das glândulas periuretrais. Cânceres originados da uretra prostática são abordados na seção sobre a próstata.

FIGURA 21-14 Carcinoma da uretra com crescimento vegetante típico.

O trato genital masculino

Pênis

O pênis pode ser afetado por anomalias congênitas, inflamações e tumores, sendo que inflamações e tumores são as mais importantes condições patológicas.

Malformações Congênitas

O pênis é afetado por muitas anomalias congênitas; apenas aquelas que são clinicamente significativas são

discutidas aqui.

Hipospadias e Epispadias

A malformação do sulco uretral e do canal uretral pode criar aberturas anormais na superfície ventral do pênis (*hipospadias*) ou na superfície dorsal (*epispadias*). Qualquer uma dessas duas anomalias pode estar associada a uma falha da descida normal dos testículos e malformações do trato urinário. Hipospadia, a mais comum das duas, ocorre em aproximadamente um a cada 300 nascidos vivos do sexo masculino. Mesmo quando isolados, esses defeitos uretrais podem ter importância clínica porque a abertura anormal frequentemente é estenosada, resultando em uma obstrução do trato urinário e num maior risco de infecções ascendentes do trato urinário. Quando os orifícios estão situados próximo à base do pênis, a ejaculação normal e a inseminação estão dificultadas e podem ser uma causa de esterilidade.

Fimose

Quando o orifício do prepúcio é muito pequeno para permitir sua retração normal, a condição é designada fimose. Um orifício anormalmente pequeno pode resultar de desenvolvimento anômalo, mas frequentemente é o resultado de ataques repetidos de infecção que provocam a cicatrização do anel prepucial. A fimose é importante porque interfere com a limpeza e permite o acúmulo de secreções e detritos sob o prepúcio, favorecendo o desenvolvimento de infecções secundárias e possivelmente carcinoma.

Inflamação

As inflamações do pênis quase invariavelmente envolvem a glande e o prepúcio, e incluem uma grande variedade de infecções específicas e inespecíficas. As infecções específicas — sífilis, gonorreia, cancroide, granuloma inguinal, linfopatia venérea, herpes genital — são transmitidas sexualmente e discutidas no Capítulo 8. Apenas as infecções inespecíficas que causam a chamada balanopostite requerem descrição aqui.

Balanopostite se refere a uma infecção da glande e do prepúcio causada por uma grande variedade de organismos. Entre os agentes mais comuns estão *Candida albicans*, bactérias anaeróbicas, *Gardnerella* e bactérias piogênicas. A maioria dos casos ocorre como consequência de higiene local insatisfatória em homens não circuncidados, nos quais o acúmulo de células epiteliais descamadas, suor e resíduos, chamado esmegma, age como irritante local. A persistência dessas infecções leva a uma cicatrização inflamatória e, como mencionado, é uma causa comum de fimose.

Tumores

Os tumores do pênis são, em geral, raros. As neoplasias mais frequentes são os carcinomas e um tumor epitelial benigno, o condiloma acuminado. Proliferações benignas de fibroblastos (doença de Peyronie) também são dignas de breve menção.

Tumores Benignos

Condiloma Acuminado

O condiloma acuminado é uma verruga benigna sexualmente transmissível, causada pelo papilomavírus humano (HPV). Está relacionado à verruga comum e pode ocorrer em qualquer superfície cutâneo-mucosa úmida da genitália externa em qualquer sexo. O HPV tipo 6 e menos frequentemente o tipo 11 são os agentes que mais causam condiloma acuminado.

Morfologia

O condiloma acuminado pode ocorrer na genitália externa ou em áreas perineais. No pênis, essas lesões ocorrem mais frequentemente próximo ao sulco coronal e na superfície interna do prepúcio. Consistem em **excrescências papilares vermelhas únicas ou múltiplas, sésseis ou pediculadas**, que podem ter até vários milímetros de diâmetro (Fig. 21-15). Histologicamente, um estroma de tecido conjuntivo ramificado, viloso ou

papilar está coberto por um epitélio que pode apresentar hiperceratose superficial considerável e espessamento da epiderme subjacente (**acantose**) (Fig. 21-16). A maturação organizada normal das células epiteliais está preservada, a displasia não é evidente. Vacuolização citoplasmática das células escamosas (**coilocitose**), característica da infecção por HPV, é observada nessas lesões (Fig. 21-17). Os condilomas acuminados tendem a recorrer, porém apenas raramente progridem para carcinomas *in situ* ou invasivos.

FIGURA 21-15 Condiloma acuminado do pênis.

FIGURA 21-16 Condiloma acuminado do pênis. O pequeno aumento revela a arquitetura papilar (vilosa) e espessamento da epiderme.

FIGURA 21-17 Condiloma acuminado do pênis. O epitélio mostra vacuolização (coilocitose) característica da infecção pelo papilomavírus humano.

Doença de Peyronie

A doença resulta em bandas fibrosas que envolvem o corpo cavernoso do pênis. Embora alguns classifiquem essa condição como uma variante de fibromatose, sua etiologia continua sendo um enigma. Clinicamente, a lesão resulta em curvatura peniana e dor durante a relação sexual.

Tumores Malignos

Carcinoma *in Situ* (CIS)

Na genitália masculina, duas lesões distintas exibem aspectos histológicos de CIS: doença de Bowen e papulose bowenoide. Essas lesões estão fortemente associadas à infecção por HPV de alto risco, principalmente o tipo 16.

- A *doença de Bowen* ocorre na região genital de homens e mulheres, geralmente em indivíduos acima de 35 anos. Em homens, tende a envolver a pele do corpo peniano e o escroto. Macroscopicamente aparece como uma placa opaca, branco-acinzentada, espessada e solitária. Também pode se manifestar na glande e no prepúcio como placas vermelho-brilhantes, únicas ou múltiplas, algumas vezes aveludadas. Histologicamente, a epiderme mostra-se hiperproliferativa, contendo numerosas mitoses, algumas atípicas. Essas células são acentuadamente displásicas, com grandes núcleos hipercromáticos e não exibem maturação bem arranjada (Fig. 21-18). Entretanto, a borda dermoepidérmica está bem delineada por uma membrana basal intacta. A doença de Bowen se transforma em carcinoma escamoso infiltrante em aproximadamente 10% dos pacientes, normalmente ao longo de um período de muitos anos.

FIGURA 21-18 Doença de Bowen (carcinoma *in situ*) do pênis. Observe as células epiteliais displásicas, disceratósicas e hipercromáticas, com mitoses dispersas acima da camada basal. A membrana basal intacta não é facilmente vista nessa imagem.

- A *papulose bowenoide* ocorre em adultos sexualmente ativos. Ela se distingue da doença de Bowen pela idade mais nova dos pacientes e pela presença de múltiplas lesões papulares marrom-avermelhadas (em vez de solitárias). Apesar de a papulose bowenoide ser indistinguível histologicamente da doença de Bowen e também estar relacionada ao HPV tipo 16, ela virtualmente nunca progride para um carcinoma invasivo e, em muitos casos, regride espontaneamente.

Carcinoma Invasivo

O carcinoma escamoso do pênis está associado à falta de higiene genital e com infecção por HPV de alto risco. Os carcinomas são geralmente encontrados em pacientes com idades entre 40 e 70 anos. Ele é responsável por menos de 1% dos casos de câncer em homens nos Estados Unidos. Em contraste, em algumas partes da Ásia, África e América do Sul, a incidência de carcinoma escamoso do pênis perfaz 10% a 20% das malignidades masculinas. A circuncisão confere proteção e, consequentemente, esse câncer é extremamente raro entre judeus e mulçumanos, sendo correspondentemente mais comum em populações nas quais a circuncisão não é praticada rotineiramente. Postula-se que a circuncisão reduza a exposição a carcinógenos que possam estar concentrados no esmegma e diminui a probabilidade de infecção por tipos potencialmente oncogênicos de HPV. O DNA do HPV pode ser detectado em aproximadamente 50% dos pacientes com carcinoma escamoso de pênis. O HPV tipo 16 é o mais frequentemente incriminado, porém o HPV 18 também está implicado. A recente disponibilidade de uma vacina para ambos os subtipos de baixo risco (6, 11) e de alto risco (16, 18) de HPV pode ajudar a reduzir a incidência desse tumor, bem como a do condiloma acuminado. O tabagismo também eleva o risco de desenvolver câncer de pênis.

Morfologia

O carcinoma escamoso do pênis geralmente começa na glande ou na superfície interna do prepúcio, próximo ao sulco coronal. Dois padrões macroscópicos são observados — papilar e plano. As lesões papilares simulam o condiloma acuminado e podem produzir uma massa vegetante com aspecto de couve-flor. As lesões planas aparecem como áreas de espessamento epitelial com tonalidade acinzentada e formação de fissuras da superfície da mucosa. Com a progressão, uma pápula ulcerada se desenvolve (Fig. 21-19). Histologicamente, tanto as

lesões papilares quanto as planas representam carcinomas escamosos com graus variáveis de diferenciação. O **carcinoma verrucoso** é uma variante bem diferenciada exofítica do carcinoma escamoso, que é localmente invasiva mas raramente gera metástase. Outros subtipos menos comuns de carcinomas escamosos do pênis incluem as variantes basaloide, verrucosa e papilar.

FIGURA 21-19 Carcinoma do pênis. A glande do pênis está deformada por uma massa infiltrativa, ulcerada e firme.

Aspectos Clínicos

O carcinoma escamoso invasivo do pênis é uma lesão localmente infiltrativa, de crescimento lento, que frequentemente já estava presente há 1 ano ou mais antes de chegar à atenção do médico. As lesões são indolores até que elas sofram ulceração e infecção secundárias. Metástases para linfonodos inguinais podem ocorrer em estágios iniciais, porém a disseminação difusa é extremamente incomum até que a lesão esteja muito avançada. A avaliação clínica do envolvimento de linfonodos regionais é notoriamente imprecisa; somente 50% dos linfonodos inguinais aumentados, detectados em homens com carcinoma escamoso do pênis, contêm câncer, com o restante mostrando somente hiperplasia linfoide reativa quando examinados histologicamente. O prognóstico está relacionado ao estágio do tumor. Sem a disseminação para os linfonodos, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 66%, enquanto a metástase para os linfonodos traz uma taxa de sobrevida sombria de 27% em 5 anos.

Conceitos-chave

Lesões do Pênis

- O carcinoma escamoso e suas lesões precursoras são as lesões penianas mais importantes. Muitas estão associadas com a infecção por HPV.
- O carcinoma escamoso ocorre na glande ou corpo do pênis como uma lesão infiltrativa, ulcerada, que pode se espalhar para os nódulos inguinais e, com pouca frequência, para locais distantes. A maioria dos casos ocorre

em homens não circuncidados.
- Outras doenças importantes do pênis incluem anormalidades congênitas que envolvem a posição da uretra (epispadia, hipospadia) e doenças inflamatórias (balanite, fimose).

Testículo e Epidídimo

Condições patológicas distintas afetam o testículo e o epidídimo. No epidídimo, as condições mais importantes e mais frequentes são as doenças inflamatórias, enquanto nos testículos as principais lesões são os tumores.

Malformações Congênitas

Com exceção dos testículos não descidos (criptorquidia), anomalias congênitas são extremamente raras e incluem a ausência de um ou dois testículos e a fusão dos testículos (chamada *sinorquia*).

Criptorquidia

A criptorquidia é uma falha completa ou parcial dos testículos intra-abdominais em descer para dentro da bolsa escrotal e está associada com disfunção testicular e um risco aumentado de câncer testicular. É encontrada em aproximadamente 1% dos meninos de 1 ano de idade. Geralmente ocorre como anomalia isolada, mas pode estar acompanhada por outras malformações do trato geniturinário, como hipospadias.

A descida testicular ocorre em duas fases morfológica e hormonalmente distintas. Na primeira, a fase transabdominal, o testículo vem ficar situado no abdome inferior ou na borda pélvica. Acredita-se que essa fase seja controlada por um hormônio chamado *substância inibidora mülleriana*. Na segunda fase, a inguinoescrotal, os testículos descem pelo canal inguinal até a bolsa escrotal. Essa fase é dependente de andrógenos e possivelmente é mediada pela liberação induzida por andrógenos do peptídio relacionado ao gene de calcitonina, a partir do nervo genitofemoral. Embora os testículos possam ficar presos em qualquer lugar ao longo de seu trajeto de descida, o local mais comum é no canal inguinal. A parada testicular dentro do abdome é incomum, representando aproximadamente 5% a 10% dos casos. Embora a descida testicular seja controlada por fatores hormonais, apenas raramente a criptorquidia está associada a um distúrbio hormonal bem definido.

Morfologia

A criptorquidia é unilateral na maioria dos casos, sendo bilateral em 25% dos pacientes. As alterações histológicas do testículo malposicionado começam precocemente já aos 2 anos de idade. São caracterizadas por uma **parada no desenvolvimento de célula germinativa** associado a uma **hialinização acentuada e espessamento da membrana basal** dos túbulos espermáticos (Fig. 21-20). Eventualmente, os túbulos aparecem como cordões densos de tecido conjuntivo hialino contornados por membranas basais proeminentes. Ocorre um aumento concomitante no estroma intersticial. Uma vez que as células de Leydig são poupadas, elas parecem proeminentes. Como seria esperado com a atrofia tubular progressiva, o testículo criptorquídico tem tamanho pequeno e consistência firme como resultado de alterações fibróticas. Alterações histológicas similares podem também ser vistas no testículo contralateral (descido) em homens com criptorquidia unilateral, sugerindo que o criptorquidismo é um marcador de algum defeito intrínseco no desenvolvimento ou função testicular.

FIGURA 21-20 **A,** Testículo normal mostrando túbulos com espermatogênese ativa. **B,** Atrofia testicular na criptorquidia. Os túbulos mostram as células de Sertoli, mas sem a espermatogênese. Há espessamento das membranas basais e um aparente aumento nas células intersticiais de Leydig.

A criptorquidia é completamente assintomática e chama a atenção quando se descobre que o saco escrotal está vazio, ou pelo paciente ou por um médico examinador. Além de esterilidade, a criptorquidia pode estar associada a outras morbidades. Quando o testículo está situado no canal inguinal, ele fica particularmente exposto a trauma e lesões por esmagamento. Uma hérnia inguinal concomitante acompanha o testículo não descido em aproximadamente 10% a 20% de casos. Além disso, o testículo não descido apresenta maior risco de desenvolvimento de câncer testicular do que o testículo descido.

Durante o primeiro ano de vida, a maioria dos testículos criptorquídicos inguinais desce espontaneamente para o escroto. Os que permanecem sem descer requerem correção cirúrgica, de preferência antes do estabelecimento de deterioração histológica ao redor dos 2 anos de idade. A orquidopexia (colocação na bolsa escrotal) não garante a fertilidade; espermatogênese deficiente foi relatada em 10% a 60% dos pacientes nos quais um reposicionamento cirúrgico foi realizado. Em que extensão o risco de câncer é reduzido após a orquidopexia ainda não está claro, e o risco está mudando conforme a orquidopexia tem sido oferecida a pacientes com idade cada vez mais jovem ao longo das últimas décadas (recomendações atuais são para correção na idade de 6 a 12 meses). O câncer também pode se desenvolver no testículo contralateral normalmente descido, apoiando ainda mais a ideia de que a criptorquidia sinaliza a presença de um defeito no desenvolvimento testicular e na diferenciação celular e que não está relacionada à posição anatômica.

Conceitos-chave

Criptorquidia

- A criptorquidia refere-se à descida incompleta dos testículos do abdome para o escroto e está presente em cerca de 1% das crianças do sexo masculino de 1 ano de idade.
- A criptorquidia bilateral ou, em alguns casos, até mesmo unilateral está associada à atrofia tubular e à esterilidade.
- O testículo criptorquídico acarreta em um risco três a cinco vezes maior de câncer testicular, que surge a partir de focos de neoplasia de células germinativas intratubulares dentro dos túbulos atróficos. A orquidopexia reduz o risco de câncer e de esterilidade.

Alterações Regressivas

Atrofia e Diminuição da Fertilidade

A atrofia testicular pode ser causada por uma de várias condições, incluindo: (1) estreitamento aterosclerótico progressivo do suprimento sanguíneo na idade avançada; (2) estágio final de uma orquite inflamatória; (3)

criptorquidia; (4) hipopituitarismo; (5) desnutrição generalizada ou caquexia; (6) irradiação; (7) administração prolongada de antiandrogênicos (tratamento para carcinoma de próstata avançado); e (8) atrofia por exaustão, podendo seguir uma estimulação persistente por altos níveis de hormônio foliculoestimulante hipofisário. As alterações macro e microscópicas seguem o padrão já descrito para criptorquidia. A atrofia ocasionalmente ocorre como falha primária de origem genética, como na síndrome de Klinefelter (Cap. 5).

Inflamação

Inflamações são decididamente mais comuns no epidídimo do que no testículo. Dos três principais estados inflamatórios específicos que afetam o testículo e o epidídimo, gonorreia e tuberculose quase que invariavelmente surgem no epidídimo, enquanto a sífilis afeta primeiramente o testículo.

Epididimite e Orquite Inespecíficas

A epididimite e a possível orquite subsequente estão comumente relacionadas a infecções do trato urinário (cistite, uretrite, prostatite) que atingem o epidídimo e o testículo pelo ducto deferente ou pelos vasos linfáticos do cordão espermático. A causa da epididimite varia com a idade do paciente. Embora rara em crianças, a epididimite na infância geralmente está associada a uma anormalidade geniturinária congênita e infecção por bastonetes Ggram-negativos. Em homens sexualmente ativos com menos de 35 anos, os patógenos sexualmente transmissíveis *C. trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* são os agentes mais frequentes. Em homens acima de 35 anos, os patógenos comuns do trato urinário, como *E. coli* e *Pseudomonas*, são responsáveis pela maioria das infecções.

Morfologia

A invasão bacteriana induz a uma inflamação aguda inespecífica, caracterizada por congestão, edema e infiltração por neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Embora a infecção permaneça mais ou menos limitada ao tecido conjuntivo intersticial no estágio inicial, rapidamente se estende para envolver os túbulos, podendo progredir para formação franca de abscesso ou necrose supurativa completa de todo o epidídimo (Fig. 21-21). Geralmente, após ter envolvido o epidídimo, a infecção se estende para o testículo, despertando uma reação inflamatória semelhante. Esse envolvimento inflamatório do epidídimo e do testículo frequentemente é seguido por cicatrização fibrótica, que em muitos casos leva à esterilidade. Normalmente, as células de Leydig não são totalmente destruídas, e como um resultado a produção de androgênio pelos testículos pode ser relativamente pouco afetada.

FIGURA 21-21 Epididimite aguda causada por infecção gonocócica. O epidídimo foi substituído por um abscesso. O testículo normal é observado *à direita*.

Orquite Granulomatosa (Autoimune)

A orquite granulomatosa idiopática surge na meia-idade como uma massa testicular moderadamente macia, de início súbito, algumas vezes associada à febre. Contudo, pode aparecer insidiosamente como uma massa testicular indolor que mimetiza um tumor testicular, daí sua importância. Histologicamente, a orquite é distinguida por granulomas restritos aos túbulos espermáticos. As lesões lembram muito os tubérculos, porém diferem pelo fato de a reação granulomatosa estar presente difusamente em todo o testículo, sendo confinada aos túbulos seminíferos. Apesar da suspeita de uma base autoimune, a causa dessas lesões permanece desconhecida.

Inflamações Específicas

Gonorreia

A extensão da infecção da uretra posterior para a próstata, vesículas seminais e para o epidídimo constitui a evolução comum de uma infecção gonocócica negligenciada. Em casos graves, abscessos do epidídimo podem se desenvolver, levando a grande destruição e cicatrizes. A infecção pode também se disseminar para o testículo e produzir orquite supurativa.

Caxumba

A caxumba é uma doença viral sistêmica que afeta mais comumente crianças em idade escolar. O envolvimento testicular é extremamente raro nesse grupo etário. Entretanto, em homens após a puberdade a orquite ocorre em 20% a 30% dos casos. Na maioria das vezes, uma orquite intersticial aguda se desenvolve aproximadamente 1 semana após o início da tumefação da glândula parótida.

Tuberculose

Quando se trata do trato genital masculino, a tuberculose quase invariavelmente começa no epidídimo, de onde ela pode se disseminar para o testículo. A infecção inicia as reações morfológicas clássicas de inflamação

granulomatosa caseosa característica da tuberculose em outras partes.

Sífilis

O testículo e o epidídimo podem ser afetados tanto na sífilis adquirida quanto na congênita, mas quase invariavelmente o testículo é envolvido inicialmente, e em muitos casos o epidídimo é poupado por completo. O padrão morfológico da reação assume duas formas: (1) a produção de gomas ou (2) uma inflamação intersticial difusa que produz a marca histológica de infecções sifilíticas, endarterite obliterante envolta por denso agregado de linfócitos e plasmócitos.

Doenças Vasculares

Torção

A torção do cordão espermático tipicamente interrompe a drenagem venosa do testículo. Se não tratada, ela frequentemente leva ao infarto testicular e, portanto, representa uma das poucas verdadeiras emergências urológicas. As artérias de paredes espessas permanecem patentes, produzindo congestão vascular intensa seguida por infarto hemorrágico.

Há duas situações nas quais a torção testicular ocorre. A torção neonatal ocorre dentro do útero ou pouco após o nascimento. Ela não está associada a qualquer defeito anatômico que justifique sua ocorrência. A torção em adultos é tipicamente observada na adolescência e se apresenta com dor testicular de início súbito. Frequentemente ocorre sem qualquer lesão desencadeante, e pode ocorrer até mesmo durante o sono. Se o testículo for destorcido manualmente dentro de aproximadamente 6 horas após o início da torção, existe uma boa chance de que ele permaneça viável. Em contraste com a torção neonatal, a torção em adultos resulta de um defeito anatômico bilateral que leva ao aumento da mobilidade dos testículos (*deformidade em badalo de sino*). Para prevenir a recorrência catastrófica de torção no testículo contralateral, o testículo não afetado pela torção é cirurgicamente fixado ao escroto (*orquidopexia*).

Morfologia

Dependendo da duração do processo, as alterações morfológicas variam desde uma congestão intensa a hemorragia generalizada, até o infarto testicular (Fig. 21-22). Em estágios tardios, o testículo aumenta acentuadamente de tamanho e mostra-se inteiramente formado por tecido hemorrágico, mole e necrótico.

FIGURA 21-22 Torção do testículo.

Tumores do Cordão Espermático e Paratesticulares

Lipomas são lesões comuns que envolvem o cordão espermático proximal, identificados no momento de reparo de hérnia inguinal. Embora diagnosticadas como "lipomas", muitas dessas lesões provavelmente representam um tecido adiposo retroperitoneal que foi puxado para o canal inguinal juntamente com o saco herniário, e não uma neoplasia verdadeira.

O tumor paratesticular benigno mais comum é o *tumor adenomatoide*. Embora essas lesões tenham natureza mesotelial, não são citadas como mesoteliomas para que sejam diferenciadas de outras lesões mesoteliais que possam ocorrer nesse local. Os tumores adenomatoides geralmente consistem em nódulos pequenos, ocorrendo tipicamente próximo ao polo superior do epidídimo. Embora macroscopicamente bem circunscritos, microscopicamente podem ser minimamente invasivos para o testículo adjacente. A importância dessa lesão é que este é um dos poucos tumores benignos que ocorrem próximos ao testículo. Se o patologista puder identificar a natureza dessa lesão em cortes de congelação intraoperatórios, a excisão local do tumor adenomatoide pode poupar o paciente de uma orquiectomia.

Os mais comuns tumores paratesticulares malignos são os rabdomiossarcomas em crianças e lipossarcomas em adultos.

Tumores Testiculares

As neoplasias testiculares englobam uma variedade impressionante de tipos anatômicos e podem ser divididas em duas categorias principais: tumores de células germinativas (95%) e tumores do estroma gonadal e dos cordões sexuais (Tabela 21-5). Os tumores de células germinativas são subdivididos em seminomas e não seminomas. A maioria dos tumores de células germinativas consiste em tipos de câncer agressivos capazes de disseminação ampla e rápida, embora a maioria possa ser curada com a terapia atual. Os tumores do estroma gonadal e do cordão sexual, em contraste, geralmente são benignos.

Tabela 21-5

Classificação Patológica de Tumores Testiculares Comuns

Tumores de Células Germinativas
Tumores seminomatosos
Seminoma

- Seminoma espermatocítico
- Tumores não seminomatosos
  - Carcinoma embrionário
  - Tumor do saco vitelino (seio endodérmico)
  - Coriocarcinoma
- Teratoma
- Tumores do cordão sexual-estroma gonadal
  - Tumores de células de Leydig
  - Tumores de células de Sertoli

Tumores de Células Germinativas

Na faixa etária de 15 a 34 anos, os tumores testiculares de células germinativas constituem o mais comum tipo de tumor em homens e causam aproximadamente 10% de todas as mortes por câncer. A incidência de tumores testiculares nos Estados Unidos é de aproximadamente seis a cada 100.000, resultando em aproximadamente 300 mortes por ano. Por motivos inexplicáveis, existe um aumento mundial na incidência desses tumores nos últimos anos. Nos Estados Unidos, esses tumores são muito mais comuns em caucasianos do que em negros (proporção de 5:1).

Fatores Ambientais

Os fatores ambientais desempenham um papel nos tumores germinativos testiculares, como foi demonstrado por estudos de migração populacional. Por exemplo, a incidência de tumores germinativos testiculares na Finlândia é aproximadamente duas vezes menor que na Suécia, mas a segunda geração de imigrantes finlandeses para a Suécia apresenta uma incidência de tumor que se aproxima daquela observada na população sueca. Os tumores germinativos testiculares estão associados a um espectro de distúrbios coletivamente conhecidos como *síndrome de disgenesia testicular (SDT).* Os componentes desta síndrome incluem criptorquidia, hipospadia e qualidade pobre do esperma. Foi proposto que essas condições são aumentadas pela exposição intrauterina a pesticidas e estrógenos não esteroides. A mais importante associação é a criptorquidia, que é observada com aproximadamente 10% dos tumores de células germinativas testiculares. Curiosamente, a síndrome de Klinefelter está associada a um risco muito aumentado (50 vezes acima do normal) de desenvolvimento de tumores de células germinativas mediastinais, mas esses pacientes não desenvolvem tumores testiculares.

Fatores Genéticos

Existe uma forte predisposição familiar associada ao desenvolvimento de tumores de células germinativas testiculares. O risco relativo de desenvolvimento desses tumores é quatro vezes maior que o normal em pais ou filhos de pacientes afetados, e é oito a 10 vezes maior em irmãos. Vários *loci* genéticos têm sido associados ao risco familiar para tumor de células germinativas, incluindo os genes que codificam o ligante para o receptor de tirosina-cinase KIT e BAK, os quais, você pode recordar, são importantes indutores de morte celular por apoptose (Cap. 1). Curiosamente, também se supõe que esses genes desempenhem um papel no desenvolvimento gonadal.

Classificação

Uma classificação simples dos tipos mais comuns de tumores testiculares é apresentada na Tabela 21-5. Dois grandes grupos são reconhecidos. *Tumores seminomatosos* são compostos por células que lembram as células germinativas primordiais ou os gonócitos primordiais. Os *tumores não seminomatosos* podem ser compostos por células não diferenciadas que lembram células-tronco embrionárias, como no caso do carcinoma embrionário, porém as células malignas podem se diferenciar em várias linhagens, gerando tumores de saco vitelino, coriocarcinomas e teratomas. Os tumores de células germinativas podem apresentar um único componente tecidual, mas em aproximadamente 60% dos casos, os tumores contêm misturas de componentes seminomatosos e não seminomatosos e múltiplos tecidos.

Patogenia

A maioria dos tumores de células germinativas testiculares se origina de uma lesão denominada neoplasia de células germinativas intratubulares (ITGCN, do inglês, *intratubular germ cell neoplasia*). As exceções a essa regra são os tumores pediátricos do saco vitelino e teratomas, e seminomas espermatocíticos em adultos, todos os quais são de origem incerta. Acredita-se que a ITGCN surja na vida intrauterina e permaneça dormente até a puberdade, progredindo depois para seminomas ou tumores não seminomatosos. A lesão consiste em células germinativas primordiais atípicas com núcleos grandes e citoplasma claro, que têm aproximadamente o dobro do tamanho das células germinativas normais. Essas células retêm a expressão dos fatores de transcrição OCT3/4 e NANOG, que são importantes na manutenção das células-tronco pluripotenciais. A ITGCN compartilha algumas das alterações genéticas que são encontradas em tumores de células germinativas. Uma, que é especialmente importante, é a duplicação do braço curto do cromossomo 12 (12p) na forma de um isocromossomo i(12p), uma alteração citogenética que é invariavelmente encontrada em tumores de células germinativas invasivos, independentemente do tipo histológico. Mutações ativadoras do gene que codifica o receptor tirosina-cinase KIT, que podem estar presentes em seminomas, também estão presentes em ITGCN. Aproximadamente 50% dos indivíduos com ITGCN desenvolvem tumores de células germinativas invasivos dentro de 5 anos após o diagnóstico, e pode ser que praticamente todos os pacientes com ITGCN eventualmente desenvolvam tumores invasivos.

Seminoma

Os seminomas constituem o tipo mais comum de tumor de células germinativas, representando aproximadamente 50% desses tumores. A incidência máxima ocorre na terceira década e quase nunca ocorre na faixa etária infantil. Um tumor idêntico surge no ovário, onde é chamado de *disgerminoma* (Cap. 22). Os seminomas contêm um isocromossomo 12p e expressam OCT3/4 e NANOG. Aproximadamente 25% desses tumores têm mutações ativadores de *KIT*. A amplificação e a superexpressão de *KIT* através de outros mecanismos desconhecidos também foram relatadas.

Morfologia

Se não especificado de outro modo, "seminoma" se refere ao seminoma "clássico" ou "típico". O seminoma espermatocítico, apesar de seu nome similar, é um tumor distinto discutido posteriormente. Os seminomas produzem massas volumosas, algumas vezes correspondendo a 10 vezes o tamanho de um testículo normal. Um seminoma típico possui uma superfície de corte lobulada, cinza-esbranquiçada, homogênea, geralmente isenta de hemorragia ou necrose (Fig. 21-23). Geralmente a túnica albugínea não está infiltrada, mas ocasionalmente ocorre extensão para o epidídimo, cordão espermático ou bolsa escrotal.

FIGURA 21-23 O seminoma do testículo aparece como uma massa homogênea bem circunscrita, pálida e carnosa.

Microscopicamente, o seminoma típico é composto por lençóis de células uniformes, divididos por finos septos de tecido fibroso, contendo infiltrado linfocítico, formando lóbulos pouco delimitados (Fig. 21-24*A*). **A célula do seminoma clássico é grande, redonda a poliédrica, possuindo uma membrana celular nítida, citoplasma claro ou de aspecto hidrópico, e um núcleo central volumoso com um ou dois nucléolos proeminentes** (Fig. 21-24*B*). A frequência de mitoses varia. O citoplasma contém quantidades variáveis de glicogênio. Alguns tumores têm características anaplásicas (seminoma anaplásico), incluindo frequentes células gigantes tumorais e maior atividade mitótica, mas isso não parece ser o prenúncio de um pior prognóstico que o seminoma clássico, quando pareados por estágio. Por imuno-histoquímica, as células de seminoma coram positivamente para KIT (independentemente do estado mutacional de KIT), OCT4 e fosfatase alcalina placentária (PLAP). Algumas células dispersas positivas para queratina podem estar presentes.

FIGURA 21-24 Seminoma. **A,** Pequeno aumento mostra células de seminoma claras, divididas em lóbulos mal demarcados por septos delicados. **B,** Exame microscópico revela grandes células com bordas celulares nítidas, núcleos pálidos, nucléolos proeminentes, e um infiltrado linfocítico esparso.

Aproximadamente 15% dos seminomas contêm sinciciotrofoblastos. Nesse subgrupo de pacientes, os níveis séricos de gonadotrofina coriônica humana (HCG) estão elevados, embora não na mesma extensão que a observada em pacientes com coriocarcinoma. Os seminomas também podem ser acompanhados por uma reação granulomatosa pouco definida, em contraste com os granulomas distintos e bem formados observados na tuberculose.

Seminoma Espermatocítico

Em contraste com o seminoma clássico descrito anteriormente, o seminoma espermatocítico é um tumor raro de células germinativas de crescimento lento, que afeta predominantemente os homens mais velhos. Embora relacionado por nome ao seminoma, o seminoma espermatocítico é um tumor diferente tanto clínica quanto histologicamente. O seminoma espermatocítico é um tumor raro, representando 1% a 2% de todas as neoplasias de células germinativas testiculares. A idade de envolvimento é muito mais tardia que a maioria dos tumores testiculares: os indivíduos afetados são geralmente mais velhos que 65 anos de idade. Por ser um tumor de crescimento lento que não produz metástases, o prognóstico é excelente.

Morfologia

O seminoma espermatocítico tende a apresentar uma superfície de corte mole, acinzentada e pálida, que algumas vezes revela cistos mucoides. O seminoma espermatocítico contém três populações celulares, todas misturadas: (1) células de tamanho médio, as mais numerosas, contendo um núcleo redondo e citoplasma eosinófilo; (2) células menores com uma fina borda de citoplasma eosinófilo semelhante aos espermatócitos secundários; e (3) células gigantes dispersas, uni ou multinucleadas. A cromatina em algumas células de tamanho intermediário é semelhante à observada na fase meiótica de espermatócitos não neoplásicos (cromatina em espirema). Em contraste com os seminomas típicos, os seminomas espermatocíticos não possuem linfócitos, granulomas, sinciciotrofoblastos, locais de origem extratesticular, mistura com outros tumores de células germinativas e associação com ITGCN.

Carcinoma Embrionário

Os carcinomas embrionários ocorrem principalmente no grupo etário de 20 a 30 anos. Esses tumores são mais agressivos que os seminomas.

Morfologia

A maioria dos tumores primários é menor que o seminoma e não substitui o testículo inteiro. Entretanto, a extensão através da túnica albugínea para o epidídimo ou para o cordão ocorre frequentemente. Na superfície de corte, o tumor frequentemente é variegado, com margens pouco demarcadas, e com pontilhado por focos de hemorragia ou de necrose (Fig. 21-25). **Histologicamente as células crescem em padrão alveolar ou tubular, algumas vezes formando convoluções papilares** (Fig. 21-26). **Lesões mais indiferenciadas podem exibir lençóis celulares.** Glândulas bem formadas estão ausentes. As células neoplásicas possuem um aspecto epitelial, são grandes e anaplásicas e possuem núcleos hipercromáticos com nucléolos proeminentes. As bordas celulares geralmente são indistintas e existe uma variação considerável no tamanho e na forma das células e dos núcleos. Figuras mitóticas e células gigantes tumorais são frequentemente observadas. Os carcinomas embrionários compartilham alguns marcadores com os seminomas, como OCT3/4 e PLAP, porém diferem por serem positivos para citoqueratina e CD30, e negativos para KIT.

FIGURA 21-25 Carcinoma embrionário. Em contraste com o seminoma ilustrado na Figura 21-23, o carcinoma embrionário é uma massa hemorrágica.

FIGURA 21-26 O carcinoma embrionário mostra lençóis de células indiferenciadas, assim como diferenciação glandular primitiva. Os núcleos são grandes e hipercromáticos.

Tumor do Saco Vitelino

Também conhecido como *tumor do seio endodérmico*, o tumor do saco vitelino é de interesse porque é o tumor testicular mais comum em lactentes e crianças até 3 anos de idade. Nesse grupo etário, apresenta um prognóstico muito bom. Em adultos, a forma pura desse tumor é rara; por outro lado, elementos do saco vitelino frequentemente ocorrem em combinação com o carcinoma embrionário.

Morfologia

Esses tumores são não encapsulados e apresentam um aspecto mucinoso, branco-amarelado, homogêneo. Eles são compostos de uma trama rendada (reticular) de células cuboides ou aplanadas de tamanho médio. Além disso, estruturas papilares, cordões sólidos de células e uma enormidade de outros padrões menos comuns podem ser encontrados. Em aproximadamente 50% dos tumores, são vistas estruturas semelhantes aos seios endodérmicos (corpos de **Schiller-Duval**); estas consistem em um grupamento mesodérmico com um capilar central envolto por camadas de células viscerais e parietais semelhantes a glomérulos primitivos. Presentes dentro e fora do citoplasma estão glóbulos eosinófilos, de aspecto hialino, no qual α-fetoproteína (AFP) e α_1-antitripsina podem ser demonstradas por métodos de imunocitoquímica. A presença de AFP nas células tumorais é altamente característica e destaca sua semelhança com células do saco vitelino.

Coriocarcinoma

O coriocarcinoma é uma forma altamente maligna de tumor testicular. Em sua forma "pura", o coriocarcinoma é raro, constituindo menos de 1% de todos os tumores de células germinativas.

Morfologia

Os coriocarcinomas frequentemente não causam aumento testicular e são detectados apenas como um pequeno nódulo palpável. Tipicamente, esses tumores são pequenos, raramente maiores que 5 cm de diâmetro. Hemorragia e necrose são extremamente comuns. Histologicamente, os tumores contêm dois tipos celulares, **sinciciotrofoblastos** e **citotrofoblastos** (Fig. 21-27). Sinciciotrofoblastos são células grandes, multinucleadas, com abundante citoplasma vacuolado, eosinófilo, contendo HCG, o que é facilmente detectado por imuno-histoquímica. Citotrofoblastos são mais regulares e tendem a ser poligonais, com bordas nítidas e citoplasma claro; crescem em cordões ou massas e possuem um núcleo único, razoavelmente uniforme. Esse tumor também pode surgir no trato genital feminino (Cap. 21).

FIGURA 21-27 O coriocarcinoma mostra células citotrofoblásticas (*cabeça de seta*), com núcleos centrais e células sinctiotrofoblásticas (*seta*) com múltiplos núcleos escuros dentro de um citoplasma eosinófilo. Hemorragia e necrose são vistas no *campo superior direito*.

Teratoma

A designação *teratoma* se refere a tumores testiculares que apresentam vários componentes celulares ou organoides reminiscentes dos derivados normais de mais de uma camada germinativa. Podem ocorrer em qualquer idade desde a infância até a vida adulta. As formas puras de teratoma são razoavelmente comuns em lactentes e crianças, perdendo em frequência apenas para tumores do saco vitelino. Em adultos, teratomas puros são raros, constituindo 2% a 3% dos tumores de células germinativas. Contudo, a frequência de teratomas mesclados com outros tumores de células germinativas corresponde a aproximadamente 45%.

Morfologia

Macroscopicamente, os teratomas em geral são grandes, variando de 5 a 10 cm de diâmetro. Uma vez que são compostos por vários tecidos, o aspecto macroscópico é heterogêneo, com áreas sólidas, algumas vezes cartilaginosas, e áreas císticas (Fig. 21-28). Hemorragia e necrose geralmente indicam combinação com carcinoma embrionário, coriocarcinoma ou ambos.

FIGURA 21-28 Teratoma de testículo. A superfície de corte variegada, com cistos, reflete a multiplicidade de tipos de tecidos encontrados histologicamente.

Os teratomas são compostos por uma confusa coleção heterogênea de células diferenciadas ou estruturas organoides, **como tecido neural, feixes musculares, ilhas de cartilagem, agrupamentos de epitélio escamoso, estruturas que lembram glândula tireoide, epitélio brônquico ou bronquiolar e partes da parede intestinal ou substância cerebral**, todos em meio a um estroma fibroso ou mixoide (Fig. 21-29). Os elementos podem ser maduros (lembrando os diversos tecidos adultos) ou imaturos (compartilhando características histológicas com o tecido fetal ou embrionário).

FIGURA 21-29 O teratoma do testículo consiste em um conjunto desorganizado de glândulas, cartilagem, músculo liso e estroma imaturo.

Raramente, tumores malignos de células não germinativas podem ter origem em um teratoma, um fenômeno que é citado como "teratoma com transformação maligna". A transformação pode assumir a forma de um carcinoma escamoso, adenocarcinoma secretor de mucina, sarcoma ou outros cânceres. A importância de reconhecer uma malignidade de células não germinativas originada em um teratoma é que esses tumores secundários são resistentes à quimioterapia; portanto, a única esperança de cura reside na possibilidade de ressecção do tumor. Essas malignidades de células não germinativas possuem um isocromossomo 12p, provando uma relação clonal ao teratoma que o precede.

Em crianças, os teratomas maduros diferenciados geralmente seguem um curso benigno. **Em homens após a puberdade, todos os teratomas são considerados malignos**, capazes de comportamento metastático, independentemente de os elementos serem maduros ou imaturos. Consequentemente, não é crucial detectar a imaturidade em um teratoma testicular em um homem após a puberdade.

Tumores Mistos

Aproximadamente 60% dos tumores testiculares são compostos por mais de um padrão "puro". Os mistos mais comuns incluem: teratomas, carcinomas embrionários e tumores do saco vitelino; seminoma com carcinoma embrionário; e carcinoma embrionário com teratoma (*teratocarcinoma*). Na maioria dos casos, o prognóstico é agravado pela presença de um elemento mais agressivo.

Aspectos Clínicos dos Tumores de Células Germinativas Testiculares

Embora o aumento indolor do testículo seja um aspecto característico das neoplasias de células germinativas, qualquer massa testicular sólida deve ser considerada neoplásica até que se prove o contrário. A biópsia de uma neoplasia testicular está associada a um risco de implante do tumor no trajeto do procedimento, o que exigiria a excisão da pele escrotal além da orquiectomia. Consequentemente, a conduta padrão para uma massa testicular sólida consiste na orquiectomia radical, baseada na suposição de malignidade.

Os tumores testiculares possuem um modo de disseminação característico. A *disseminação linfática* é comum a

todas as formas de tumores testiculares. Em geral, os linfonodos para-aórticos retroperitoneais são os primeiros envolvidos. A disseminação subsequente pode ocorrer para os linfonodos mediastinais e supraclaviculares. A *disseminação hematogênica* ocorre primariamente para os pulmões, porém fígado, cérebro e ossos também podem ser envolvidos. A histologia das metástases pode diferir daquelas da lesão testicular. Por exemplo, um carcinoma embrionário pode apresentar um quadro teratomatoso nos depósitos secundários. Como discutido anteriormente, uma vez que todos esses tumores são derivados de células germinativas pluripotentes, a aparente diferenciação "anterógrada" e "retrógrada" observada em diferentes locais não é totalmente surpreendente. Outra explicação para os padrões morfológicos diferentes em sítios primários e metastáticos é que componentes minoritários no tumor primário que não respondem à quimioterapia sobrevivem e se tornam, posteriormente, o padrão metastático dominante.

Por causa dos diferentes comportamentos, os tumores do testículo são separados em duas categorias amplas: seminoma e tumores de células germinativas não seminomatosos (NSGCTs, do inglês, *nonseminomatous germ cell tumors*).

- Os seminomas tendem a permanecer localizados no testículo por um longo tempo e, como consequência, aproximadamente 70% se apresentam em estádio clínico I (ver adiante). Em contraste, aproximadamente 60% dos homens com NSGCTs apresentam doença clinicamente avançada (estádios II e III).
- As metástases dos seminomas tipicamente envolvem os linfonodos. A extensão hematogênica ocorre mais tarde no curso da disseminação. NSGCTs não apenas sofrem metástase antes, mas também utilizam a via hematogênica com maior frequência.
- O raro coriocarcinoma puro é o NSGCT mais agressivo. Pode não causar qualquer aumento testicular, mas, em vez disso, dissemina-se predominante e rapidamente pela corrente sanguínea. Portanto, pulmões e fígado são envolvidos precocemente em virtualmente todos os casos.

Resumindo, em comparação aos seminomas, NSGCTs são biologicamente mais agressivos e em geral apresentam um pior prognóstico.

Nos Estados Unidos, são definidos três estádios clínicos de tumores testiculares:

- Estádio I: tumor confinado ao testículo, epidídimo ou cordão espermático.
- Estádio II: disseminação a distância confinada aos linfonodos retroperitoneais, abaixo do diafragma.
- Estádio III: metástases além dos linfonodos retroperitoneais ou acima do diafragma.

Biomarcadores

Os tumores de células germinativas do testículo frequentemente secretam hormônios polipeptídicos e algumas enzimas que podem ser detectados no sangue por ensaios sensíveis. Esses marcadores biológicos incluem HCG, AFP e lactato desidrogenase, que são valiosos no diagnóstico e tratamento do câncer testicular. A elevação da lactato desidrogenase está correlacionada à massa de células tumorais e fornece uma ferramenta para avaliar a carga tumoral. Uma elevação acentuada dos níveis séricos de AFP ou HCG é produzida por elementos de tumor do saco vitelino e de coriocarcinoma, respectivamente. Esses dois marcadores estão elevados em mais de 80% dos indivíduos com NSGCT no momento do diagnóstico. Como explicado anteriormente, cerca de 15% dos seminomas apresentam células gigantes sinciciotrofoblásticas e elevação mínima dos níveis de HCG, o que não afeta o prognóstico. No contexto de tumores testiculares, o valor dos marcadores séricos é quádruplo:

- Na avaliação das massas testiculares.
- No estadiamento de tumores de células germinativas testiculares. Por exemplo, após orquiectomia, a elevação persistente das concentrações de HCG ou AFP indica doença em estádio II, mesmo que os linfonodos pareçam ter tamanho normal em estudos de imagem.
- Na avaliação da carga tumoral.
- No monitoramento da resposta à terapia. Após erradicação dos tumores, ocorre uma queda rápida nos níveis séricos de AFP e HCG. Com dosagens seriadas, frequentemente é possível prever a recorrência antes que os pacientes se tornem sintomáticos ou desenvolvam qualquer outro sinal clínico de recorrência.

A terapia e o prognóstico dos tumores testiculares dependem em grande parte do estádio clínico e do tipo histológico. O seminoma, que é radiossensível e tende a permanecer localizado por longos períodos, apresenta melhor prognóstico. Mais de 95% dos pacientes com doença em estádios I e II podem ser curados. Entre os NSGCTs, o subtipo histológico não influencia o prognóstico de modo significativo, e, consequentemente, eles são tratados como um grupo. Aproximadamente 90% dos pacientes com NSGCTs podem obter remissão completa

com uma quimioterapia agressiva e a maioria pode ser curada. O coriocarcinoma puro apresenta um prognóstico reservado. Contudo, quando ele constitui um componente minoritário de um tumor de células germinativas misto, o prognóstico é afetado de um modo menos adverso. Em todos os tumores testiculares, as metástases a distância, se presentes, geralmente ocorrem dentro dos primeiros 2 anos após o tratamento.

Tumores do Cordão Sexual-Estroma Gonadal

Como indicado na Tabela 21-5, os tumores do cordão sexual-estroma gonadal são subclassificados com base em sua suposta histogênese e diferenciação. Os dois membros mais importantes desse grupo — os tumores de células de Leydig e tumores de células de Sertoli — são descritos aqui.

Tumores de Células de Leydig

Os tumores de células de Leydig são particularmente interessantes, porque elaboram andrógenos e em alguns casos tanto andrógenos quanto estrógenos e até mesmo corticosteroides. Eles podem surgir em qualquer idade, embora a maioria dos casos ocorra entre 20 e 60 anos. Como ocorre com outros tumores testiculares, a mais comum forma de apresentação é a tumefação testicular, porém, em alguns pacientes, ginecomastia pode ser o primeiro sintoma. Em crianças, os efeitos hormonais, manifestados primariamente como precocidade sexual, são as características dominantes.

Morfologia

Essas neoplasias formam nódulos circunscritos, geralmente com menos de 5 cm de diâmetro. Possuem uma característica superfície de corte homogênea, marrom-dourada. Histologicamente, as células de Leydig neoplásicas têm uma aparência que é semelhante à das células de Leydig normais. Elas são grandes, redondas ou poligonais e possuem um abundante citoplasma eosinófilo granular com um núcleo central redondo. O citoplasma frequentemente contém gotículas lipídicas, vacúolos ou pigmento de lipofuscina, e, mais caracteristicamente, **cristaloides de Reinke**, que são vistos em aproximadamente 25% dos tumores. Aproximadamente 10% dos tumores em adultos são invasivos e produzem metástases; a maior parte é benigna.

Tumores de Células de Sertoli

A maioria dos tumores de células de Sertoli é hormonalmente silenciosa e se apresenta como uma massa testicular. Essas neoplasias aparecem como nódulos pequenos, firmes, com uma superfície de corte de branco-acinzentada a amarelada, homogênea. Histologicamente, as células tumorais estão organizadas em trabéculas nítidas que tendem a formar estruturas cordonais e túbulos. A maioria dos tumores de células de Sertoli é benigna, mas aproximadamente 10% seguem um curso maligno.

Gonadoblastoma

Os gonadoblastomas são neoplasias raras constituídas por uma mistura de células germinativas e elementos do estroma gonadal, que quase sempre surgem nas gônadas com alguma forma de disgenesia testicular (ver anteriormente). Em alguns casos, o componente de células germinativas torna-se maligno, originando um seminoma.

Linfoma Testicular

Linfomas não Hodgkin agressivos representam 5% das neoplasias testiculares e são a forma mais comum de neoplasias testiculares em homens acima de 60 anos de idade. Embora seja um tumor raro do testículo, o linfoma testicular está incluído aqui porque os pacientes afetados podem apresentar apenas uma massa testicular, mimetizando outros tumores testiculares mais comuns. Na maioria dos casos, a doença já está disseminada no momento da detecção. Os linfomas testiculares mais comuns, em ordem decrescente de frequência, são o linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt e o linfoma de células NK/T extranodal positivo para EBV (Cap. 13). Os linfomas testiculares possuem maior propensão de envolvimento do sistema nervoso central do que tumores semelhantes originados em outros locais.

Conceitos-chave

Tumores Testiculares

- Tumores testiculares são a causa mais comum de aumento testicular indolor. Eles ocorrem com maior frequência em associação com o testículo criptorquídico e com disgenesia testicular.
- Aproximadamente 95% dos tumores testiculares são originados de células germinativas; os restantes surgem de células de Sertoli ou de Leydig, entre outras. Os tumores de células germinativas podem ser compostos por um único padrão histológico (60% dos casos) ou padrões mistos (40%).
- Os padrões histológicos "puros" mais comuns de tumores de células germinativas são seminoma, carcinoma embrionário, tumor do saco vitelino, coriocarcinoma e teratoma. Tumores mistos contêm mais de um elemento, mais comumente carcinoma embrionário, teratoma, e tumor de saco vitelino.
- Clinicamente, os tumores de células germinativas testiculares podem ser divididos em dois grupos: seminomas e tumores não seminomatosos. Os seminomas tendem a permanecer localizados no testículo por um longo tempo e a se propagar principalmente para linfonodos paraórticos — a propagação para locais distantes é rara. Tumores não seminomatosos tendem a se propagar precocemente pelos vasos linfáticos e pelos vasos sanguíneos.
- A HCG é produzida por sinciciotrofoblastos e é sempre elevada em pacientes com coriocarcinomas ou seminomas contendo sinciciotrofoblastos. A AFP será elevada quando houver um componente de tumor do saco vitelino.
- Tumores de células não germinativas incluem tumores do cordão sexual-estroma gonadal e linfomas não Hodgkin.
- O linfoma não Hodgkin é o tumor testicular mais comum em homens com mais de 60 anos.

Lesões Diversas da Túnica Vaginal

Deve ser feita uma breve menção à túnica vaginal, que é uma superfície revestida por mesotélio exterior ao testículo, e que pode acumular o líquido seroso (*hidrocele*), causando aumento considerável da bolsa escrotal. Por transiluminação, geralmente é possível definir o aspecto claro e translúcido do líquido contido. As bolsas de hidrocele frequentemente são revestidas por células mesoteliais. Raramente, mesoteliomas malignos também podem surgir na túnica vaginal.

Hematocele indica a presença de sangue na túnica vaginal. É uma condição incomum, geralmente encontrada após trauma ou torção testicular ou torção do testículo, ou em indivíduos com distúrbios hemorrágicos sistêmicos. *Quilocele* se refere ao acúmulo de linfa na túnica e quase sempre é encontrada em pacientes com elefantíase que apresentam obstrução linfática grave e difusa causada, por exemplo, na filariose (Cap. 8). *Espermatocele* se refere a um pequeno acúmulo cístico de sêmen em ductos eferentes dilatados ou ductos da *rete testis*. *Varicocele* é uma veia dilatada no cordão espermático. As varicoceles podem ser assintomáticas, mas foram implicadas, em alguns homens, como um fator que contribui para a infertilidade. Podem ser corrigidas por cirurgia.

Próstata

No adulto normal, a próstata pesa aproximadamente 20 g. A próstata é um órgão retroperitoneal que envolve o colo da bexiga e a uretra e não possui uma cápsula distinta. No adulto, o parênquima prostático pode ser dividido em quatro zonas ou regiões biológica e anatomicamente distintas: zonas periférica, central, transicional e periuretral (Fig. 21-30). Os tipos de lesões proliferativas são diferentes em cada região. Por exemplo, a maioria das hiperplasias surge na zona de transição, enquanto a maioria dos carcinomas é originada na zona periférica.

FIGURA 21-30 Próstata adulta. A próstata normal contém várias regiões distintas, incluindo uma zona central (ZC), uma zona periférica (ZP), uma zona de transição (ZT) e uma zona periuretral. A maioria dos carcinomas surge da zona periférica e pode ser palpável durante o exame digital do reto. A hiperplasia nodular, em contraste, surge a partir da zona de transição situada mais centralmente e produz frequentemente obstrução urinária.

Histologicamente, a próstata é composta por glândulas revestidas por duas camadas de células: uma camada basal de epitélio cuboide baixa coberta por uma camada de células secretoras colunares (Fig. 21-31). Em muitas áreas existem pequenas dobras papilares do epitélio. Essas glândulas são separadas por um estroma fibromuscular abundante. Os andrógenos testiculares controlam o crescimento e a sobrevida das células prostáticas. A castração provoca atrofia da próstata causada por apoptose difusa.

FIGURA 21-31 Glândula prostática benigna com camada de células basais e camada de células secretoras.

FIGURA 21-32 Esquema simplificado da patogeniada da hiperplasia prostática. O papel central das células estromais em gerar di-hidrotestosterona (DHT) deve ser observado. A DHT pode também ser produzida na pele e fígado, pelos tipos 1 e 2 da 5α-redutase.

Apenas três processos patológicos afetam a glândula prostática com frequência suficiente para merecer uma discussão: inflamação, aumento nodular benigno e tumores. Desses três, os aumentos nodulares benignos são de longe os mais comuns e ocorrem com tanta frequência na idade avançada que quase podem ser considerados como um processo “normal” do envelhecimento. O carcinoma prostático também é uma lesão extremamente comum em homens e, portanto, merece maior atenção. Iniciaremos nossa discussão abordando os processos inflamatórios.

Inflamação

A prostatite pode ser dividida em várias categorias: prostatite bacteriana aguda e crônica, prostatite não bacteriana crônica, e prostatite granulomatosa.

- A **prostatite bacteriana aguda** tipicamente resulta de bactérias semelhantes àquelas que causam as infecções do trato urinário. Portanto, a maioria dos casos é causada por diversas cepas de *E. coli*, outros bastonetes Gram-negativos, enterococos e estafilococos. Os organismos são implantados na próstata geralmente por refluxo intraprostático de urina da uretra posterior ou da bexiga urinária, mas ocasionalmente se introduzem na próstata por vias linfo-hematogênicas, a partir de focos de infecção distantes. A prostatite algumas vezes se segue a manipulações cirúrgicas da uretra ou da própria glândula prostática, como cateterização, cistoscopia, dilatação uretral ou procedimentos de ressecção na próstata. Clinicamente, a prostatite bacteriana aguda está associada a febre, calafrios e disúria. Ao exame retal, a próstata é extremamente sensível e mole. O diagnóstico pode ser estabelecido por cultura de urina e pelas características clínicas.
- A **prostatite bacteriana crônica** é difícil de diagnosticar e tratar. Pode apresentar dor lombar, disúria e desconforto perineal e suprapúbico. Alternativamente, pode ser virtualmente assintomática. Os pacientes frequentemente têm uma história de infecções recorrentes do trato urinário (cistite, uretrite) causadas pelo mesmo organismo. Uma vez que a maioria dos antibióticos penetra pouco na próstata, as bactérias encontram um porto seguro no parênquima e constantemente semeiam o trato urinário. O diagnóstico de prostatite bacteriana crônica depende da demonstração de leucocitose em secreções prostáticas obtidas por expressão, juntamente com culturas bacterianas positivas. Na maioria dos casos, não há um ataque agudo antecedente e a doença aparece de modo insidioso e sem causa desencadeante óbvia. Os organismos implicados são os mesmos citados como causa de prostatite aguda.
- A **prostatite não bacteriana crônica** é a forma mais comum de prostatite observada atualmente. É indistinguível da prostatite crônica bacteriana em termos de sinais e sintomas, mas não há história de infecção recorrente do trato urinário. As secreções prostáticas obtidas por expressão da glândula contêm mais de 10 leucócitos por campo de grande aumento, porém as culturas bacterianas são uniformemente negativas.
- A **prostatite granulomatosa** pode ser específica, quando um agente infeccioso etiológico pode ser identificado, ou inespecífica. Nos Estados Unidos, a causa mais comum está relacionada à instilação de BCG na bexiga para o tratamento de câncer de bexiga superficial, discutido anteriormente neste capítulo. O BCG é uma cepa de micobactéria atenuada que origina um quadro histológico indistinguível do observado na tuberculose sistêmica. Contudo, nesse contexto de tratamento de BCG, o achado de granulomas na próstata não tem importância clínica e não exige tratamento. A prostatite granulomatosa fúngica é tipicamente observada apenas em hospedeiros imunocomprometidos. A prostatite granulomatosa inespecífica é relativamente comum e representa uma reação a secreções de ductos e ácinos prostáticos rompidos. Embora alguns desses homens apresentem uma história recente de infecção do trato urinário, não são observadas bactérias no tecido na prostatite granulomatosa inespecífica.

Morfologia

A **prostatite aguda** pode aparecer como pequenos abscessos disseminados, como grandes áreas de necrose focal coalescentes, ou como edema difuso, congestão e ecimento supurativo de toda a glândula.

Em homens com sintomas de prostatite aguda ou crônica, biópsias ou amostras cirúrgicas raramente são obtidas, dado que o diagnóstico é feito com base nos achados clínicos e laboratoriais. De fato, a biópsia em homens com suspeita de prostatite aguda é contraindicada, uma vez que pode provocar sepse. É comum observar evidências histológicas de inflamação aguda ou crônica em amostras de próstatas removidas

cirurgicamente de homens sem sintomas clínicos de prostatite aguda ou crônica. Nesses casos, os agentes etiológicos infecciosos ainda não foram identificados. Para não haver confusão com as síndromes clínicas de prostatite aguda e crônica, essas amostras de próstata são diagnosticadas usando-se termos descritivos tais como exibindo "inflamação aguda" ou "inflamação crônica", e não como "prostatite".

Conceitos-chave

Prostatite

- A prostatite bacteriana pode ser aguda ou crônica; o organismo responsável geralmente é *E. coli* ou outro bastonete Gram-negativo.
- A prostatite não bacteriana crônica, apesar de compartilhar sintomatologia com a prostatite bacteriana crônica, é de etiologia desconhecida e não responde aos antibióticos.
- A prostatite granulomatosa tem uma etiologia multifatorial, incluindo causas infecciosas e não infecciosas.

Aumento Benigno

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)[1] ou Hiperplasia Nodular

A HPB é a mais comum doença prostática benigna em homens com mais de 50 anos. Resulta de hiperplasia nodular das células do estroma prostático e células epiteliais, e muitas vezes leva a obstrução urinária. Caracteriza-se pela formação de grandes nódulos, bastante nítidos, na região periuretral da próstata, os quais, quando suficientemente grandes, comprimem e estreitam o canal uretral, causando a obstrução parcial, ou praticamente completa, da uretra. A hiperplasia nodular não é considerada uma lesão pré-maligna.

Incidência

A evidência histológica de HPB pode ser observada em aproximadamente 20% dos homens de 40 anos de idade, um número que aumenta para 70% aos 60 anos e para 90% aos 80 anos. Contudo, não existe uma correlação direta entre as alterações histológicas e os sintomas clínicos. Apenas 50% dos indivíduos que apresentam evidência microscópica de HPB possuem um aumento clinicamente detectável da próstata e, destes indivíduos, apenas 50% desenvolvem sintomas clínicos. A HPB é um problema de enorme magnitude, com aproximadamente 30% dos homens brancos norte-americanos com mais de 50 anos de idade apresentando sintomas moderados a graves.

Etiologia e Patogenia

Apesar do fato de que existe um maior número de células epiteliais e componentes estromais na área periuretral da próstata, não há evidência clara de aumento da proliferação das células epiteliais na HPB humana. Em vez disso, acredita-se que a hiperplasia origine-se principalmente de uma redução da morte celular, resultando no acúmulo de células senescentes na próstata. De acordo com essa hipótese, os andrógenos (ver adiante), que são necessários para o desenvolvimento de HPB, não somente aumentam a proliferação celular, mas também inibem a morte celular.

O principal andrógeno na próstata, constituindo 90% dos andrógenos prostáticos totais, é a di-hidrotestosterona (DHT). A DHT é formada na próstata a partir da testosterona, através da ação de uma enzima chamada 5α-redutase tipo 2. Essa enzima está localizada quase inteiramente em células do estroma. Com exceção de algumas células basais, as células epiteliais prostáticas não expressam a 5α-redutase tipo 2. Portanto, as células estromais são responsáveis pelo crescimento prostático dependente de andrógeno. A 5α-redutase tipo 1 não é detectada na próstata ou está presente em níveis muito baixos. Contudo, essa enzima pode produzir DHT a partir de testosterona no fígado e na pele e a DHT circulante pode agir na próstata por um mecanismo endócrino.

A DHT se liga ao receptor de andrógeno (RA) nuclear presente tanto nas células prostáticas estromais quanto nas epiteliais. DHT é mais potente que a testosterona porque possui maior afinidade por RA e forma um complexo mais estável com o receptor. A ligação de DHT com RA estimula a transcrição dos genes dependentes

de andrógenos, que inclui vários fatores de crescimento e seus receptores. Os mais importantes entre esses são os membros da família do fator de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês, *fibroblast growth factor*) e o fator transformante do crescimento (TGF)-β (Cap. 3). FGFs, produzidos por células do estroma, são reguladores parácrinos de crescimento epitelial estimulados por androgênio durante o desenvolvimento prostático embrionário, e algumas dessas vias podem ser "redespertadas" na idade adulta para produzir o crescimento da próstata na HBP. O TGF-β serve como um agente mitogênico para fibroblastos e outras células mesenquimais, mas inibe a proliferação epitelial. Embora a causa final da HPB seja desconhecida, acredita-se que os fatores de crescimento induzidos por DHT atuem aumentando a proliferação das células estromais e diminuindo morte das células epiteliais.

Morfologia

Em um caso usual de aumento prostático, a próstata pesa entre 60 e 100 g. A hiperplasia nodular da próstata é originada quase exclusivamente na porção interna da glândula prostática (zona de transição). Os nódulos iniciais são compostos quase totalmente por células estromais e mais tarde surgem nódulos predominantemente epiteliais. A partir de sua origem nessa localização estratégica, os aumentos nodulares podem atingir as paredes laterais da uretra, que é comprimida, tornando-se um orifício em forma de fenda (Fig. 21-33). Em alguns casos, o aumento nodular pode se projetar para cima até o assoalho da uretra como uma massa hemisférica diretamente abaixo da mucosa uretral, o que é chamado de **hipertrofia do lobo mediano**.

FIGURA 21-33 Hiperplasia nodular da próstata. **A**, Nódulos bem definidos da hipertrofia prostática benigna comprimem a uretra, que passa a ter uma luz em fenda. **B,** Uma visão microscópica de toda a próstata mostra nódulos das glândulas hiperplásicas em ambos os lados da uretra. **C,** Em maior aumento, a dupla população celular típica: podem ser vistas a camada de células colunares internas e a camada de células basais achatadas externas.

Aos cortes, os nódulos variam em cor e consistência dependendo do seu conteúdo celular (Fig. 21-33*B*). Nódulos que contêm principalmente glândulas são amarelo-rosados e moles, deixando sair um líquido prostático branco-leitoso. Nódulos compostos primariamente por estroma fibromuscular são cinza-pálidos e duros; esses nódulos não dão saída a fluido e são demarcados de modo menos claro em relação ao tecido prostático circundante. Embora os nódulos não possuam cápsulas verdadeiras, a compressão do tecido prostático circundante cria um plano de clivagem ao seu redor.

Microscopicamente, a proliferação glandular assume a forma de agregados de glândulas cisticamente

dilatadas pequenas ou grandes, revestidas por duas camadas de células, uma camada colunar interna e uma camada externa cuboide ou achatada (Fig. 21-33C). Ocasionalmente, focos de metaplasia escamosa reativa que mimetizam o carcinoma urotelial podem ser observados em locais adjacentes a infartos prostáticos em próstatas com HPB proeminente. O diagnóstico da HPB geralmente não pode ser feito na biópsia por agulha, dado que tais biópsias são muito pequenas para apreciar a nodularidade do processo e geralmente não obtêm amostras da zona de transição onde ocorre HPB.

Aspectos Clínicos

O principal problema clínico em pacientes com HPB é a obstrução urinária, que decorre a partir do aumento do tamanho da próstata e a contração da próstata mediada por músculo liso. O aumento da resistência ao fluxo urinário provoca hipertrofia e distensão da bexiga, acompanhadas por retenção urinária. A incapacidade de esvaziar completamente a bexiga cria um reservatório de urina residual que é uma fonte comum de infecção. Os pacientes apresentam aumento da frequência urinária, noctúria, dificuldade em iniciar e interromper o fluxo de urina, gotejamento pós-miccional, disúria (micção dolorosa), e maior risco de desenvolver infecções bacterianas da bexiga e dos rins. Em muitos casos ocorre retenção urinária aguda e súbita, que requer cateterização de emergência para alívio.

Os casos leves de HPB podem ser tratados sem terapia médica ou cirúrgica, tais como a diminuição da ingestão de líquidos, especialmente antes de dormir, moderação da ingestão de álcool e produtos contendo cafeína, e seguindo-se programas de micção cronometrada. A terapia médica mais comumente usada e efetiva para os sintomas relacionados a HPB consiste nos α-bloqueadores, que diminuem o tônus da musculatura lisa prostática pela inibição dos receptores α_1-adrenérgicos. Outra terapia farmacológica comum se destina a diminuir os sintomas pela redução física da próstata com um agente inibidor da síntese de DHT. Os inibidores da 5-α-redutase estão nessa categoria. Para casos moderados a graves, resistentes à terapia médica, existe uma grande variedade de procedimentos mais invasivos. A ressecção transuretral da próstata (RTUP) tem sido o padrão-ouro em termos de redução dos sintomas, melhora das taxas de fluxo e diminuição da urina residual pós-miccional. Está indicada como terapia de primeira linha em algumas circunstâncias, como retenção urinária recorrente. Como resultado de sua morbidade e custo, procedimentos alternativos foram desenvolvidos, sendo aí incluídos o ultrassom focalizado de alta intensidade, terapia a *laser*, hipertermia, eletrovaporização transuretral, ablação por agulha transuretral usando radiofrequência.

Conceitos-chave

Hiperplasia Prostática Benigna

- A HBP é caracterizada pela proliferação de estroma benigno e elementos glandulares. DHT, um androgênio derivado da testosterona, é o principal estímulo hormonal para a proliferação.
- A HBP afeta frequentemente a zona periuretral interior da próstata, produzindo nódulos que comprimem a uretra prostática. No exame microscópico os nódulos exibem proporções variáveis de estroma e glândulas. Glândulas hiperplásicas são revestidas por duas camadas de células, uma camada colunar interna e uma camada externa composta de células basais achatadas.
- Sintomas e sinais clínicos são relatados por 10% dos pacientes afetados e incluem hesitação, urgência, noctúria e fluxo urinário fraco. A obstrução crônica predispõe a infecções urinárias recorrentes. Pode ocorrer obstrução urinária aguda.

Tumores

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma da próstata é a forma mais comum de câncer em homens, representando 29% dos casos de câncer nos Estados Unidos em 2012. O câncer de próstata está junto ao câncer colorretal em termos de mortalidade por câncer, e causou 9% das mortes por câncer nos Estados Unidos em 2012. Há uma probabilidade de que um em seis homens seja diagnosticado com câncer de próstata ao longo de sua vida. Esses

dados demonstram uma grande variedade de comportamentos clínicos, desde cânceres letais, muito agressivos, até cânceres insignificantes, descobertos incidentalmente.

Incidência

O câncer de próstata é tipicamente uma doença de homens com mais de 50 anos de idade, faixa etária em quem é bastante comum. Com base nos estudos de autópsia, sua incidência aumenta de 20% em homens na faixa dos 50 anos, para aproximadamente 70% em homens entre 70 e 80 anos de idade. Existem algumas diferenças nacionais e raciais notáveis e intrigantes na incidência da doença. O câncer prostático é raro em asiáticos e ocorre mais frequentemente entre negros. Além dos fatores hereditários, o ambiente desempenha um papel importante, como evidenciado pela elevação da incidência da doença em japoneses imigrantes para os Estados Unidos, embora não tão próxima do nível de americanos nativos. Além disso, à medida que a dieta na Ásia tem se tornado ocidentalizada, a incidência de câncer de próstata clinicamente significativo nessa região do mundo parece estar aumentando. Ainda não está claro se isso é decorrente de fatores dietéticos ou de outras alterações do estilo de vida.

Etiologia e Patogenia

Nosso conhecimento sobre a causa do câncer de próstata está longe de ser completo. Suspeita-se que vários fatores, incluindo idade, raça, história familiar, níveis hormonais e influências ambientais tenham papel importante. A incidência aumentada dessa doença após a migração de uma região de baixa incidência para outra de alta incidência é compatível com o papel de influências ambientais. Existem muitos fatores ambientais propostos, mas nenhum foi comprovado como causador. Por exemplo, foi implicado o maior consumo de gorduras ou de carcinogênicos presentes em carnes vermelhas carbonizadas (tostadas, churrasqueadas). Outros produtos dietéticos suspeitos de prevenir ou retardar o desenvolvimento de câncer de próstata incluem os licopenos (encontrados em tomates), produtos de soja e vitamina D.

Os andrógenos desempenham um papel importante no câncer de próstata. Como seus equivalentes normais, o crescimento e a sobrevida das células do câncer de próstata dependem de andrógenos, que se ligam ao receptor androgênico (RA) e induzem a expressão de genes pró-crescimento e pró-sobrevida. É interessante observar, em relação às diferenças no risco de câncer de próstata entre as raças, que o gene de RA relacionado ao cromossomo X contém uma sequência polimórfica composta por repetições do códon CAG (que codifica a glutamina). Expansões muito grandes dessa sequência de CAGs causam um distúrbio neurodegenerativo raro, a doença de Kennedy, caracterizada por cãibras musculares e fraqueza. Contudo, mesmo em indivíduos normais, existe variação suficiente na extensão de repetições CAG para afetar a função de RA. RAs com extensões mais curtas de poliglutamina apresentam maior sensibilidade aos andrógenos. As repetições mais curtas de poliglutamina são encontradas em geral em afro-americanos, enquanto caucasianos possuem uma extensão intermediária e os asiáticos possuem a mais longa, o que corresponde à incidência e à mortalidade por câncer de próstata nesses grupos. Mais diretamente, a extensão das repetições está inversamente relacionada à frequência na qual o câncer de próstata se desenvolve em modelos murinos.

A importância dos andrógenos na manutenção do crescimento e sobrevida das células do câncer de próstata pode ser observada no efeito terapêutico da castração ou do tratamento com antiandrogênicos, que geralmente induzem regressão da doença. Infelizmente, a maioria dos tumores eventualmente se torna resistente ao bloqueio androgênico. Os tumores escapam por uma variedade de mecanismos, incluindo uma hipersensibilidade em níveis baixos de andrógeno (p. ex., amplificação do gene de RA), ativações de RA independente de ligante (p. ex., via ligações variantes que bloqueiam o domínio de ligação do ligante), mutações em RA que permitem sua ativação por ligantes não androgênicos, e outras mutações ou alterações epigenéticas que ativam as vias de sinalização alternativas, que podem evitar completamente a necessidade de RA. Entre essas últimas estão as alterações que levam a um aumento da ativação da via de sinalização PI3K/AKT (tal como a perda do gene supressor de tumor *PTEN*), que é observada mais frequentemente em tumores que se tornaram resistentes à terapia antiandrogênica.

Existe um grande interesse no papel de outros polimorfismos hereditários no desenvolvimento do câncer de próstata. Em comparação aos homens sem história familiar, aqueles que possuem parentes de primeiro grau com câncer de próstata apresentam o dobro de risco e aqueles com dois parentes de primeiro grau possuem cinco vezes o risco de desenvolver câncer de próstata. Homens com uma forte história familiar de câncer de próstata

também tendem a desenvolver a doença em idade mais precoce. Homens com mutações de linha germinativa do supressor tumoral *BRCA2* possuem um risco 20 vezes maior de desenvolver câncer de próstata, e uma mutação hereditária no *HOXB13*, um gene *homeobox* que codifica um fator de transcrição que regula o desenvolvimento da próstata, também confere um risco substancialmente aumentado na pequena porcentagem de famílias que os carrega. Entretanto, a vasta maioria dos cânceres de próstata familiares é decorrente de variações em outros *loci*, que conferem um pequeno aumento no risco de câncer. Estudos de associação ampla entre família e genoma identificaram mais de 40 *loci* associados ao risco, que explicam cerca de 25% do risco familiar. De possível interesse, vários genes propostos nessas regiões estão envolvidos na imunidade inata, levando à especulação de que a inflamação, uma característica emergente do câncer (Cap. 7), pode preparar o cenário para o desenvolvimento do carcinoma prostático.

Outros trabalhos focalizam o papel de mutações adquiridas e alterações epigenéticas específicas para o tumor. **Uma mudança genética estrutural muito comum no câncer de próstata são os rearranjos cromossômicos que justapõem a sequência de codificação do gene de um fator de transcrição da família ETS** (**mais comumente *ERG* ou *ETV1***) **próximo ao promotor *TMPRSS2* regulado por androgênio**. Esses rearranjos, que ocorrem em aproximadamente metade dos casos de câncer de próstata em coortes caucasianas, colocam o gene ETS envolvido sob o controle do promotor *TMPRSS2* e levam à sua superexpressão de modo dependente de andrógenos. A superexpressão dos fatores de transcrição ETS não transforma diretamente as células epiteliais da próstata, mas torna as células epiteliais prostáticas normais mais invasivas, possivelmente pela suprarregulação de metaloproteases da matriz. O significado clínico desses rearranjos genéticos ainda não está claro, dado que a maioria dos estudos mostra que em coortes tratadas cirurgicamente a presença de rearranjo de genes ETS por si só não prediz um pior prognóstico.

Em contraste com câncer de mama e de cólon, os esforços recentes de sequenciamento do genoma completo têm demonstrado que as deleções e amplificações genômicas são mais comuns no câncer da próstata do que mutações pontuais envolvendo oncogenes. Alterações genéticas mais comuns no câncer da próstata incluem amplificação do *locus* 8q24 contendo o oncogene *MYC* e deleções envolvendo o supressor tumoral *PTEN*. Nos estágios avançados da doença são comuns tanto a perda de *TP53* (por deleção ou mutação) como deleções envolvendo *RB*, dado que são ampliações do *locus* do gene do receptor de androgênio.

A alteração epigenética mais comum no câncer de próstata é a hipermetilação no gene da glutationa *S*-transferase (*GSTP1*) que infrarregula a expressão de *GSTP1*. O gene *GSTP1* está localizado no cromossomo 11q13 e é uma parte importante da via que previne a lesão decorrente de uma grande variedade de carcinógenos. Outros genes silenciados por modificações epigenéticas em um subgrupo de cânceres de próstata incluem vários genes supressores de tumor, incluindo genes envolvidos na regulação do ciclo celular (*RB*, CDKN2A), na manutenção da estabilidade genômica (*MLH1, MSH2*) e na supressão da via de sinalização Wnt (*APC*).

Pode ser presumido a partir da multiplicidade de anormalidades, que o carcinoma prostático (como outros cânceres) é o produto de uma combinação crítica de mudanças estruturais genômicas adquiridas, mutações somáticas e alterações epigenéticas. Uma suposta lesão precursora, a neoplasia intraepitelial prostática (PIN, do inglês, *prostatic intraepithelial neoplasia*), foi descrita. Existem várias evidências que relacionam PIN ao câncer invasivo. Em primeiro lugar, tanto a PIN quanto o câncer tipicamente predominam na zona periférica e são relativamente raros em outras regiões. As próstatas contendo câncer possuem maior frequência e maior extensão de PIN, que frequentemente também é observada próxima ao câncer. Estudos revelaram que muitas das alterações moleculares observadas nos cânceres invasivos estão presentes em PIN (p. ex., reorganizações envolvendo os genes *ETS* são encontradas em um subgrupo), sugerindo fortemente o argumento de que PIN é precursora do câncer invasivo. Apesar de todas as evidências, não conhecemos a história natural da PIN e em particular com que frequência ocorre a progressão para câncer. Portanto, ao contrário do câncer do colo uterino, o termo "carcinoma *in situ* não é usado para PIN.

Morfologia

Quando os termos **"câncer de próstata"** ou **"adenocarcinoma prostático"** são usados sem qualificações, eles se referem à variante comum ou acinar do câncer de próstata. Em aproximadamente 70% dos casos, o

carcinoma da próstata surge na zona periférica da glândula, classicamente em uma localização posterior, onde pode ser palpável ao exame retal (Fig. 21-34). Caracteristicamente, no corte transversal da próstata, **o tecido neoplásico é granuloso e firme, mas, quando incrustado no interior da substância prostática, sua visualização pode ser extremamente difícil, sendo mais facilmente aparente à palpação**. A extensão local envolve mais frequentemente o tecido periprostático, as vesículas seminais e a base da bexiga urinária, o que pode produzir obstrução ureteral na doença avançada. As metástases se disseminam via linfática, inicialmente para os linfonodos obturadores, e eventualmente para os linfonodos paraaórticos. A disseminação hematogênica ocorre principalmente para os ossos, em particular para o esqueleto axial, porém algumas lesões disseminam-se amplamente para as vísceras. A disseminação visceral maciça é uma exceção, e não a regra. As metástases ósseas são tipicamente osteoblásticas, uma característica que em homens aponta fortemente para uma origem prostática (Fig. 21-35). Os ossos comumente envolvidos, em ordem descendente de frequência, são a coluna lombar, o fêmur proximal, a pelve, a coluna torácica e as costelas.

FIGURA 21-34 Adenocarcinoma da próstata. O tecido carcinomatoso é visto na face posterior (*inferior esquerda*). Observe o tecido sólido mais branco do câncer em contraste com aparência esponjosa da zona periférica benigna no lado oposto.

FIGURA 21-35 Carcinoma prostático osteoblástico metastático dentro de corpos vertebrais.

Histologicamente, a maioria das lesões consiste em adenocarcinomas que produzem um padrão glandular bem definido. As glândulas tipicamente são menores que as glândulas benignas e estão revestidas por uma camada única e uniforme de epitélio cuboide ou colunar baixo. Em contraste com as glândulas benignas, as glândulas do adenocarcinoma de próstata são mais aglomeradas e caracteristicamente não possuem ramificações e dobras papilares. **A camada de células basais externas típicas de glândulas benignas está ausente**. O citoplasma das células tumorais varia de pálido-claro até um aspecto anfofílico nítido. Os núcleos são grandes e muitas vezes contêm um ou mais nucléolos grandes. Existe alguma variação no tamanho e na forma do núcleo, mas em geral o pleomorfismo não é acentuado. Figuras mitóticas são raras.

O diagnóstico de câncer na próstata em amostras de biópsias pode ser um desafio devido a vários fatores. Muitas vezes existe apenas uma quantidade escassa de tecido para exame histológico em biópsias por agulha, e glândulas malignas podem ser misturadas com inúmeras glândulas benignas (Fig. 21-36). Além disso, os achados histológicos apontando para malignidade podem ser sutis (levando ao subdiagnóstico), e há também mimetizadores benignos de câncer que podem levar a um diagnóstico errôneo de câncer. Alguns achados histológicos na biópsia são específicos para o câncer de próstata, como invasão perineural, mas em geral o diagnóstico é feito com base em uma constelação de achados arquiteturais, citológicos e auxiliares (Fig. 21-37). Como discutido anteriormente, uma característica diferencial entre as glândulas prostáticas benignas e malignas é que as glândulas benignas contêm células basais, enquanto estas estão ausentes no câncer (comparar as

glândulas benignas e malignas na Fig. 21-36*A* e as glândulas benignas na Fig. 21-33*C* com as glândulas cancerosas na Fig. 21-36*B*). Essa distinção pode ser evidenciada usando-se vários marcadores imuno-histológicos para rotular as células basais. Outro marcador imuno-histoquímico útil é a α-metilacil-coenzima A-racemase (AMACR, do inglês, *α-methylacyl-coenzyme A-racemase*), que é suprarregulada no câncer de próstata. A maioria dos cânceres de próstata é positiva para AMACR, com sensibilidade, variando entre os estudos, de 82% a 100%. Tais marcadores, embora melhorem a exatidão do diagnóstico, ainda estão propensos a falso-positivos e falso-negativos e devem ser usados em conjunto com os cortes corados pelo método da hematoxilina-eosina de rotina.

FIGURA 21-36 **A,** Fotomicrografia de pequenos focos de adenocarcinoma da próstata, demonstrando pequenas glândulas aglomeradas entre glândulas benignas maiores. **B,** Maior ampliação mostra várias pequenas glândulas malignas com núcleos aumentados, nucléolo proeminente e citoplasma escuro, em comparação com a glândula benigna maior (*topo*).

FIGURA 21-37 Carcinoma de próstata mostrando invasão perineural pelas glândulas malignas. Compare à glândula benigna (*à esquerda*).

Em aproximadamente 80% dos casos, o tecido prostático removido devido a um carcinoma também abriga supostas lesões precursoras, referidas como **neoplasias intraepiteliais prostáticas de alto grau (PIN)**. A PIN consiste em ácinos prostáticos arquiteturalmente benignos, revestidos por células citologicamente atípicas com nucléolos proeminentes. Citologicamente, PIN e carcinoma podem ser idênticos. Ao contrário de glândulas malignas, as glândulas de PIN são cercadas por uma camada irregular de células basais e uma membrana basal intacta.

Gradação e Estadiamento

A gradação é particularmente importante no câncer de próstata, porque o grau e o estádio (discutidos a seguir) são os melhores indicadores de prognóstico. O adenocarcinoma de próstata é graduado de acordo com o sistema de Gleason, que estratifica o câncer de próstata em cinco graus com base nos padrões glandulares de diferenciação. O grau 1 representa os tumores mais bem diferenciados, nos quais as glândulas neoplásicas têm aspecto uniforme e redondo e estão agrupadas em nódulos bem circunscritos (Fig. 21-38*A*). Em contraste, tumores de grau 5 não exibem diferenciação glandular, com as células tumorais infiltrando o estroma na forma de cordões, lençóis e ninhos (Fig. 21-38C). Os outros graus estão situados entre esses extremos. A maioria dos tumores contém mais de um padrão; em tais casos, um grau primário é atribuído ao padrão dominante e um grau secundário ao segundo padrão mais frequente. Os dois graus numéricos são então somados para obter um grau ou pontuação de Gleason combinado. Então, por exemplo, um tumor com grau dominante 3 e um grau secundário 4 obteria uma pontuação de Gleason de 7. Tumores com apenas um padrão são tratados como se seus graus primários e secundários fossem os mesmos e consequentemente o número é dobrado. Uma exceção a essa regra ocorre se três padrões estiverem presentes na biópsia, em que o grau mais comum e o maior são somados para chegar à pontuação de Gleason. Portanto, nesse esquema, os tumores mais bem diferenciados apresentam uma pontuação de Gleason de 2 (1 + 1) e os tumores menos diferenciados recebem uma pontuação de 10 (5 + 5). As pontuações de Gleason frequentemente são combinadas em grupos com comportamento biológico semelhante, com graus 2 a 6 representando um tumor bem diferenciado com um excelente prognóstico, 3 + 4 = 7 para tumores moderadamente diferenciados, 4 + 3 = 7 para tumores moderadamente a pouco diferenciados, e 8 a

10 para tumores pouco diferenciados até indiferenciados, com comportamento biológico agressivo. Em amostras cirúrgicas, a pontuação de Gleason de 2 a 4 compreende tipicamente tumores pequenos, encontrados incidentalmente durante uma RTUP realizada para sintomas de HPB. A maioria dos cânceres potencialmente tratáveis detectados por biópsia de agulha como resultado de rastreamentos apresenta pontuações de Gleason de 6 a 7. Tumores com pontuações de Gleason de 8 a 10 tendem a representar cânceres avançados com pouca probabilidade de cura. Embora existam algumas evidências de que o câncer de próstata possa se tornar mais agressivo com o tempo, mais comumente, a pontuação de Gleason permanece estável durante um período de vários anos.

A

B

C

FIGURA 21-38 **A,** Câncer de próstata de baixo grau (pontuação de Gleason 1 + 1 = 2) que consiste em glândulas malignas adjacentes (*back-to-back*), de tamanho uniforme. As glândulas contêm cristaloides prostáticos intraluminais eosinófilos, uma característica mais comumente vista em câncer do que em glândulas benignas e mais frequentemente vista em cânceres de próstata de grau menor do que os de grau maior. **B,** Biópsia de agulha da próstata com glândulas de tamanho variável e mais amplamente dispersas de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (pontuação de Gleason 3 + 3 = 6). **C,** Adenocarcinoma indiferenciado (pontuação de Gleason 5 + 5 = 10), composto por lençóis de células malignas.

O estadiamento do câncer prostático também é importante para a seleção da forma de terapia apropriada (Tabela 21-6). O estádio T1 se refere ao câncer encontrado incidentalmente, seja por uma RTUP realizada para sintomas de HPB (T1a e T1b, dependendo da extensão e do grau) ou por uma biópsia por agulha tipicamente realizada devido a uma elevação dos níveis séricos do antígeno prostático específico, o PSA (estádio T1c). O estádio T2 corresponde ao câncer confinado ao órgão. O tumores em estádios T3a e T3b exibem extensão extraprostática sem e com invasão da vesícula seminal, respectivamente. O estádio T4 reflete invasão direta dos órgãos contíguos. Qualquer disseminação do tumor para linfonodos, independentemente da extensão, eventualmente é associada a uma evolução fatal, de modo que o sistema de estadiamento simplesmente registra a presença ou ausência desse achado (N0/N1).

Tabela 21-6

Estadiamento do Adenocarcinoma de Próstata Utilizando o Sistema TNM

Designação TNM	Resultados Anatômicos
Extensão do Tumor Primário (T)	
T1	Lesão clinicamente inaparente (por palpação/por exame de imagem)
T1a	Envolvimento de ≤ 5% do tecido ressecado
T1b	Envolvimento de > 5% do tecido ressecado
T1c	Carcinoma presente na biópsia por agulha (após PSA elevado)
T2	Câncer palpável ou visível confinado à próstata
T2a	Envolvimento de ≤ 5% de um lobo
T2b	Envolvimento de > 5% de um lobo, mas unilateral
T2c	Envolvimento de ambos os lobos
T3	Extensão extraprostática local
T3a	Extensão extracapsular
T3b	Invasão vesical seminal
T4	Invasão de órgãos contíguos e/ou estruturas de apoio, incluindo colo da bexiga, reto, esfíncter externo, músculos elevadores, ou assoalho pélvico
Estado dos Linfonodos Regionais (N)	
N0	Ausência de metástases regionais
N1	Metástases em linfonodos regionais
Metástases Distantes (M)	
M0	Ausência de metástases distantes
M1	Presença de metástases distantes
M1a	Metástases para linfonodos distantes
M1b	Metástases ósseas
M1c	Outros locais distantes

PSA, Antígeno específico da próstata.

Curso Clínico

Em geral é aceito que a maioria dos cânceres focais descobertos incidentalmente, encontrados na RTUP (estádio T1a), não progride quando acompanhada por 10 anos ou mais. Pacientes mais velhos com doença em estádio T1a são tipicamente acompanhados, porém, homens mais jovens, com uma expectativa de vida mais longa, podem ser submetidos à biópsia de agulha para procurar câncer adicional na zona periférica da próstata. Lesões em estádio T1b são mais ameaçadoras e são tratadas do mesmo modo que os tumores encontrados na biópsia de agulha, uma vez que possuem uma mortalidade de 20% se deixadas sem tratamento.

O câncer prostático localizado é assintomático, e geralmente é descoberto pela detecção de um nódulo suspeito ao exame retal ou pela elevação do nível sérico de PSA (ver adiante). A maioria dos cânceres prostáticos surge perifericamente e longe da uretra, e portanto sintomas urinários ocorrem tardiamente. Pacientes com câncer de próstata clinicamente avançado podem apresentar sintomas urinários, como dificuldade em iniciar ou interromper a micção, disúria, frequência ou hematúria. Atualmente é raro que os pacientes procurem cuidados médicos devido à dor nas costas causada por metástases vertebrais. Como mencionado, **o achado de metástases osteoblásticas em exames do esqueleto ou pelo método da cintilografia óssea por radionuclídeo, muito mais sensível, é virtualmente diagnóstico desse tipo de câncer em homens**. Esses cânceres seguem um curso universalmente fatal.

O exame retal digital pode detectar alguns carcinomas prostáticos precoces devido a sua localização posterior, mas o exame sofre tanto de baixa sensibilidade quanto de baixa especificidade. Da mesma forma, enquanto a ultrassonografia transretal e outras modalidades de imagem mostram achados característicos naqueles com próstatas cancerosas, as baixas sensibilidade e especificidade desses métodos também limitam a sua utilidade

diagnóstica. Tipicamente, uma biópsia por agulha transretal é necessária para confirmar o diagnóstico.

A medição dos níveis séricos de PSA é amplamente usada para auxiliar no diagnóstico e tratamento do câncer de próstata. O PSA é um produto do epitélio prostático e é secretado normalmente no sêmen. É uma serino-protease regulada por andrógeno cuja função é clivar e liquefazer o coágulo seminal formado após a ejaculação. Em homens normais, apenas quantidades mínimas de PSA circulam no soro. Níveis sanguíneos elevados de PSA ocorrem em associação ao câncer localizado, assim como avançado. No entanto, como rastreamento de câncer de próstata, o uso de PSA continua a ser controverso, dado que carece de sensibilidade e especificidade. É importante ressaltar que o PSA é específico do órgão, mas não específico do câncer. Embora os níveis séricos de PSA estejam elevados em menor extensão na HPB que nos carcinomas prostáticos, existe uma sobreposição considerável. Outros fatores como prostatite, infarto de hiperplasias nodulares, instrumentação da próstata e ejaculação também aumentam os níveis séricos de PSA. Se o ponto de corte entre os níveis normais e anormais de PSA é demasiado baixo, isto pode indicar falsamente a necessidade de uma biópsia da próstata em alguns homens e resultar na detecção e tratamento potencialmente desnecessário de tumores indolores e não fatais. Na maioria dos laboratórios, um nível sérico de 4 ng/mL é classificado como o ponto de corte entre o normal e anormal; no entanto, este ponto de corte pode ser muito alto, porque 20% a 40% dos pacientes com câncer de próstata confinado ao órgão têm um valor de PSA de 4 ng/mL ou menos, que não é detectado por esse simples rastreamento. Assim, algumas orientações consideram anormais os valores de PSA acima de 2,5 ng/mL.

Vários refinamentos na estimativa e na interpretação dos valores de PSA são correntemente usados. Estes incluem a proporção entre o valor de PSA sérico e o volume da glândula prostática (*densidade de PSA*), a velocidade de alteração no valor de PSA ao longo do tempo (*velocidade de PSA*), o uso de faixas de referência específicas para a idade, e a proporção entre PSA livre e ligado no soro. Homens com glândulas prostáticas hiperplásicas aumentadas apresentam maiores níveis de PSA sérico total que homens com glândulas pequenas. A medida da densidade de PSA sérico elimina a contribuição do tecido prostático benigno para os níveis de PSA sérico. Ela é calculada dividindo-se o nível de PSA sérico total pelo volume estimado da glândula (geralmente determinado por medidas de ultrassom transretal) para estimar o PSA produzido por grama de tecido prostático. À medida que os homens envelhecem, suas próstatas tendem a aumentar com HPB. Pode-se prever que, em geral, homens mais velhos apresentem maiores níveis de PSA sérico que homens mais jovens. As faixas de referência superiores de *PSA específico para a idade* correspondem a 2,5 ng/mL para homens de 40 a 49 anos de idade, 3,5 ng/mL para homens de 50 a 59 anos, 4,5 ng/mL para homens de 60 a 69 anos e 6,5 ng/mL para homens de 70 a 79 anos. Consequentemente, um valor de PSA sérico de 3,5, embora pareça um valor normal em um teste laboratorial, é um achado preocupante em um homem na faixa dos 40 anos, justificando avaliação adicional. Outro meio de interpretar os testes de PSA sérico é avaliar a velocidade de PSA ou a taxa de alteração de PSA. Homens com câncer de próstata demonstraram um aumento mais rápido nos níveis de PSA ao longo do tempo do que os homens que não têm câncer de próstata. A taxa de alteração no PSA que melhor diferencia homens com e sem câncer de próstata corresponde a 0,75 ng/mL por ano. Para que essa medida seja válida, pelo menos três medidas de PSA devem ser realizadas em um período de 1,5 a 2 anos, uma vez que ocorre uma variabilidade substancial em curto prazo (até 20%) entre medidas repetidas de PSA. Um homem que apresente uma elevação significativa nos níveis de PSA sérico, mesmo se seu exame de PSA sérico mais recente esteja abaixo do ponto de corte normal (< 4 ng/mL), deve ser submetido a uma avaliação adicional. Estudos revelaram que o PSA imunorreativo (a forma detectada pelo teste de anticorpos amplamente usado) existe em duas formas: uma fração principal ligada a α_1-antiquimiotripsina e uma fração livre menor. A porcentagem de PSA livre (PSA livre/PSA total × 100) é menor em homens com câncer de próstata que em homens com doença prostática benigna.

Uma vez que muitos pequenos cânceres localizados na próstata podem nunca progredir para um câncer invasivo clinicamente significativo, existe uma incerteza considerável em relação ao tratamento de lesões pequenas que são detectadas devido a uma elevação do nível de PSA. Isso criou controvérsias sobre o papel do rastreamento amplo para câncer de próstata. Portanto, muitos esforços são voltados para delinear critérios pelos quais as lesões localizadas com maior probabilidade de progressão possam ser distinguidas daquelas que permanecerão inócuas.

Em contraste com o seu papel no rastreamento, não há controvérsias sobre o valor das medidas seriadas de PSA na avaliação da resposta à terapia. Por exemplo, uma elevação dos níveis de PSA após prostatectomia radical ou radioterapia para doença localizada é indicativa de doença recorrente ou disseminada. A localização imuno-

histoquímica de PSA nos cortes de tecido também pode ajudar o patologista a determinar se um tumor metastático se originou na próstata.

Além do antígeno prostático específico, surgiram outros genes e proteínas que podem servir como biomarcadores do câncer de próstata. *PCA3* é um RNA não codificante que é superexpresso em 95% dos cânceres da próstata. Um teste de diagnóstico que quantifica PCA3 na urina é atualmente utilizado como um biomarcador adicional em pacientes suspeitos de câncer de próstata devido a um PSA elevado, mas que tiveram uma biópsia prostática negativa. Nesse cenário, foi demonstrado que níveis elevados de PCA3 na urina estão associados a um risco aumentado de positividade em biópsia de repetição. A combinação de PCA3 urinário com rastreamento urinário para fusão gênica *TMPRSS2-ERG* (ver anteriormente) pode ter aumentado a sensibilidade e especificidade nos rastreamentos em relação ao PSA sozinho.

O câncer da próstata é tratado por cirurgia, radioterapia e manipulações hormonais. Mais de 90% dos pacientes que recebem essas terapias podem esperar viver por mais de 15 anos. Atualmente, o tratamento mais comum para câncer de próstata clinicamente localizado é a prostatectomia radical. O prognóstico após a prostatectomia radical é baseado no estágio patológico, estado das margens e grau de Gleason. Tratamentos alternativos para o câncer de próstata localizado consistem em radioterapia com feixe externo ou radioterapia intersticial, sendo que a última consiste na colocação de "sementes" radioativas em toda a próstata (braquiterapia). A radioterapia com feixe externo também é usada para tratar o câncer de próstata que esteja muito avançado localmente para ser curado por cirurgia. Uma vez que alguns cânceres de próstata apresentam um curso relativamente indolente, em que pode demorar até 10 anos para que se observe um benefício da cirurgia ou da radioterapia, a vigilância ativa é apropriada para muitos homens mais velhos ou aqueles com comorbidade significativa, ou mesmo para alguns homens mais jovens com baixos valores de PSA sérico e adenocarcinoma de baixo grau na biópsia. O carcinoma avançado metastático é tratado por terapia de privação androgênica. A privação de androgênio pode ser obtida através da orquiectomia ou pela administração de agonistas sintéticos de hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), que suprime o LHRH normal, obtendo, como efeito, uma orquiectomia farmacológica. Outros agentes diminuem os níveis de andrógenos circulantes e locais, inibindo a síntese de hormônio esteroide sistêmica. Finalmente, o bloqueio farmacológico do receptor de androgênio constitui um meio adicional de tratamento. Embora a terapia antiandrogênica induza à remissão, eventualmente os tumores desenvolvem resistência à retirada de testosterona, um efeito que é um prenúncio de progressão da doença e morte.

Conceitos-chave

Carcinoma da Próstata

- O carcinoma da próstata é um câncer comum em homens mais velhos, entre 65 e 75 anos de idade. A doença agressiva e clinicamente significativa é mais comum em negros americanos do que em brancos, enquanto lesões ocultas, clinicamente insignificantes, parecem ocorrer com frequências iguais nesses dois grupos.
- Carcinomas da próstata variam de lesões indolores, que nunca causarão danos, a tumores fatais agressivos.
- As lesões genéticas adquiridas mais comuns em carcinomas da próstata são genes de fusão *TPRSS2-ETS* e mutações ou deleções que ativam a via de sinalização PI3K/AKT.
- Os carcinomas da próstata surgem mais comumente na glândula periférica externa e podem ser palpáveis pelo toque retal.
- Microscopicamente, eles são adenocarcinomas com diferenciação variável. As glândulas neoplásicas são revestidas por uma única camada de células.
- A gradação do adenocarcinoma de próstata pelo sistema Gleason correlaciona com o estágio patológico e prognóstico.
- A maioria dos cânceres localizados é clinicamente silenciosa e é detectada por monitoramento de rotina das concentrações de PSA em homens mais velhos. Metástases ósseas, muitas vezes osteoblásticas, caracterizam o câncer de próstata avançado.
- A medição do PSA sérico é um teste de rastreamento útil, mas imperfeito, para a detecção do câncer, com taxas significativas de resultados falso-negativos e falso-positivos. A avaliação das concentrações de PSA após o

tratamento tem um grande valor no acompanhamento de doença progressiva ou recorrente.

Tumores Diversos e Condições Semelhantes a Tumores

Adenocarcinomas prostáticos também podem surgir dos ductos prostáticos. Adenocarcinomas ductais que surgem em ductos periféricos podem se apresentar de modo semelhante ao câncer de próstata comum, enquanto aqueles que surgem nos ductos periuretrais maiores podem exibir sinais e sintomas semelhantes ao câncer urotelial, causando hematúria e sintomas obstrutivos urinários. Os adenocarcinomas ductais estão associados a um prognóstico relativamente pior. O câncer de próstata pode exibir diferenciação escamosa, seja após terapia hormonal ou como evento "de novo", resultando em um carcinoma adenoescamoso ou escamoso puro. Um câncer de próstata revelando secreções mucinosas abundantes é chamado de *carcinoma coloide da próstata*. A variante mais agressiva do câncer de próstata é o carcinoma de pequenas células (também conhecido como carcinoma neuroendócrino). Quase todos os casos de carcinoma de pequenas células são rapidamente fatais.

O tumor mais comum que envolve secundariamente a próstata é o carcinoma urotelial. Existem dois padrões distintos de envolvimento. Carcinomas uroteliais grandes e invasivos podem invadir diretamente a próstata a partir da bexiga. Alternativamente, o carcinoma *in situ* da bexiga pode se estender para a uretra prostática e para baixo até os ductos e ácinos prostáticos.

Os mesmos tumores mesenquimais descritos anteriormente que envolvem a bexiga também podem se manifestar na próstata. Além disso, existem tumores mesenquimais específicos da próstata derivados do estroma prostático. Embora linfomas possam parecer se originar inicialmente na próstata, a maioria dos pacientes demonstra logo a seguir doença sistêmica.

Leituras sugeridas

Doenças do Pênis

Bleeker, M. C., Heideman, D. A., Snijders, P. J., et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *World J Urol*. 2009; 27:141. *[Uma revisão sistemática da literatura, avaliando a carcinogênese peniana, fatores de risco e mecanismos moleculares envolvidos.]*

Lee, P. K., Wilkins, K. B. Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. *Surg Clin North Am*. 2010; 90:99.

Doenças Testiculares

Bahrami, A., Ro, J. Y., Ayala, A. G. An overview of testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131:1267.

Greene, M. H., Kratz, C. P., Mai, P. L., et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17:R109. *[Uma atualização sobre os fatores de risco hereditários em tumores de células germinativas.]*

Winter, C., Albers, P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:43.

Doenças da Bexiga

Cheng, L., Zhang, S., MacLennan, G. T., et al. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol*. 2011; 42:455.

Goebell, P. J., Knowles, M. A. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol*. 2010; 28:409.

Morgan, T. M., Keegan, K. A., Clark, P. E. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23:275. *[Revisão sobre o diagnóstico e tratamento do câncer de bexiga, tanto o mais superficial quanto o avançado.]*

Doenças da Próstata

Barbieri, C. E., Demichelis, F., Rubin, M. A. Molecular genetics of prostate cancer: emerging appreciation of genetic complexity. *Histopathology*. 2012; 60:187.

Barbieri, C. E., Baca, S. C., Lawrence, M. S., et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1, and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet*. 2012; 44:685. *[Um artigo preliminar descrevendo a heterogeneidade nas bases genéticas do câncer de próstata.]*

Bushman, W. Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Am*. 2009; 36:403.

Epstein, J. I. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010; 183:433.

Gjertson, C. K., Albertsen, P. C. Use and assessment of PSA in prostate cancer. *Med Clin North Am*. 2011; 95:191. *[Um*

excelente resumo do uso clínico do PSA e controvérsias atuais.]

Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate cancer risk. *NEJM*. 2012; 12:141.

Haffner, M. C., Aryee, M. J., Toubaji, A., et al. Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nat Genet*. 2010; 42:668. *[Um artigo apontando para possíveis mecanismos de rearranjos cromossômicos que conduzem a carcinogênese da próstata.]*

Hsing, A. W., Chokkalingam, A. P. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006; 11:1388.

Le, B. V., Schaeffer, A. J. Genitourinary pain syndromes, prostatitis and lower urinary tract symptoms. *Urol Clin North Am*. 2009; 36:527. *[Uma recente revisão da etiologia, diagnóstico, sintomas e tratamento da prostatite e cistite intersticial, juntamente com síndromes de dor pélvica.]*

Nelson, W. G., De Marzo, A. M., Yegnasubramanian, S. Epigenetic alterations in human prostate cancers. *Endocrinology*. 2009; 150:3991.

Patel, A. K., Chapple, C. R. Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches. *Nat Clin Pract Urol*. 2008; 5:211. *[Este artigo também esclarece a terminologia utilizada para avaliar homens com sintomas do trato urinário inferior.]*

Pettersson, A., Graff, R. E., Bauer, S. R., et al. The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21:1497.

Prensner, J. R., Rubin, M. A., Wei, J. T., et al. Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med*. 2012; 4:127rv3. *[Uma revisão abrangendo PSA e possíveis novos biomarcadores de câncer de próstata que estão sob avaliação.]*

---

[1]*Nota da Revisão Científica:* Discordamos, veementemente, da expressão ″hiperplasia prostática benigna″. Toda hiperplasia é uma alteração benigna, ainda que, potencialmente, algumas possam evoluir para uma ″neoplasia maligna″, que é outra alteração. Apenas as neoplasias (e não as hiperplasias) são classificadas em ″benignas″ ou ″malignas″, e, atualmente, mesmo essa dicotomia simples mostra-se inadequada em diversas situações, devendo-se utilizar ″graus de agressividade″ clínica ou histológica. Essa doença deve ser chamada ″hiperplasia nodular da próstata″ ou ″hiperplasia fibroadenomatosa″ (ou adjetivos similares), ou apenas ″hiperplasia prostática″, pois ela é sempre benigna.

CAPÍTULO 22

O Trato Genital Feminino

Lora Hedrick Ellenson e Edyta C. Pirog

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

- Tumores de Células da Granulosa
      - Fibromas, Tecomas e Fibrotecomas
      - Tumores de Células de Sertoli-Leydig
      - Outros Tumores do Estroma e do Cordão Sexual
    - Tumores Metastáticos
- Distúrbios gestacionais e placentários
  - Distúrbios do Início da Gravidez
    - Aborto Espontâneo
    - Gravidez Ectópica
  - Distúrbios do Final da Gravidez
    - Placentas Gemelares
    - Anormalidades da Implantação Placentária
    - Infecções da Placenta
    - Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia
  - Doença Trofoblástica Gestacional
    - Mola Hidatiforme
      - Mola Completa
      - Mola Parcial
      - Mola Invasiva
    - Coriocarcinoma
    - Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário (PSTT)

Uma breve revisão do desenvolvimento e da anatomia do trato genital feminino é fundamental para entender as doenças que afetam esse complexo sistema de órgãos. O desenvolvimento normal do trato genital feminino se dá através de uma série de eventos precisamente coreografados, envolvendo as células germinativas primordiais, ductos de Müller (paramesonéfricos), ductos de Wolff (mesonéfricos), e seio urogenital (Fig. 22-1).

FIGURA 22-1 Embriologia e anatomia do trato genital feminino. **A,** No início do desenvolvimento, os ductos mesonéfricos (em azul) e müllerianos (em vermelho) se fundem ao seio urogenital para formar o tubérculo mülleriano. **B,** No momento do nascimento, os ductos müllerianos já se fundiram para formar as tubas uterinas, o útero e a endocérvice (em vermelho), fundindo-se com a mucosa vaginal escamosa. Os ductos mesonéfricos regridem, mas podem ser encontrados como vestígios no ovário, anexos e colo uterino (ducto de Gartner). (Adaptada de Langman J: Medical Embryology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981.)

- As *células germinativas* surgem na parede do saco vitelino até a 4ª semana de gestação. Até a 5ª ou 6ª semana, elas migram para a crista urogenital e induzem a proliferação do epitélio mesodérmico, que gera o epitélio e o estroma do ovário.
- Os *ductos de Müller* laterais se formam aproximadamente na 6ª semana de desenvolvimento através da invaginação e fusão do epitélio de revestimento do celoma. Os ductos de Müller crescem progressivamente em direção caudal para entrar na pelve, onde se curvam em direção medial para se fundir com o seio urogenital no tubérculo de Müller (Fig. 22-1*A*). A continuação do crescimento caudal coloca esses ductos fundidos em contato com o seio urogenital. As porções superiores não fundidas dos ductos de Müller amadurecem para se tornar as tubas uterinas, enquanto a porção inferior fundida se desenvolve para formar o útero, o colo uterino, e a parte superior da vagina.
- O *seio urogenital* se desenvolve quando a cloaca é subdividida pelo septo urorretal; ele forma, no final, a parte inferior da vagina e o vestíbulo da genitália externa (Fig. 22-1*B*).
- Normalmente os *ductos mesonéfricos* regridem nas mulheres, porém vestígios podem persistir na vida adulta como inclusões epiteliais adjacentes aos ovários, tubas e útero. No colo uterino e na vagina esses vestígios podem ser císticos e são chamados de *cistos do ducto de Gartner*.

O revestimento epitelial do trato genital feminino e a superfície ovariana têm origem comum a partir do epitélio celômico (mesotélio), o que pode explicar porque aparecem lesões benignas e malignas morfologicamente semelhantes em vários locais dentro do trato genital feminino e das superfícies peritoneais adjacentes.

As doenças do trato genital feminino são extremamente comuns e incluem complicações da gravidez, infecções, tumores e efeitos induzidos por hormônios. A discussão a seguir apresenta a patologia das principais doenças que resultam em problemas clínicos. Detalhes adicionais podem ser encontrados em livros de patologia ginecológica e de clínica obstétrica e ginecológica. Discutiremos as condições patológicas peculiares a cada segmento do trato genital feminino separadamente, mas antes de fazer isso, revisaremos brevemente as infecções e a doença inflamatória pélvica, pois elas podem afetar muitas das várias estruturas anatômicas concomitantemente.

Infecções

Uma grande variedade de organismos pode infectar o trato genital feminino. As infecções por alguns microrganismos, tais como *Candida*, *Trichomonas* e *Gardnerella*, são extremamente comuns, podendo causar desconforto significativo, mas sem sequelas sérias. Outras, como as infecções por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia*, são causas importantes de infertilidade feminina, e outras ainda, como as infecções por *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, estão implicadas em partos pré-termo. Os vírus, especialmente os vírus de herpes simples (HSVs) e os papilomavírus humanos (HPVs), também representam morbidade considerável; os HSVs causam ulcerações genitais dolorosas, enquanto os HPVs estão envolvidos na patogenia de cânceres cervicais, vaginais e vulvares.

Muitas dessas infecções são transmitidas sexualmente, incluindo a tricomoníase, a gonorreia, o cancro mole, o granuloma inguinal, o linfogranuloma venéreo, a sífilis, os micoplasmas, a clamídia, o HSV e o HPV. Muitas dessas condições são cobertas no Capítulo 8; o HPV também é discutido no Capítulo 7, devido ao seu papel importante na indução de transformações malignas. Aqui somente cobrimos os aspectos relevantes ao trato genital feminino, incluindo os patógenos confinados no trato genital inferior (vulva, vagina e colo uterino) e aqueles que envolvem o trato genital inteiro, e estão associados à doença inflamatória pélvica.

Infecções do Trato Genital Inferior

Vírus do Herpes Simples

A infecção genital pelo vírus do herpes simples é comum, envolvendo, por ordem de frequência, o colo uterino, a vagina e a vulva. Os HSVs são vírus DNA que incluem dois sorotipos, o HSV-1 e o HSV-2. O HSV-1 tipicamente resulta em infecção orofaríngea, enquanto o HSV-2 geralmente envolve a mucosa genital e a pele; contudo, dependendo das práticas sexuais, o HSV-1 pode ser detectado na região genital e o HSV-2 também pode causar infecções orais (veja também o Cap. 8). Por volta dos 40 anos de idade, aproximadamente 30% das mulheres são soropositivas para anticorpos contra HSV-2.

Em torno de um terço dos indivíduos infectados é sintomático. As lesões se desenvolvem tipicamente de 3 a 7 dias após a transmissão, e são frequentemente associadas a sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, e linfonodos inguinais sensíveis. O início das lesões geralmente consiste em pápulas vermelhas que evoluem para vesículas, e então para úlceras coalescentes dolorosas. Essas lesões são facilmente visíveis na pele e mucosa vulvares, enquanto as lesões cervicais ou vaginais apresentam secreção purulenta intensa e dor pélvica. As lesões ao redor da uretra podem causar micção dolorosa e retenção urinária. As vesículas e úlceras contêm numerosas partículas virais, explicando a taxa de transmissão elevada durante a infecção ativa. As lesões de mucosa e de pele cicatrizam espontaneamente em 1 a 3 semanas; porém, durante a infecção aguda, o vírus migra para os gânglios nervosos lombossacrais regionais, estabelecendo uma infecção latente. Devido à latência viral, as infecções por HSV persistem indefinidamente, e qualquer redução da função imunológica, bem como o estresse, o trauma, a radiação ultravioleta e as alterações hormonais, pode desencadear a reativação do vírus e a recorrência das lesões da pele e mucosa. Como esperado, as recorrências são muito mais comuns em indivíduos imunossuprimidos.

Morfologia

No momento em que é feita uma biópsia da lesão do HSV, ela tipicamente está na fase de úlcera. O epitélio fica descamado, e está presente uma inflamação aguda acentuada no leito da úlcera. Os esfregaços do exsudato inflamatório das lesões ativas mostram alterações citopáticas características do HSV, que consistem em células escamosas multinucleadas contendo inclusões virais eosinófilas a basófilas, com um aspecto de “vidro fosco” (Fig. 22-2).

FIGURA 22-2 Infecção viral por herpes simples (esfregaço de colo uterino). A célula no centro exibe o efeito citopático do HSV. As células infectadas tornam-se multinucleadas e contêm inclusões virais com aspecto característico de "vidro fosco".

A transmissão do HSV ocorre principalmente durante a fase ativa, mas ela pode ocorrer ocasionalmente durante a fase latente, devido à descamação subclínica do vírus. Preservativo e terapias antivirais podem reduzir o risco de transmissão, mas não o previnem. Como ocorre com outras doenças sexualmente transmissíveis, as mulheres são mais suscetíveis à transmissão que os homens. A infecção prévia por HSV-1 parece reduzir a suscetibilidade à infecção por HSV-2. A consequência mais grave da infecção por HSV é a transmissão ao recém-nascido durante o parto. O risco é maior se a infecção estiver ativa durante o parto e particularmente se constituir uma infecção primária (inicial) na mãe. Uma incisão cesariana é justificada nesses casos. Além disso, a infecção pelo HSV-2 facilita a aquisição e a transmissão do HIV-1.

O diagnóstico se baseia nos achados clínicos típicos e na detecção de HSV. O exsudato purulento é aspirado das lesões e inoculado em uma cultura de tecido. Após 48 a 72 horas, o efeito citopático viral pode ser observado e o vírus pode então ser isolado e ter o sorótipo determinado. Além disso, alguns laboratórios oferecem testes mais sensíveis como a reação em cadeia da polimerase, ensaios imunoabsorventes enzimáticos e teste de anticorpos por imunofluorescência direta para detecção de HSV nas secreções lesionais. Indivíduos com infecção primária por HSV em fase aguda não possuem anticorpos séricos anti-HSV. A detecção de anticorpos anti-HSV no soro é indicativa de infecção latente/recorrente.

Não existe um tratamento eficaz para HSV latente; contudo, agentes antivirais como aciclovir ou fanciclovir podem reduzir a duração da fase sintomática inicial e recorrente. A solução definitiva seria uma vacina efetiva, um objetivo atraente que ainda não foi alcançado.

Outras infecções do Trato Genital Feminino Inferior

Conforme mencionado, uma gama de outros vírus, fungos e bactérias também pode causar infecções sintomáticas do trato genital inferior. As mais comuns incluem:

- O *molusco contagioso* é uma lesão cutânea ou das mucosas, causada por um poxvirus (Fig. 22-3*A*). Existem quatro tipos de vírus do molusco contagioso (MCVs), MCV-1 a 4, sendo que MCV-1 é o mais prevalente e o MCV-2 é o mais frequentemente transmitido por contato sexual. As infecções são comuns em crianças entre 2 e 12 anos de idade e são transmitidas por contato direto ou artigos compartilhados (p. ex., toalhas). O molusco pode afetar qualquer área da pele, porém é mais comum no tronco, braços e pernas. Em adultos, as infecções por molusco tipicamente têm transmissão sexual e afetam os genitais, a porção inferior do abdome, as nádegas e a parte interna das coxas. O período de incubação médio corresponde a 6 semanas. O diagnóstico se baseia no aspecto clínico característico de pápulas peroladas em forma de cúpula com uma depressão central. As pápulas medem de 1 a 5 mm de diâmetro, e seu núcleo ceroso central contém células com *inclusões virais intracitoplasmáticas* (Fig. 22-3*B*).

FIGURA 22-3 Infecção por molusco contagioso. **A,** Imagem de pequeno aumento de uma pápula em formato de cúpula com depressão central. **B,** O grande aumento revela inclusões virais intracitoplasmáticas.

- *As infecções fúngicas, especialmente aquelas causadas por leveduras (Candida)*, são extremamente comuns; na verdade, **as leveduras fazem parte da microflora vaginal normal de muitas mulheres e o desenvolvimento de candidíase sintomática é tipicamente o resultado de uma perturbação no ecossistema microbiano vaginal da paciente.** Diabetes melito, antibióticos, gravidez e condições que resultem em comprometimento da função dos neutrófilos ou da célula T T_H17 são permissivos com a infecção fúngica sintomática, que se manifesta por prurido vulvovaginal acentuado, eritema, inchaço e secreção vaginal semelhante a leite coalhado. A infecção grave pode resultar em ulcerações da mucosa. O diagnóstico é feito encontrando-se os pseudoesporos ou hifas fúngicas filamentosas, ao se adicionar solução de KOH na lâmina preparada com a secreção ou no esfregaço de Papanicolaou. Embora a transmissão sexual da infecção por leveduras tenha sido documentada, a candidíase não é considerada uma doença sexualmente transmissível.
- A *Trichomonas vaginalis* é um protozoário ovoide flagelado de grande tamanho, geralmente transmitido pelo contato sexual, que se desenvolve de 4 dias a 4 semanas. As pacientes podem ser assintomáticas ou podem se queixar de uma secreção vaginal amarela e espumosa, desconforto vulvovaginal, disúria (dor ao urinar), e dispareunia (dor na relação sexual). As mucosas vaginais e cervicais tipicamente apresentam aspecto vermelho-vivo, com acentuada dilatação dos vasos da mucosa cervical resultando em um aspecto colposcópico característico de *"colo uterino em morango"*.
- O *Gardnerella vaginalis* é um bacilo Gram-negativo que está associado como a principal causa de *vaginose bacteriana* (vaginite). As pacientes tipicamente apresentam uma secreção vaginal fina, verde-acinzentada, com odor desagradável (de peixe). Os esfregaços de Papanicolaou revelam células escamosas superficiais e intermediárias recobertas por cocobacilos com aspecto piloso. As culturas bacterianas nesses casos revelam *G. vaginalis* e outras bactérias, incluindo peptoestreptococos anaeróbicos e estreptococos α-hemolíticos aeróbicos. Em pacientes grávidas, a vaginose bacteriana foi implicada em trabalho de parto prematuro.

- As espécies *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis* respondem por alguns casos de vaginite e cervicite e têm sido associadas à corioamnionite e ao parto prematuro em pacientes grávidas.
- A infecção por *Chlamydia trachomatis* assume a forma de cervicite. Contudo, em algumas pacientes, a infecção ascende até o útero e às tubas uterinas, resultando em endometrite e salpingite, sendo uma das causas de doença inflamatória pélvica, conforme discutido mais adiante.

Infecções Envolvendo os Tratos Genitais Inferior e Superior

Doença Inflamatória Pélvica (DIP)

A DIP é uma infecção que começa na vulva ou na vagina e se espalha para cima de modo a envolver a maioria das estruturas do sistema genital feminino, resultando em dor pélvica, sensibilidade dos anexos, febre e secreção vaginal. A *Neisseria gonorrhoeae* continua a ser uma causa comum da DIP, a complicação mais séria da gonorreia em mulheres. A infecção por *Clamydia* é outra causa bem reconhecida de DIP. As infecções após abortos espontâneos ou induzidos e partos normais ou anormais (chamadas *infecções puerperais*) também são causas importantes de DIP. Nessas situações, as infecções são tipicamente polimicrobianas e podem ser causadas por estafilococos, estreptococos, coliformes e pelo *Clostridium perfringens*.

Com o gonococo, as alterações inflamatórias começam a aparecer aproximadamente 2 a 7 dias após a inoculação. A infecção inicial envolve mais comumente a mucosa endocervical, mas ela também pode começar na glândula de Bartholin e em outras glândulas vestibulares ou periuretrais. A partir de qualquer um desses lugares, os organismos podem se disseminar para cima e envolver as tubas uterinas e a região tubo-ovariana. As infecções bacterianas não gonocócicas que seguem um aborto induzido, dilatação e curetagem do útero, e outros procedimentos cirúrgicos se disseminam a partir do útero para cima, pelos canais linfáticos ou venosos, e não pela superfície mucosa. Portanto, essas infecções tendem a produzir mais inflamação dentro das camadas mais profundas dos órgãos do que as infecções gonocócicas.

Morfologia

A infecção gonocócica é caracterizada pela inflamação aguda acentuada das superfícies mucosas envolvidas. Os esfregaços do exsudato inflamatório revelam diplococos Gram-negativos fagocitados dentro de neutrófilos; contudo, o diagnóstico definitivo requer cultura ou detecção de RNA ou DNA gonocócico. Se a infecção se espalhar, o endométrio é geralmente poupado (por razões não claras), mas, dentro das tubas uterinas, segue-se uma **salpingite supurativa aguda** (Fig. 22-4*A*). A mucosa das tubas torna-se congesta e infiltrada difusamente por neutrófilos, plasmócitos e linfócitos, resultando em lesão epitelial e descamação das pregas. A luz das tubas torna-se preenchida por um exsudato purulento que pode vazar pelas fímbrias da extremidade do órgão. A infecção pode se propagar até o ovário, criando uma **salpingo-ooforite**. Coleções de pus podem se acumular dentro do ovário e da tuba (**abscessos tubo-ovarianos**) ou no lúmen da tuba (**piossalpinge**) **(Fig. 22-4*A*).** Com o tempo, os organismos infectantes podem desaparecer, mas as pregas tubárias, desnudadas de seu epitélio de revestimento, aderem umas às outras, e lentamente serão fundidas em um processo de cicatrização, formando espaços semelhantes a glândulas e bolsas cegas. A esse quadro denomina-se **salpingite crônica** (**Fig. 22-4*B***). A cicatrização da luz tubária e das fímbrias pode impedir a apreensão e a passagem dos ovócitos, resultando em infertilidade ou em gravidez ectópica. A **hidrossalpinge** pode também se desenvolver como consequência da fusão das fímbrias e o subsequente acúmulo das secreções tubárias e da distensão tubária.

FIGURA 22-4 Salpingite aguda. **A,** Note a luz dilatada e as pregas tubárias edematosas, expandidas pelos infiltrado de células inflamatórias. O pus preenche o centro da tuba uterina. **B,** Salpingite crônica mostrando cicatrização e fusão das pregas. Essa cicatrização pode causar infertilidade ou gravidez tubária ectópica.

Comparando-se com as infecções gonocócicas, a DIP causada por estafilococos, estreptococos e outros invasores puerperais tende a exibir menos envolvimento da mucosa e da luz tubária, e mais inflamação dentro das camadas teciduais mais profundas. Essas infecções frequentemente se disseminam através da parede para envolver a serosa, os ligamentos largos, as estruturas pélvicas e o peritônio. Bacteremia é uma complicação mais frequente da DIP estreptocócica ou estafilocócica que de infecções gonocócicas.

As complicações agudas da DIP incluem peritonite e bacteremia, que podem resultar em endocardite, meningite e artrite supurativa. As sequelas crônicas da DIP incluem infertilidade e obstrução tubária, gravidez ectópica, dor pélvica e obstrução intestinal devido a aderências entre o intestino e os órgãos pélvicos.

Nos estágios iniciais, as infecções gonocócicas são facilmente controladas com antibióticos, embora lamentavelmente tenham emergido cepas resistentes à penicilina. As infecções que ficam enclausuradas nos abscessos tubo-ovarianos são difíceis de erradicar com antibióticos, e às vezes é necessário remover os órgãos cirurgicamente. As DIPs pós-aborto e pós-parto também são responsivas ao tratamento com antibióticos, porém seu controle é muito mais difícil devido ao amplo espectro de patógenos que podem estar envolvidos.

Vulva

As doenças da vulva em conjunto constituem apenas uma pequena fração da prática ginecológica. Muitas doenças dermatológicas inflamatórias que afetam a pele em outros lugares do corpo também podem ocorrer na vulva, como psoríase, eczema e dermatite alérgica. Como ela está constantemente exposta a secreções e à umidade, a vulva é mais suscetível a infecções superficiais do que a pele de outras áreas do corpo. Uma vulvite inespecífica é provável de ocorrer particularmente no contexto de imunossupressão. A maioria dos cistos cutâneos (cistos de inclusão epidérmica) e tumores cutâneos, como o carcinoma de células escamosas, o carcinoma das células basais e o melanoma, pode ocorrer na vulva. Aqui discutiremos os distúrbios específicos e comuns da vulva, incluindo cisto de Bartholin, distúrbios epiteliais não neoplásicos, lesões exofíticas benignas e tumores da vulva.

Cisto de Bartholin

A infecção da glândula de Bartholin produz uma inflamação aguda (adenite) e pode resultar em abscesso. Os cistos do ducto de Bartholin são relativamente comuns, ocorrem em todas as idades, e resultam da obstrução do ducto por um processo inflamatório. Esses cistos são geralmente revestidos por epitélio transicional ou escamoso. Podem crescer até 3 a 5 cm de diâmetro e produzir dor e desconforto local. Os cistos do ducto de Bartholin são

excisados ou abertos permanentemente (marsupialização).

Distúrbios Epiteliais não Neoplásicos

Leucoplasia é um termo clínico descritivo para espessamento epitelial em placas brancas e opacas, podendo ocasionar prurido e descamação. A leucoplasia (literalmente, *placas brancas*) pode ser causada por um grande número de distúrbios benignos, pré-malignos ou malignos, incluindo:

- Dermatoses inflamatórias (p. ex., psoríase, dermatite crônica).
- Líquen escleroso e hiperplasia das células escamosas.
- Neoplasias, como a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), a doença de Paget e o carcinoma invasor.

As dermatoses inflamatórias associadas com a leucoplasia são descritas no Capítulo 25, ao passo que as doenças neoplásicas são discutidas mais adiante neste capítulo. Aqui serão brevemente discutidas as principais causas da leucoplasia — o líquen escleroso e a hiperplasia das células escamosas.

Líquen Escleroso

O líquen escleroso se apresenta como placas ou máculas lisas, que com o tempo podem ficar maiores e coalescer, produzindo uma superfície que lembra porcelana ou papel-pergaminho. Quando toda a vulva é afetada, os lábios se tornam atróficos e aglutinados, e o orifício vaginal contrai-se. Histologicamente, a lesão é caracterizada pelo adelgaçamento acentuado da epiderme (Fig. 22-5*A*); degeneração das células basais; queratinização excessiva (hiperqueratose); mudanças escleróticas da derme superficial e por um infiltrado linfocítico em forma de faixa na derme subjacente. A doença ocorre em todos os grupos etários, mas é mais comum em mulheres após a menopausa. Também pode ser encontrada em qualquer outro ponto da pele. A patogenia é incerta, mas a presença de células T ativadas no infiltrado inflamatório subepitelial e a maior frequência de doenças autoimunes nessas mulheres sugerem que está envolvida uma reação autoimune. Embora o líquen escleroso não seja por si só uma lesão pré-maligna, as mulheres com líquen escleroso sintomático têm possibilidade um pouco maior de desenvolver carcinoma de células escamosas da vulva.

A B

FIGURA 22-5 Distúrbios epiteliais vulvares não neoplásicos. **A,** Líquen escleroso. Há um adelgaçamento acentuado da epiderme, esclerose da derme superficial e células inflamatórias crônicas na derme mais profunda. **B,** Hiperplasia de células escamosas, exibindo epiderme espessada e hiperqueratose.

Hiperplasia de Células Escamosas

Anteriormente chamada de distrofia hiperplásica, ou *líquen simples crônico*, a hiperplasia de células escamosas é uma condição inespecífica resultante da fricção ou arranhadura da pele para aliviar o prurido. Clinicamente, ela se apresenta como uma leucoplasia, e o exame histológico revela um espessamento da epiderme (acantose) e

hiperqueratose (Fig. 22-5*B*). Algumas vezes está presente uma infiltração linfocítica na derme. O epitélio hiperplásico pode exibir atividade mitótica, mas carece de atipia celular. Embora a hiperplasia das células escamosas não seja considerada pré-maligna, ela às vezes se apresenta nas margens dos cânceres vulvares.

Lesões Exofíticas Benignas

As lesões elevadas (exofíticas) ou verrucosas da vulva podem ser causadas por uma infecção ou condições reativas de etiologia desconhecida. O *condiloma acuminado*, uma lesão induzida pelo papilomavírus, também chamado de *verruga genital*, e o *condiloma plano* sifilítico (descrito no Cap. 21) são consequências de infecções sexualmente transmitidas. Os *pólipos fibroepiteliais* vulvares, ou pólipos cutâneos, são semelhantes aos pólipos cutâneos que ocorrem em qualquer parte da pele. Os *papilomas escamosos* vulvares são proliferações exofíticas benignas cobertas por um epitélio escamoso não queratinizado, que se desenvolve nas superfícies da vulva e podem ser únicos ou numerosos (papilomatose vulvar). A etiologia dos pólipos fibroepiteliais e dos papilomas escamosos é desconhecida.

Condiloma Acuminado

Os condilomas acuminados são verrugas genitais benignas causadas por HPVs de baixo risco oncogênico, principalmente os tipos 6 e 11. Eles podem ser solitários, mas são mais frequentemente multifocais, podendo envolver as regiões vulvar, perineal e perianal, bem como a vagina e, menos comumente, o colo uterino. As lesões são idênticas àquelas encontradas no pênis e ao redor do ânus em homens (Cap. 21). No exame histológico, elas consistem em eixo conjuntivo arborescente, exofítico, papilar, coberto por epitélio escamoso espessado (Fig. 22-6*A*). O epitélio superficial exibe as características alterações citopáticas virais denominadas de *atipia coilocitótica* (Fig. 22-6*B*), que se manifestam como um aumento nuclear, hipercromasia e um halo citoplasmático perinuclear (veja também "Colo Uterino"). Os condilomas acuminados não são considerados lesões pré-cancerosas.

FIGURA 22-6 Condiloma acuminado. **A,** Visão de pequeno aumento mostrando arquitetura papilar exofítica. **B,** A visão de grande aumento revela o efeito citopático do HPV (atipia coilocitótica), caracterizado por núcleos aumentados, atípicos e hipercromáticos, com halos perinucleares (*seta*).

Lesões Neoplásicas Escamosas

Neoplasia Intraepitelial Vulvar e Carcinoma Vulvar

O carcinoma da vulva é uma neoplasia maligna incomum (aproximadamente um oitavo da frequência do câncer cervical), representando cerca de 3% de todos os cânceres genitais em mulheres. Aproximadamente dois

terços ocorrem em mulheres acima de 60 anos. O carcinoma de células escamosas é o tipo histológico mais comum de câncer vulvar. Em termos de etiologia, patogenia e características histológicas, os carcinomas de células escamosas da vulva são divididos em dois grupos:

- Carcinomas basaloides e verrucosos relacionados à infecção com HPVs de alto risco (30% dos casos), mais comumente o HPV-16. Esses tipos são menos comuns e ocorrem em pacientes mais jovens.
- Carcinomas queratinizantes de células escamosas sem relação com a infecção por HPV (70% dos casos). Esses tipos são mais comuns e ocorrem em mulheres mais idosas.

Os carcinomas basaloides e verrucosos se desenvolvem a partir de uma lesão precursora *in situ* chamada *neoplasia intraepitelial vulvar clássica* (NIV). Essa forma de NIV ocorre principalmente em mulheres em idade reprodutiva, e inclui lesões designadas anteriormente como carcinoma *in situ* ou doença de Bowen. Os fatores de risco para a NIV são os mesmos que os associados às lesões intraepiteliais escamosas cervicais (p. ex., idade jovem na primeira relação sexual, múltiplos parceiros sexuais, parceiro do sexo masculino com múltiplas parceiras sexuais), uma vez que ambas estão relacionadas à infecção por HPV. A NIV frequentemente é multicêntrica, e 10% a 30% das pacientes com NIV também apresentam lesões vaginais ou cervicais relacionadas ao HPV. Tem sido relatada regressão espontânea da NIV clássica, geralmente em mulheres mais jovens. O risco de progressão para carcinoma invasor é mais alto em mulheres com mais de 45 anos de idade ou em mulheres imunossuprimidas. O pico de idade para o câncer vulvar basaloide e verrucoso encontra-se na 6ª década de vida.

O *carcinoma queratinizante de células escamosas* ocorre mais frequentemente em indivíduos com histórico de longa data de líquen escleroso ou hiperplasia das células escamosas, e não está relacionado ao HPV. O pico de ocorrência acontece na 8ª década de vida. Ele surge de uma lesão precursora denominada *neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada* (NIV diferenciada) ou *NIV simples*. Tem sido postulado que a irritação epitelial crônica no líquen escleroso ou na hiperplasia das células escamosas pode contribuir para uma evolução gradual para o fenótipo maligno, presumivelmente através da aquisição de mutações "condutoras" em oncogenes e em supressores tumorais. De acordo com essa ideia, alguns investigadores têm relatado uma alta frequência de mutações *TP53* na NIV diferenciada.

Morfologia

A **NIV clássica** se apresenta ou como uma lesão branca discreta (hiperqueratótica), ou como uma lesão levemente elevada e pigmentada. Microscopicamente, é caracterizada pelo espessamento epidérmico, atipia nuclear, aumento de mitoses e falta de maturação celular (Fig. 22-7*A*), características análogas às vistas em lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino (SILs, ver sob "Colo Uterino"). Os carcinomas invasores que surgem a partir da NIV clássica podem ser exofíticos ou endurecidos, com ulceração central. Ao exame histológico, os carcinomas basaloides (Fig. 22-7*B*) consistem em ninhos e cordões de células pequenas, agrupadas de modo compacto, que não apresentam maturação e lembram a camada basal do epitélio normal. O tumor pode possuir focos de necrose central. Em contraste, o carcinoma verrucoso é caracterizado por arquitetura exofítica e papilar, e atipia coilocitótica proeminente.

FIGURA 22-7 Variantes de neoplasia intraepitelial vulvar. **A,** Neoplasia intraepitelial vulvar clássica (HPV-positiva), mostrando aumento nuclear, hipercromasia e células basaloides imaturas se estendendo até a superfície epitelial. **B,** Carcinoma vulvar basaloide (HPV-positivo), composto por células (basaloides) pequenas e imaturas. Esse tumor invasor possui uma área de necrose central.

A **NIV diferenciada** é caracterizada pela atipia acentuada da camada basal do epitélio escamoso e uma diferenciação de aparência normal das camadas mais superficiais (Fig. 22-8*A*). Os carcinomas queratinizantes invasores de células escamosas que surgem na NIV diferenciada contêm ninhos e línguas de epitélio escamoso maligno com proeminentes pérolas de queratina centrais (Fig. 22-8*B*).

FIGURA 22-8 **A,** Neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (HPV-negativa), exibindo maturação das camadas superficiais, hiperqueratose e atipias de células basais. Essa é uma lesão *in situ*; não há invasão presente. **B,** Carcinoma de células escamosas queratinizante, bem diferenciado da vulva (HPV-negativo).

O risco de desenvolvimento de câncer na NIV depende da duração e extensão da doença, e da condição imunológica do paciente. Os carcinomas invasores associados ao líquen escleroso, à hiperplasia das células escamosas e à NIV diferenciada podem se desenvolver de maneira traiçoeira, podendo ser erroneamente interpretados como dermatite ou leucoplasia por longos períodos. Uma vez que o câncer invasor esteja desenvolvido, o risco do avanço metastático é associado ao tamanho do tumor, profundidade da invasão e envolvimento dos vasos linfáticos. A disseminação inicial ocorre para os linfonodos inguinais, pélvicos, ilíacos e periaórticos. Finalmente, pode ocorrer disseminação linfo-hematogênica para os pulmões, fígado e para outros órgãos internos. Os pacientes com lesões de menos de 2 cm de diâmetro apresentam 90% de sobrevida em 5 anos após o tratamento com vulvectomia e linfadenectomia; contudo, lesões maiores, com envolvimento de linfonodos, apresentam um prognóstico ruim.

Lesões Neoplásicas Glandulares

Como a mama, a vulva contém glândulas sudoríparas apócrinas modificadas. Presumivelmente devido a essas características similares às das mamas, a vulva pode ser envolvida por dois tumores que têm correspondentes na mama, a saber, o hidradenoma papilífero e a doença de Paget extramamária.

Hidradenoma Papilífero

O hidradenoma papilífero (ou papilar) se apresenta como um nódulo bem circunscrito, mais comumente nos lábios maiores ou nas pregas interlabiais, e pode ser confundido clinicamente com carcinoma devido à sua tendência à ulceração. *Sua aparência histológica é idêntica àquela do papiloma intraductal da mama*, e consiste em projeções papilares cobertas com duas camadas de células: uma camada superior de células secretoras colunares que cobre uma camada mais profunda de células mioepiteliais aplanadas. Esses elementos mioepiteliais são característicos das glândulas sudoríparas e dos tumores da glândula sudorípara (Fig. 22-9).

FIGURA 22-9 Hidradenoma papilar da vulva, um tumor bem circunscrito composto por projeções papilares benignas recobertas com epitélio secretório colunar e células mioepiteliais subjacentes.

Doença de Paget Extramamária

Esta lesão curiosa e rara da vulva é *semelhante em suas manifestações à doença de Paget da mama* (Cap. 23). Na vulva, se apresenta como uma área com traçado geográfico, pruriginosa, vermelha, crostosa, que ocorre geralmente nos lábios maiores.

Morfologia

A doença de Paget é uma particular proliferação intraepitelial de células malignas. As células de Paget são maiores que os queratinócitos ao redor, e são vistas individualmente ou em pequenos grupos dentro da epiderme (Fig. 22-10*A*). As células têm um citoplasma pálido que contém um mucopolissacarídeo que se cora com as colorações do PAS, do azul de alcian ou do mucicarmim. Além disso, as células expressam citoqueratina 7 (Fig. 22-10*B*). Ultraestruturalmente, as células de Paget exibem diferenciação apócrina, écrina e de queratinócitos e supostamente surgem a partir de células multipotentes encontradas nos ductos de glândulas similares às da mama encontradas na pele vulvar.

FIGURA 22-10 Doença de Paget da vulva. **A,** A epiderme está infiltrada por células grandes com citoplasma rosa-pálido, que estão se espalhando ao longo da porção basal do epitélio escamoso. Observa-se inflamação na derme subjacente. **B,** Imunomarcação para identificar citoqueratina 7 destacando as células de Paget intraepidérmicas.

Em contraste com a doença de Paget do mamilo, na qual 100% dos pacientes têm um carcinoma ductal subjacente, a doença de Paget vulvar não é tipicamente associada ao câncer subjacente e fica confinada à epiderme da pele vulvar. O tratamento consiste na excisão local ampla. As células de Paget se espalham lateralmente dentro da epiderme, e podem estar presentes além dos limites da lesão visível. Como resultado, as células do tumor podem não ser excisadas completamente, e a doença pode recorrer. A doença de Paget intraepidérmica pode persistir por muitos anos, mesmo décadas, sem invasão ou metástases. Nos raros casos em que a invasão se desenvolve, o prognóstico é ruim.

Conceitos-chave

- Aproximadamente 30% dos cânceres vulvares são causados por infecção com HPVs de alto risco, principalmente o HPV-16. Esses cânceres se desenvolvem a partir de uma lesão *in situ* chamada de *neoplasia intraepitelial vulvar clássica* (NIV clássica).
- A maioria dos cânceres vulvares (70%) não está relacionada ao HPV e se desenvolve em um fundo de líquen escleroso ou de hiperplasia das células escamosas. Essas lesões são originadas da lesão pré-maligna chamada de *neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada* (NIV diferenciada).

Vagina

A vagina é uma porção do trato genital feminino que é notavelmente livre de doenças primárias. Em adultos, inflamações frequentes afetam a vulva e as estruturas perivulvares e se disseminam para o colo uterino sem envolvimento significativo da vagina. As lesões primárias da vagina são raras, das quais a mais grave é o carcinoma de células escamosas vaginal; elas são brevemente discutidas aqui.

Malformações Congênitas

A *vagina septada*, ou *dupla*, é uma anomalia incomum que surge da falha na fusão total dos ductos de Müller e acompanha um útero duplo (útero didelfo). Essa e outras anormalidades da genitália externa podem ser manifestações de síndromes genéticas, exposição intrauterina a dietilestilbestrol (DES, usado para prevenir ameaças de aborto nas décadas de 1940 a 1960) ou outros fatores perturbadores da sinalização epitelial-estromal recíproca durante o desenvolvimento fetal.

Durante o desenvolvimento embrionário, a vagina é inicialmente coberta por um epitélio colunar do tipo

endocervical. Ele é normalmente substituído por um epitélio escamoso que sobe a partir do seio urogenital. Pequenas áreas residuais do epitélio glandular podem persistir na vida adulta, e são reconhecidas como *adenose vaginal*. A adenose se manifesta clinicamente como áreas vermelhas, granulares, contrastando com a mucosa vaginal rosa-clara normal ao redor. Ao exame microscópico, a adenose consiste em epitélio mucinoso colunar indistinguível do epitélio endocervical. A adenose, embora normalmente presente em uma pequena porcentagem de mulheres adultas, tem sido relatada em 35% a 90% das mulheres expostas a DES no útero. Casos raros de carcinoma de células claras originados em adenose relacionada a DES foram registrados em adolescentes e mulheres jovens nas décadas de 1970 e 1980, resultando na descontinuação do tratamento com DES.

Os *cistos do ducto de Gartner* são lesões relativamente comuns, encontradas ao longo das paredes laterais da vagina, e são derivados dos vestígios dos ductos de Wolff (mesonéfricos). Consistem em cistos de 1 a 2 cm preenchidos com fluido que ocorrem em localização submucosa. Outros cistos, incluindo cistos mucosos, que ocorrem na vagina proximal, são derivados do epitélio mülleriano. Outra lesão de origem mülleriana, a endometriose (ver adiante), pode ocorrer na vagina e simular uma neoplasia clinicamente.

Neoplasias Pré-malignas e Malignas da Vagina

A maioria dos tumores benignos da vagina ocorre em mulheres em idade reprodutiva e inclui tumores estromais (pólipos estromais), leiomiomas e hemangiomas. O tumor maligno mais comum envolvendo a vagina é a propagação do carcinoma do colo uterino, seguido por um carcinoma de células escamosas primário da vagina. Crianças podem desenvolver uma malignidade única e rara — o rabdomiossarcoma embrionário (sarcoma botrioide).

Neoplasia Intraepitelial Vaginal e Carcinoma de Células Escamosas

Quase todos os carcinomas primários da vagina consistem em carcinomas de células escamosas associados a HPVs de alto risco. O carcinoma primário da vagina é um câncer extremamente raro (aproximadamente 0,6 a cada 100 mil mulheres por ano), representando aproximadamente 1% das neoplasias malignas do trato genital feminino. O maior fator de risco é o carcinoma prévio do colo uterino ou da vulva; 1% a 2% das mulheres com um carcinoma cervical invasor eventualmente desenvolvem um carcinoma de células escamosas vaginal. O carcinoma de células escamosas da vagina surge a partir de uma lesão pré-maligna, a *neoplasia intraepitelial vaginal*, análoga às lesões intraepiteliais escamosas cervicais (SILs, veja em "Colo Uterino"). Mais frequentemente, o tumor invasor afeta a porção posterior da vagina, particularmente a parede posterior na junção com a ectocérvice. As lesões nos dois terços inferiores da vagina metastatizam para os linfonodos inguinais, enquanto as lesões da parte superior da vagina tendem a envolver os linfonodos ilíacos regionais.

Rabdomiossarcoma Embrionário

Também chamado de *sarcoma botrioide*, este tumor vaginal incomum, composto de rabdomioblastos embrionários malignos, é mais frequentemente encontrado em bebês e crianças com menos de 5 anos de idade. Esses tumores têm a tendência de crescer como massas polipoides, arredondadas e volumosas, que têm a aparência e consistência de cachos de uvas (daí a designação *botrioide*) (Fig. 22-11). As células tumorais são pequenas e possuem núcleos ovais, com pequenas protrusões de citoplasma a partir de uma extremidade, parecidas com uma raquete de tênis. Raramente, as estriações (que indicam diferenciação muscular) podem ser observadas no citoplasma. Abaixo do epitélio vaginal, as células tumorais estão aglomeradas na chamada camada de câmbio, porém profundamente estão situadas em meio a um estroma fibromixomatoso frouxo, que é edematoso e pode conter muitas células inflamatórias. Tais lesões podem ser confundidas com pólipos inflamatórios benignos. Esses tumores tendem a invadir localmente e causar morte por penetração na cavidade peritoneal ou por obstrução do trato urinário. A cirurgia conservadora, associada à quimioterapia, parece oferecer os melhores resultados, particularmente nos casos diagnosticados em fases satisfatoriamente iniciais.

FIGURA 22-11 Sarcoma botrioide (rabdomiossarcoma embrionário) na forma de uma massa polipoide se exteriorizando a partir da vagina. (Cortesia do Dr. Michael Donovan, Children's Hospital, Boston, Massachussets.)

Colo uterino

Anatomicamente, o colo uterino compreende a porção vaginal externa (ectocérvice) e o canal endocervical. A ectocérvice é visível no exame vaginal e é coberta por um epitélio escamoso contínuo com a parede vaginal. O epitélio escamoso converge centralmente em uma pequena abertura chamada de *orifício externo*, que se continua com o canal endocervical. A endocérvice é revestida por um epitélio colunar secretor de muco. O ponto onde o epitélio escamoso e o colunar se encontram é chamado de *junção escamocolunar* (Fig. 22-12). A posição da junção varia e muda com a idade e a influência hormonal, mas em geral a junção sobe ao longo do canal endocervical com o tempo. A substituição do epitélio glandular pelo avanço do epitélio escamoso é um processo chamado de metaplasia escamosa. A área do colo uterino onde o epitélio toca o epitélio escamoso é chamada de "*zona de transformação*". O ambiente epitelial singular do colo uterino o faz altamente suscetível a infecções com HPV, a principal causa de câncer do colo uterino. As células epiteliais metaplásicas escamosas imaturas na zona de transformação são mais suscetíveis à infecção por HPV, e como resultado disso, é onde se desenvolvem as lesões e cânceres precursores cervicais.

Células escamosas maduras

Células escamosas imaturas

Junção escamocolunar

Células glandulares colunares

FIGURA 22-12 Junção escamocolunar cervical exibindo epitélio escamoso glicogenizado, maduro, células escamosas metaplásicas imaturas e epitélio glandular endocervical colunar.

Inflamações

Cervicites Aguda e Crônica

No início da menarca, a produção de estrogênios pelo ovário estimula a maturação da mucosa escamosa cervical e vaginal e a formação de vacúolos de glicogênio intracelular nas células escamosas. À medida que essas células descamam, o glicogênio fornece um substrato para microrganismos vaginais endógenos aeróbios e anaeróbios, mas particularmente para os lactobacilos, que são a espécie microbiana dominante na vagina normal. Os lactobacilos produzem ácido lático, que mantém o pH vaginal abaixo de 4,5, suprimindo o crescimento de outros organismos saprófitas e patogênicos. Além disso, em pH baixo, os lactobacilos produzem peróxido de hidrogênio (H_2O_2) bacteriotóxico. Se o pH se tornar alcalino devido a sangramento, relação sexual ou uso de ducha vaginal, a produção de H_20_2 pelos lactobacilos diminui. A terapia com antibióticos que suprime os lactobacilos também pode fazer com que o pH aumente. Em cada uma dessas condições, o ambiente vaginal alterado promove o crescimento excessivo de outros microrganismos, o que pode resultar em cervicite ou vaginite. Algum grau de inflamação cervical pode ser encontrado em virtualmente todas as mulheres, e geralmente tem poucas consequências clínicas. Contudo, *infecções por gonococos, clamídia, micoplasma e vírus do herpes simples podem produzir cervicite aguda ou crônica significativa*, e sua identificação é importante devido à sua associação com doenças do trato genital superior, complicações durante gravidez e transmissão sexual. Uma inflamação cervical pronunciada produz alterações reparadoras e reativas no epitélio e descamação de células escamosas de aparência atípica, e, portanto, podem causar um resultado anormal e inespecífico no exame de Papanicolaou.

Pólipos Endocervicais

Os pólipos endocervicais são crescimentos exofíticos benignos que surgem dentro do canal endocervical. Eles variam de protuberâncias sésseis pequenas a grandes massas polipóides que podem avançar através do orifício externo cervical. Histologicamente, são compostos por um estroma fibromixomatoso frouxo coberto por glândulas endocervicais secretoras de muco, frequentemente acompanhadas por inflamação (Fig. 22-13). A maior importância dos pólipos é que eles podem ser fonte de “sangramento de escape” ou sangramentos maiores que levantam a suspeita de uma lesão mais assustadora. A curetagem simples ou a excisão cirúrgica são curativas.

FIGURA 22-13 Pólipo endocervical composto por estroma fibroso denso, recoberto com epitélio colunar endocervical.

Neoplasias Pré-malignas e Malignas do Colo Uterino

Em todo mundo, o carcinoma cervical é o terceiro câncer mais comum em mulheres, com uma estimativa de 530 mil novos casos em 2008, dos quais mais da metade é fatal. Nos Estados Unidos, 12.410 mulheres foram diagnosticadas com câncer cervical e 4 mil mulheres morreram por causa da doença em 2008. Cinquenta anos atrás, o carcinoma do colo uterino era a principal causa de morte por câncer em mulheres nos Estados Unidos, porém a taxa de mortalidade caiu em dois terços até a sua posição atual como 13ª causa de mortalidade por câncer. Nenhum outro tipo de câncer mostra de forma tão marcante os notáveis efeitos da triagem, o diagnóstico precoce e a terapia curativa do que o câncer do colo uterino. Muito do crédito por esses ganhos acentuados pertence à eficiência do exame de Papanicolaou em detectar lesões precursoras, algumas das quais teriam evoluído se não tivessem sido tratadas; além disso, o exame de Papanicolaou também pode detectar cânceres em estágios iniciais, altamente curáveis. A acessibilidade do colo uterino ao exame de Papanicolaou e ao exame visual (colposcopia), além da lenta progressão a partir de lesões precursoras até o carcinoma invasor (tipicamente ao longo dos anos), fornece tempo amplo para triagem, detecção e tratamento preventivo.

Patogenia

As HPVs de alto risco são de longe o fator mais importante no desenvolvimento do câncer de colo uterino. Os HPVs são vírus DNA cujos tipos são determinados com base nas sequências de DNA, e agrupados conforme possuam alto ou baixo risco oncogênico. Há 15 HPVs de alto risco atualmente identificados, mas o HPV-16 sozinho representa quase 60% dos casos de câncer cervical, e o HPV-18, outros 10% dos casos; outros tipos de HPV contribuem individualmente para menos do que 5% dos casos. *Os HPVs de alto risco também estão associados nos carcinomas de células escamosas que surgem em muitos outros locais, incluindo a vagina, a vulva, o pênis, ânus, tonsilas palatinas e outros locais da orofaringe* (Cap. 16). Conforme mostrado anteriormente, as HPVs de baixo riso oncogênico são a causa das verrugas vulvares, perineais e perianais transmitidas sexualmente (condiloma acuminado).

As infecções genitais por HPV são extremamente comuns; a maioria é assintomática e não causa qualquer alteração do tecido, não sendo, consequentemente, detectadas no teste de Papanicolaou. A prevalência do HPV nos esfregaços cervicais em mulheres com resultados normais no exame de Papanicolaou tem seu pico entre as idades de 20 e 24 anos, uma relação que tem conexão com o início da atividade sexual, enquanto a subsequente diminuição na prevalência reflete a aquisição de imunidade e a preferência por relações monogâmicas com a idade. A maioria das infecções por HPV é transitória e eliminada pela resposta imunológica no decorrer de meses. *Em média, 50% das infecções por HPV são eliminadas dentro de 8 meses e 90% são eliminadas dentro de 2 anos*. A duração da infecção é relacionada ao tipo de HPV; em média, as infecções com alto risco de HPV duram mais

que as infecções com HPVs de baixo risco oncogênico (13 meses contra 8 meses, respectivamente). A infecção persistente aumenta o risco de desenvolvimento das lesões precursoras do colo uterino e do carcinoma subsequente.

Os HPVs infectam as células basais imaturas do epitélio escamoso em áreas de ruptura epitelial ou células escamosas metaplásicas imaturas presentes na junção escamocolunar (Fig. 22-11). Os HPVs não infectam as células superficiais escamosas maduras que recobrem a ectocérvice, a vagina e a vulva. O estabelecimento da infecção por HPV nesses locais requer lesão do epitélio superficial, permitindo o acesso do vírus às células imaturas da camada basal do epitélio. O colo uterino, com suas áreas relativamente grandes de epitélio escamoso metaplásico imaturo, é particularmente vulnerável à infecção por HPV, quando comparado, por exemplo, com a pele e a mucosa da vulva, que são recobertas por células escamosas maduras. Essa diferença na suscetibilidade epitelial à infecção por HPV explica a acentuada diferença na incidência de cânceres relacionados a HPV originados em diferentes locais, e explica a alta frequência de câncer cervical em mulheres ou câncer anal em homens homossexuais, e a frequência relativamente baixa de cânceres vulvar e peniano.

A capacidade de o HPV agir como carcinógeno depende das proteínas virais E6 e E7, que interferem na atividade das proteínas supressoras de tumores, que regulam o crescimento e a sobrevivência das células. Embora o HPV infecte as células escamosas imaturas, a replicação viral ocorre durante a maturação das células escamosas. Normalmente, essas células mais maduras são detidas na fase G1 do ciclo celular, mas elas continuam a progredir ativamente através do ciclo celular ao serem infectadas com o HPV, que usa maquinaria de síntese de DNA da célula hospedeira para replicar seu próprio genoma. Como você se lembra, no Capítulo 7, a proteína viral E7 se liga à forma hipofosforilada (ativa) do RB e promove sua degradação através da via do proteossomo, e também se liga e inibe o p21 e p27, dois inibidores de cinase dependentes de ciclina. A remoção desses controles não somente aumenta a progressão do ciclo celular, mas também atrapalha a capacidade das células de reparar o dano ao DNA. Esse defeito na reparação do DNA é exacerbado pelas proteínas virais E6 dos subtipos de alto risco ao HPV, que se ligam à proteína supressora de tumores p53 e promovem sua degradação pela proteossomo. Além disso, a E6 aumenta a expressão da telomerase, que leva à imortalização celular. O efeito prático é o aumento da proliferação das células com propensão a adquirir mutações que podem resultar no desenvolvimento de câncer. Em contraste com os HPVs de alto risco, as proteínas E7 com baixo risco de HPV se ligam ao RB com baixa afinidade, enquanto as proteínas E6 de HPV de baixo risco não conseguem se ligar completamente à p53, e parecem desregular o crescimento e sobrevivência ao interferir com a via de sinalização Notch.

Outro fator que contribui para a transformação maligna pelo HPV é o estado físico do vírus. O DNA viral está integrado no genoma da célula hospedeira na maioria dos cânceres. Essa configuração aumenta a expressão dos genes E6 e E7, e também pode desregular os oncogenes próximos aos locais de inserção viral, como o *MYC*. Em contraste, o DNA viral é extracromossômico (epissomal) nas lesões precursoras associadas com os HPVs de alto risco e nos condilomas associados com os HPVs de baixo risco.

Ainda que o HPV tenha sido estabelecido firmemente como uma causa habitual de câncer cervical, não é suficiente para causar câncer. Essa conclusão é apoiada pelo fato de que uma alta porcentagem de mulheres jovens é infectada por um ou mais tipos de HPV durante seus anos reprodutivos, mas apenas algumas desenvolvem câncer. Dessa forma, outros fatores como a exposição a cocarcinógenos e o estado imune do hospedeiro influenciam se uma infecção por HPV regride ou persiste, e, enfim, evolui para um câncer.

Neoplasia Intraepitelial Cervical (Lesões Intraepiteliais Escamosas)

A classificação de lesões precursoras cervicais evoluiu ao longo do tempo e os termos de diferentes sistemas de classificação atualmente são usados de modo intercambiável. Portanto, se justifica uma breve revisão da terminologia. O sistema de classificação mais antigo classificava as lesões como apresentando displasia leve em uma extremidade e displasia/carcinoma grave na outra. Isto foi seguido pela classificação de *neoplasia intraepitelial cervical* (NIC), com a displasia leve chamada de *NIC I*, a displasia moderada de *NIC II*, e a displasia grave chamada de *NIC III*. Já que a decisão relativa à conduta para a paciente tem dois níveis (observação *versus* tratamento cirúrgico), o sistema de classificação de três níveis foi simplificado recentemente para um sistema de dois níveis, com NIC I renomeada para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL, do inglês, *low-grade squamous intraepithelial lesion*) e NIC II e NIC III combinadas em uma categoria citada como lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL, do inglês, *high-grade squamous intraepithelial lesion*) (Tabela 22-1).

Tabela 22-1

Sistemas de Classificação para Lesões Precursoras Cervicais Escamosas

Displasia/Carcinoma *in Situ*	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC)	Lesão Intraepitelial Escamosa (SIL), Classificação Atual
Displasia leve	NIC I	SIL de baixo grau (LSIL)
Displasia moderada	NIC II	SIL de alto grau (HSIL)
Displasia grave	NIC III	SIL de alto grau (HSIL)
Carcinoma *in situ*	NIC III	SIL de alto grau (HSIL)

NIC, Neoplasia intraepitelial cervical; SIL, lesão intraepitelial escamosa.

A LSIL é associada com a infeção de HPV produtiva. Na LSIL, há um alto nível de replicação viral e apenas pequenas alterações no crescimento das células hospedeiras. *A LSIL não progride diretamente para carcinoma invasivo, e, na verdade, em muitos casos, regride espontaneamente; apenas uma pequena porcentagem progride para HSIL*. Por esse motivo, a LSIL não é tratada como uma lesão pré-maligna. Na HSIL, por outro lado, ocorre uma desregulação progressiva do ciclo celular pelo HPV, que resulta em aumento da proliferação celular, diminuição ou parada da maturação epitelial e uma menor taxa de replicação viral, em comparação à LSIL. O desarranjo do ciclo celular na HSL pode se tornar irreversível e resultar em um fenótipo maligno totalmente transformado. Dessa forma, considera-se que *as HSILs oferecem um alto risco de progredirem para um carcinoma*. As LSILs são 10 vezes mais comuns do que as HSILs.

Morfologia

O diagnóstico de SIL (do inglês, *squamous intraepithelial lesion*) se baseia na identificação de atipia nuclear caracterizada por aumento nuclear, hipercromasia (coloração escura), presença de grânulos grosseiros de cromatina e variação dos tamanhos e formas nucleares (Fig. 22-14). As mudanças nucleares são frequentemente acompanhadas por halos citoplasmáticos. No nível ultraestrutural, esses halos consistem em vacúolos perinucleares, uma mudança citopática criada em parte por uma proteína codificada no HPV chamada E5 que se concentra nas membranas do retículo endoplasmático. As alterações nucleares e o halo perinuclear associado são chamados de **atipia coilocitótica**. A classificação de SIL em baixo ou alto grau se baseia na expansão da camada de células imaturas a partir de sua localização basal normal. Se as células escamosas imaturas estiverem confinadas ao terço inferior do epitélio, a lesão é classificada como LSIL; se houver expansão para dois terços da espessura epitelial, é classificada como HSIL.

Normal NIC I NIC II NIC III

FIGURA 22-14 Espectro das neoplasias intraepiteliais cervicais: epitélio escamoso normal para comparação; LSIL (NIC I) com atipia coilocitótica; HSIL (NIC II) com atipia progressiva e expansão das células basais imaturas acima do terço inferior da espessura epitelial; HSIL (NIC III) com atipia difusa, perda de maturação e expansão das células basais imaturas até a superfície epitelial.

As características histológicas da LSIL se correlacionam com a replicação do HPV e com as mudanças no crescimento das células hospedeiras e na expressão genética (Fig. 22-15).

FIGURA 22-15 **A,** Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) — coloração de rotina da hematoxilina-eosina exibindo alteração coilocitótica acentuada, observada como "halos" perinucleares nas células suprabasais. **B,** Teste de hibridização *in situ* para identificação de DNA HPV. A marcação granular escura denota DNA HPV, que é tipicamente mais abundante nos coilócitos. **C,** A positividade difusa para o marcador de proliferação Ki-67 (vista como marcação nuclear marrom) ilustra a expansão anormal das células proliferativas a partir da localização basal normal para as camadas superficiais do epitélio. **D,** Expressão aumentada do inibidor de cinase dependente de ciclina p16 (visto aqui como marcação marrom) caracteriza as infecções por HPV de alto risco.

- As cargas virais mais altas (medidas pela hibridização *in situ* do DNA do HPV, Fig. 22-15*B*) são encontradas nos queratinócitos em processo de amadurecimento na metade superior do epitélio.
- As proteínas HPV E6 e E7 evitam que o ciclo celular seja detido. Como resultado, as células na porção superior do epitélio expressam marcadores de células em divisão ativa, como a Ki-67 (Fig. 22-15C), que são normalmente confinados à camada basal do epitélio. A perturbação na regulação do crescimento também resulta em expressão excessiva do p16, um inibidor da cinase dependente de ciclina.
- Tanto a marcação para Ki-67 quanto a para p16 estão altamente correlacionadas com a infecção por HPV e são úteis para a confirmação do diagnóstico em casos equivocados de SIL.

Mais de 80% das LSILs e 100% das HSILs são associadas com HPVs de alto risco, dos quais o HPV-16 é o tipo mais comum de HPV em ambas as categorias de lesões. A Tabela 22-2 mostra as taxas de regressão e progressão das SILs ao longo de um acompanhamento de 2 anos. Embora a maioria das HSILs se desenvolva a partir das LSILs, aproximadamente 20% dos casos de HSIL se desenvolvem *de novo*, independentemente de LSILs preexistentes. As taxas de progressão não são uniformes de maneira alguma, e embora o tipo de HPV — especialmente o HPV 16 — esteja associado com o aumento do risco, é difícil prever o resultado em um paciente individualmente. Esses achados reforçam a ideia de que o risco de desenvolver lesões precursoras e câncer deve-se somente em parte ao tipo de HPV. A progressão para carcinoma invasivo, quando ocorre, pode demorar de poucos meses a mais de 1 década.

Tabela 22-2

Histórico Natural de Lesões Intraepiteliais Escamosas com Acompanhamento de Aproximadamente 2 Anos

Lesão	Regride	Persiste	Evolui
LSIL	60%	30%	10% para HSIL
HSIL	30%	60%	10% para carcinoma*

HSIL, Lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL, Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

*Evolução de 2 a 10 anos.

Carcinoma Cervical

A idade média das pacientes com carcinoma cervical invasor é de 45 anos. O carcinoma de células escamosas é o subtipo histológico mais comum, representando aproximadamente 80% dos casos. O segundo tipo tumoral mais comum é o adenocarcinoma, que representa aproximadamente 15% dos casos de câncer cervical e se desenvolve a partir de uma lesão precursora chamada *adenocarcinoma in situ*. Os carcinomas adenoescamosos e neuroendócrinos são tumores cervicais raros que representam 5% dos casos restantes. Todos os tipos tumorais citados previamente são causados por HPVs de alto risco oncogênico. O tempo de progressão a partir da forma *in situ* até o carcinoma adenoescamoso e o carcinoma neuroendócrino é mais curto do que no carcinoma das células escamosas, e os pacientes com esses tumores frequentemente se apresentam em estágios avançados das doenças, tendo um prognóstico menos favorável.

Morfologia

O carcinoma cervical invasor pode se manifestar como massa vegetante (exofítico) ou infiltrativa. O **carcinoma de células escamosas** é composto por ninhos e projeções de epitélio escamoso maligno, queratinizado ou não queratinizado, invadindo o estroma cervical subjacente (Fig. 22-16*A*,*B*). Os **adenocarcinomas** são caracterizados pela proliferação de epitélio glandular composto por células endocervicais malignas com núcleos grandes, hipercromáticos, e citoplasma com relativa diminuição de mucina, resultando em um aspecto escuro das glândulas, em comparação ao epitélio endocervical normal (Fig. 22-17*A*). Os carcinomas adenoescamosos são tumores compostos por uma mistura de epitélio maligno glandular e escamoso. O carcinoma cervical neuroendócrino tem uma aparência similar à do carcinoma de pequenas células do pulmão (Cap. 15), mas a diferença é que ele é positivo para HPVs de alto risco.

A

B

FIGURA 22-16 Carcinoma de células escamosas do colo uterino. **A,** Carcinoma de células escamosas microinvasor com ninho invasivo rompendo e atravessando a membrana basal da lesão intraepitelial escamosa de alto grau. **B,** Carcinoma de células escamosas invasor.

A

B

FIGURA 22-17 Adenocarcinoma do colo uterino. **A,** Adenocarcinoma *in situ* (*seta*) mostrando glândulas escuras adjacentes às glândulas endocervicais pálidas normais. **B,** Adenocarcinoma invasor.

O carcinoma cervical avançado se estende por disseminação direta para envolver tecidos contíguos, incluindo os tecidos paracervicais, a bexiga, os ureteres (resultando em hidronefrose), o reto e a vagina. A invasão linfovascular resulta em metástases de linfonodos locais e distantes. As metástases distantes também podem ser

encontradas no fígado, pulmões, medula óssea e outros órgãos.

O câncer cervical é estadiado da seguinte forma:

Estádio 0 — Carcinoma *in situ* (NIC III, HSIL)

Estádio I — Carcinoma confinado ao colo uterino

Ia — Carcinoma pré-clínico, ou seja, diagnosticado apenas por microscopia

Ia1 — Invasão do estroma não mais profunda que 3 mm e não mais larga que 7 mm (o chamado carcinoma microinvasor)

Ia2 — Profundidade máxima de invasão do estroma acima de 3 mm e não mais profundo que 5 mm, considerado a partir da base do epitélio; invasão horizontal de no máximo 7 mm

Ib — Carcinoma histologicamente invasivo confinado ao colo uterino e maior que o estágio Ia2

Estádio II — O carcinoma se estende além do colo uterino, mas não até a parede pélvica. O carcinoma envolve a vagina, mas não o terço inferior.

Estádio III — O carcinoma se estende para a parede pélvica. Ao exame retal não existe um espaço sem câncer entre o tumor e a parede pélvica. O tumor envolve o terço inferior da vagina.

Estádio IV — O carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou envolve a mucosa da bexiga ou do reto. Esse estádio também inclui câncer com disseminação metastática.

Aspectos Clínicos

Mais da metade dos cânceres cervicais invasores são detectados em mulheres que não participaram de triagem regular. Embora os cânceres invasores precoces do colo uterino (carcinomas microinvasores) possam ser tratados apenas por biópsia em cone, a maioria dos cânceres invasivos é tratada por histerectomia com dissecção de linfonodos, e, para lesões avançadas, irradiação e quimioterapia. O prognóstico e a sobrevida nos carcinomas invasores dependem em grande parte do estádio no qual o câncer é inicialmente descoberto e, em certo grau, do tipo celular, com tumores neuroendócrinos de pequenas células apresentando um prognóstico muito desanimador. Com os tratamentos atuais, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 100% para carcinomas microinvasores, e menos do que 50% para tumores que se estendem além da pelve. A maioria dos pacientes com câncer de colo uterino avançado morre das consequências da invasão tumoral local (p. ex., obstrução uretral, pielonefrite e uremia), e não das complicações da doença metastática.

Rastreamento e Prevenção do Câncer do Colo Uterino

Como é bem conhecido, o rastreamento citológico tem reduzido significativamente a mortalidade por câncer cervical. Em países onde essa triagem não é largamente praticada, o câncer cervical continua a cobrar um preço alto. O motivo pelo qual o rastreamento citológico é tão eficaz na prevenção do câncer cervical é que a maioria dos casos de câncer surge de lesões precursoras por longo período. Essas lesões descamam células anormais que podem ser detectadas no exame histológico. Usando uma espátula ou escova, a zona de transformação do colo uterino é raspada de modo circunferencial, e as células são vistas em lâminas histológicas sob a forma de esfregaços ou após centrifugação. Após a fixação e coloração usando o método de Papanicolaou, os esfregaços são triados microscopicamente por observação ou (de maneira crescente) com sistemas de análise de imagens automatizados. As alterações celulares no teste de Papanicolaou, que ilustram o espectro de LSIL até HSIL, são mostradas na Figura 22-18.

A

B

C

D

FIGURA 22-18 A citologia da neoplasia intraepitelial cervical conforme vista no esfregaço de Papanicolaou. A coloração citoplasmática normal de células superficiais (**A** e **B**), que pode ser vermelha ou azul. **A,** Células escamosas superficiais exfoliadas normais. **B,** Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) — coilócitos. **C,** Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL; NIC II). **D,** HSIL (NIC III). Observe a redução no citoplasma e o aumento na razão citoplasma-núcleo, que ocorre conforme o grau da lesão aumenta. Isso reflete a perda progressiva de diferenciação celular na superfície das lesões a partir de onde essas células são exfoliadas. (Cortesia do Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachussets.)

O teste para verificação da presença de DNA de HPV na raspagem cervical é um método molecular de rastreamento para câncer. O teste de HPV tem uma sensibilidade mais alta, mas especificidade mais baixa, comparativamente ao exame de Papanicolaou. O teste de HPV DNA pode ser adicionado à citologia cervical para rastreamento de câncer em mulheres com 30 anos de idade ou mais. O teste de HPV em mulheres com menos do que 30 anos não é recomendado, devido à alta incidência de infecções, e consequentemente à baixa especificidade dos resultados do teste de HPV nesse grupo etário.

- O rastreamento para câncer cervical e as medidas preventivas são conduzidos em etapas. As recomendações para frequência da triagem de Papanicolaou variam, mas em geral o primeiro esfregaço deve ocorrer aos 21 anos ou 3 anos após o início da atividade sexual, e a partir daí anualmente. Após os 30, as mulheres que tiveram resultados normais de citologia e são negativas para o HPV podem ser rastreadas a cada 5 anos. As mulheres com um resultado citológico normal, mas positivas para o teste de DNA de HPV de alto risco, devem passar por citologia cervical frequentemente, em intervalos de 6 a 12 meses.
- Quando o resultado de um exame de Papanicolaou é anormal, o exame de colposcopia do colo uterino e da vagina é realizado para identificar a lesão. A mucosa é examinada com uma lente de aumento, após aplicação de ácido acético, que destaca o epitélio anormal na forma de manchas brancas (*áreas acetobrancas*). As áreas com aparência anormal são submetidas à biópsia. As mulheres com LSIL confirmada por biópsia podem ser acompanhadas de maneira tradicional. Alguns ginecologistas realizam a ablação local (p. ex., crioterapia) da LSIL, particularmente se há uma preocupação com a confiabilidade do acompanhamento das pacientes. As HSILs são tratadas com conização cervical (excisão superficial).
- **Um novo aspecto na prevenção do câncer cervical é a vacinação contra os HPVs oncogênicos de alto risco, a qual agora é recomendada para todas as meninas e meninos de idades entre 11 e 12 anos, e**

para jovens de ambos os sexos até 26 anos. Duas vacinas contra o HPV agora têm a licença do FDA. Ambas fornecem uma proteção quase completa contra os HPVs de alto risco oncogênico dos tipos 16 e 18 (que juntos representam aproximadamente 70% dos cânceres de colo uterino), e uma delas também fornece proteção contra o HPV tipos 16 e 11, que são responsáveis pelas verrugas genitais. A vacinação agora é recomendada tanto para meninos quanto para meninas devido ao papel que o homem desempenha na disseminação do HPV para mulheres, e ao dano que os cânceres da região anal e da orofaringe, relacionados ao HPV, causam nos homens. As vacinas oferecem proteção por até 10 anos; ainda não há estudos com períodos maiores de acompanhamento. Como a vacina contra o HPV não previne contra todos os tipos de HPVs de alto risco, as diretrizes atuais recomendam que a triagem de câncer do colo uterino seja continuada como no passado.

Conceitos-chave

- As lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau do colo uterino (LSILs) são infecções de HPV produtivas, que geralmente regridem espontaneamente, mas ocasionalmente evoluem para lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSILs).
- As HSILs são caracterizadas pela desregulação progressiva do ciclo celular e pelo aumento de atipias. As HSILs podem evoluir para carcinomas invasores.
- Quase todas as lesões precursoras cervicais e carcinomas cervicais são causados por tipos de HPV de alto risco, mais comumente o HPV-16.

Corpo do útero e endométrio

O útero tem dois componentes principais: o miométrio e o endométrio. O miométrio é composto por feixes entrelaçados de músculo liso que formam a parede do útero. A cavidade interna do útero é revestida pelo endométrio, composto por glândulas em meio a um estroma celular. O útero está sujeito a uma variedade de distúrbios, sendo que os mais comuns resultam de desequilíbrios endócrinos, complicações da gravidez e proliferação neoplásica.

Histologia Endometrial no Ciclo Menstrual

O endométrio passa por mudanças morfológicas e fisiológicas dinâmicas durante o ciclo menstrual em resposta aos hormônios esteroides sexuais produzidos coordenadamente no ovário. O ovário é influenciado pelos hormônios produzidos pela hipófise, em resposta a sinais provenientes do hipotálamo. Em conjunto, os fatores hipotalâmicos, hipofisários e ovarianos, e suas interações, regulam a maturação dos folículos ovarianos, a ovulação e a menstruação.

A “determinação da data” do endométrio por seu aspecto histológico muitas vezes é usada clinicamente para avaliar o estado hormonal, documentar a ovulação e determinar as causas de sangramento endometrial e infertilidade (Fig. 22-19). A progressão através de ciclos menstruais normais tem correlação com as seguintes características histológicas:

FIGURA 22-19 Histologia do ciclo menstrual. **A,** Fase proliferativa com mitoses (*seta*). **B,** Fase secretora inicial com vacúolos subnucleares (*seta*). **C,** Fase secretora tardia com exaustão glandular e alterações pré-deciduais (*seta*). **D,** Endométrio menstrual com fragmentação estromal (*seta*) (veja o texto).

- O ciclo começa com a *menstruação*, durante a qual a porção superficial do endométrio, chamada de camada funcional, é desprendida.
- A *fase de proliferação* é marcada pelo rápido crescimento das glândulas e do estroma oriundo da porção mais profunda do endométrio (camada basal). Durante a fase proliferativa, as glândulas são estruturas retas e tubulares revestidas por células colunares regulares, altas, pseudoestratificadas. As figuras mitóticas são numerosas e não existem evidências de secreção de muco ou vacuolização. O estroma endometrial é composto por células fusiformes com citoplasma escasso, também em processo ativo de proliferação (Fig. 22-19*A*).
- Durante a *ovulação*, cessa a proliferação endometrial, e a diferenciação começa em resposta aos efeitos da progesterona produzida pelo corpo lúteo do ovário.
- A *pós-ovulação* é marcada pela aparição de *vacúolos secretórios* abaixo dos núcleos no epitélio glandular (Fig. 22-19*B*). Essa atividade secretora é mais proeminente durante a 3ª semana do ciclo menstrual, quando os vacúolos basais movem-se progressivamente para a superfície apical. Quando a secreção é máxima, entre 18 e 24 dias, as glândulas estão dilatadas. Na 4ª semana, as glândulas estão tortuosas, produzindo uma aparência serrilhada. Esse aspecto serrilhado ou de "dente de serrote" é acentuado pela exaustão secretora e encolhimento das glândulas.
- As *mudanças estromais no fim da fase secretora*, devidas predominantemente à progesterona, são importantes para estabelecer a data do endométrio. As arteríolas espiraladas proeminentes aparecem nos dias 21 e 22, acompanhadas de um aumento na substância fundamental e no edema entre as células estromais. Nos dias 23° e 24° aparecem a hipertrofia das células estromais, o aumento da eosinofilia citoplasmática (*alteração pré-decidual*) e o ressurgimento de mitoses estromais (Fig. 22-19*C*). As alterações pré-deciduais se espalham pela camada funcional durante os dias 24 a 28 e são acompanhadas por um esparso infiltrado de neutrófilos e

linfócitos, que neste contexto é considerado normal.

- Com a dissolução do corpo lúteo e a subsequente queda nos níveis de progesterona, a camada funcional se degenera, e ocorre sangramento no estroma, seguido do rompimento do estroma e início do próximo ciclo menstrual (Fig. 22-19*D*).

Uma boa parte da ação dos hormônios ovarianos no endométrio ocorre através de seus receptores nucleares correspondentes e, talvez, mesmo por mecanismos independentes de receptores. Durante a fase proliferativa, o estrogênio ativa a proliferação de ambas as glândulas e do estroma, às vezes promovendo uma interação entre esses dois tipos celulares. Por exemplo, grande parte do efeito do estrogênio sobre a proliferação glandular ocorre por meio das células estromais que, em resposta ao estrogênio, produzem fatores de crescimento (p. ex., o fator de crescimento semelhante à insulina 1 e o fator de crescimento epidérmico) que se ligam aos receptores expressos nas células epiteliais. Durante a fase secretória, a progesterona regula negativamente a expressão do receptor de estrogênio em ambas as glândulas e no estroma, e, como resultado disso, a proliferação endometrial é suprimida. A progesterona também promove a diferenciação das glândulas e causa alterações funcionais nas células estromais. As células-tronco endometriais foram identificadas, e há dados recentes que sugerem que elas desempenham um papel central na regeneração do endométrio após a menstruação. Elas também podem contribuir no desenvolvimento de tecido endometrial ectópico e no câncer endometrial.

Distúrbios Endometriais Funcionais (Sangramento Uterino Disfuncional)

Embora o sangramento uterino anormal possa ser causado por condições patológicas bem definidas, como endometrite crônica, pólipos endometriais (Fig. 22-20*C*), leiomiomas submucosos (Fig. 22-20*D*) ou neoplasias endometriais, ele é gerado mais comumente a partir de perturbações hormonais que produzem *sangramentos uterinos disfuncionais* (Tabela 22-3). Esse é o termo clínico para um sangramento uterino sem qualquer anormalidade orgânica (estrutural) subjacente. Conforme discutido anteriormente, a proliferação cíclica normal, a diferenciação e a descamação do endométrio exigem que todos os hormônios hipofisários e ovarianos sejam liberados no tempo próprio e na quantidade certa. Qualquer perturbação desse sistema perfeitamente regulado pode resultar em sangramento uterino disfuncional, do qual são discutidas as causas mais comuns nas seções a seguir.

Tabela 22-3

Causas de Sangramento Uterino Anormal por Grupo Etário

Grupo Etário	Causas
Pré-puberdade	Puberdade precoce (de origem hipotalâmica, hipofisária ou ovariana)
Adolescência	Ciclo anovulatório, distúrbios de coagulação
Idade reprodutiva	Complicações da gravidez (aborto, doença trofoblástica, gestação ectópica) Lesões anatômicas (leiomioma, adenomiose, pólipos, hiperplasia endometrial, carcinoma) Sangramento uterino disfuncional Ciclo anovulatório Sangramento ovulatório disfuncional (p. ex., fase lútea inadequada)
Perimenopausa	Sangramento uterino disfuncional Ciclo anovulatório Lesões anatômicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Pós-menopausa	Atrofia endometrial Lesões anatômicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)

FIGURA 22-20 Causas comuns de sangramento uterino anormal. **A,** A mais comum é o sangramento disfuncional uterino, visto aqui como um endométrio anovulatório com fragmentação estromal. Observe a fragmentação associada às glândulas proliferativas. **B,** Endometrite crônica com numerosos plasmócitos (*seta*). **C,** Pólipo endometrial. **D,** Leiomioma submucoso com adelgaçamento do revestimento endometrial (*seta*).

Ciclo Anovulatório

A causa mais frequente de sangramento disfuncional é a anovulação (falha na ovulação). Os ciclos anovulatórios são resultado de desequilíbrios hormonais sutis, e são mais comuns na menarca e no período perimenopausa. Menos comumente, a anovulação é resultado de:

- *Distúrbios endócrinos*, como a doença da tireoide, a doença da adrenal ou os tumores da hipófise.
- *Lesões ovarianas*, como o tumor funcional dos ovários (tumores das células da granulosa) ou ovários policísticos (veja "Ovários).
- *Distúrbios metabólicos generalizados*, como obesidade, desnutrição, ou outras doenças sistêmicas crônicas.

A falha na ovulação resulta em uma estimulação endometrial excessiva pelos estrogênios, que não é contraposta pela progesterona. Nessas circunstâncias, as glândulas endometriais sofrem discretas alterações arquiteturais, incluindo dilatação cística, que geralmente são resolvidas com o ciclo ovulatório seguinte. No entanto, as repetidas anovulações podem resultar em um sangramento que, em certas condições clínicas, pode levar a uma biópsia endometrial. Nessa situação, as biópsias revelam uma condensação estromal e uma metaplasia epitelial eosinófila parecidas com aquelas vistas no endométrio menstrual. Entretanto, diferentemente do endométrio menstrual, o endométrio da mulher com ciclos anovulatórios carece das características morfológicas dependentes da progesterona (p. ex., alterações secretoras das glândulas e pré-decidualização estromal), já que a fonte da progesterona, o corpo lúteo, não se desenvolve sem a ovulação. Mais comumente, o endométrio é composto de glândulas pseudoestratificadas, e contém figuras mitóticas dispersas (Fig. 22-20*A*). Consequências mais graves de anovulação repetida são discutidas em "Hiperplasia Endometrial".

Fase Lútea Inadequada

Este termo se refere à condição que se manifesta clinicamente como infertilidade associada ou com aumento de sangramento ou com amenorreia. Acredita-se que a causa seja a produção inadequada de progesterona durante o período pós-ovulatório. A biópsia do endométrio realizada em uma data pós-ovulatória estimada mostra o endométrio secretor com características que não correspondem àquelas esperadas para a data estimada.

Distúrbios Inflamatórios

O endométrio e o miométrio são relativamente resistentes a infecções, principalmente porque a endocérvice forma uma barreira para a infecção ascendente. Portanto, embora a inflamação crônica do colo uterino seja um achado esperado e frequentemente insignificante, é motivo de preocupação a inflamação no endométrio, excluindo a fase menstrual.

Endometrite Aguda

Endometrite aguda é rara e limitada a infecções bacterianas originadas após o parto ou aborto. Produtos de concepção retidos constituem o fator predisponente usual; os agentes causadores incluem estreptococos hemolíticos do grupo A, estafilococos e outras bactérias. A resposta inflamatória é limitada principalmente ao estroma e é totalmente inespecífica. A remoção dos fragmentos gestacionais retidos por curetagem, acompanhada por antibioticoterapia, é rapidamente seguida da remissão da infecção.

Endometrite Crônica

A endometrite crônica ocorre em associação com os seguintes distúrbios:

- Doença inflamatória pélvica (DIP).
- Tecido gestacional retido, pós-parto ou pós-aborto.
- Dispositivos contraceptivos intrauterinos.
- Tuberculose, seja através de disseminação miliar ou, mais frequentemente, a partir da drenagem da salpingite tuberculosa. Ambas são raras nos países ocidentais.

O diagnóstico da endometrite crônica se baseia na identificação de plasmócitos no estroma, que não são vistos no endométrio normal (Fig. 22-20*B*). Em cerca de 15% dos casos, não há qualquer causa aparente. Algumas mulheres com essa, assim chamada, endometrite crônica inespecífica apresentam queixas ginecológicas como sangramento anormal, dor, secreção e infertilidade. A clamídia pode estar envolvida, e é comumente associada a infiltrado celular inflamatório tanto agudo (p. ex., neutrófilos) quanto crônico (p. ex., linfócitos, plasmócitos). Os organismos responsáveis podem ou não ser detectados através de cultura. Se houver suspeita de infecção por razões clínicas, a antibioticoterapia é indicada mesmo diante de culturas negativas, já que pode prevenir outras sequelas (p. ex., a salpingite).

Endometriose e Adenomiose

A endometriose é definida pela presença de tecido endometrial "ectópico" em um local fora do útero. O tecido anormal inclui mais comumente tanto as glândulas endometriais quanto o estroma, mas pode consistir apenas em estroma em alguns casos. Ocorre nos seguintes locais, em ordem descendente de frequência: (1) ovários; (2) ligamentos uterinos; (3) septo retovaginal; (4) fundo de saco; (5) peritônio pélvico; (6) intestinos grosso e delgado, e apêndice; (7) mucosa do colo uterino, vagina e tubas uterinas; e (8) cicatrizes de laparotomia.

A endometriose cobra um preço caro a quem é atingido; frequentemente causa *infertilidade*, *dismenorreia* (menstruação dolorosa), *dor pélvica* e outros problemas. O distúrbio é principalmente uma doença de mulheres na vida reprodutiva ativa, mais frequentemente na 3ª e 4ª décadas, afetando aproximadamente de 6% a 10% das mulheres. Menos frequentemente, a endometriose pode "invadir" e se "espalhar", comportamentos que frequentemente contribuem para significativas complicações. Por exemplo, a invasão da parede muscular do intestino pela endometriose pode resultar em sintomas intestinais (Fig. 22-21).

FIGURA 22-21 Endometriose. **A,** Endometriose envolvendo a mucosa do cólon. **B,** O maior aumento revela o estroma e as glândulas endometriais adjacentes à mucosa colônica normal.

Patogenia

A patogenia da endometriose permanece difícil de ser compreendida. As origens propostas das lesões endometrióticas são classificadas em duas categorias principais: (1) aquelas que propõem uma origem a partir do endométrio uterino e (2) aquelas que propõem uma origem a partir de células fora do útero, que têm a capacidade de fazer surgir tecido endometrial. As teorias mais aceitas são as seguintes:

- *A teoria regurgitante* propõe que o tecido endometrial se implanta em locais ectópicos, via fluxo retrógrado do endométrio menstrual. A menstruação retrógrada pelas tubas uterinas ocorre regularmente mesmo em mulheres normais e poderia explicar a distribuição da endometriose dentro da cavidade peritoneal.
- *A teoria das metástases benignas* sustenta que o tecido endometrial do útero pode se "espalhar" para locais distantes (p. ex., ossos, pulmão e cérebro) através dos vasos sanguíneos e dos canais linfáticos.
- *A teoria metaplásica* sugere que o endométrio surge diretamente do epitélio celômico (mesotélio da pelve ou abdome), a partir do qual são originados os ductos de Müller e por fim o próprio endométrio durante o desenvolvimento embrionário. Além disso, os remanescentes mesonéfricos podem sofrer diferenciação endometrial e gerar tecido endometrial ectópico.
- *A teoria das células-tronco/progenitoras extrauterinas* é uma ideia recente que propõe que as células-tronco/progenitoras da medula óssea se diferenciam em tecido endometrial.

A teoria da regurgitação fornece uma explicação plausível para a localização anatômica do tecido endometrial ectópico na grande maioria dos casos. Entretanto, não consegue explicar todos os casos, como a endometriose em mulheres com amenorreia devido a uma variedade de etiologias subjacentes (p. ex., disgenesia gonadal); a endometriose no trato urogenital de homens tratados com altas doses de estrogênio para o câncer de próstata; e a endometriose em locais distantes como o cérebro, o pulmão e os ossos. Além disso, a incidência relativamente baixa de endometriose, apesar da ocorrência comum de menstruação retrógrada (até 90% das mulheres), sugere que fatores adicionais devem estar envolvidos na patogenia do distúrbio.

As análises moleculares têm fornecido meios claros de compreensão da patogenia da endometriose. Os implantes endometrióticos mostram certas diferenças quando comparados aos endométrios de mulheres sem endometriose (Fig. 22-22). Elas incluem as seguintes:

FIGURA 22-22 Patogenia da endometriose. Os fatores expressados nos implantes endometrióticos, no endométrio eutópico e nos macrófagos ativados que desempenham um papel no estabelecimento e manutenção dos implantes endometrióticos.

- *Liberação de fatores pró-inflamatórios*, e outros, incluindo PGE2, IL-1β, TNFα, IL-6 e -8, NGF, VEGF, MCP-1, MMPs e TIMPs.
- *Aumento na produção de estrogênio pelas células estromais endometrióticas*, devido em grande parte aos altos níveis da enzima-chave esteroidogênica, a aromatase, ausente no estroma endometrial normal. O estrogênio aumenta a sobrevida e a persistência do tecido endometriótico, e os inibidores da aromatase são benéficos no tratamento de endometriose. Uma ligação entre a inflamação e a produção de estrogênio é sugerida pela capacidade de estimulação da síntese local de estrogênios pela prostaglandina E_2.

A expressão desses fatores contribui para a sobrevivência do tecido endometrial ectópico ao promover a invasão e o estabelecimento de redes neurovasculares, e ao diminuir a remoção imune. Além disso, têm sido descritas alterações epigenéticas que levam ao aumento de resposta ao estrogênio e à diminuição de resposta à progesterona, alterações que promovem a proliferação e a sobrevivência endometrial. Essas anormalidades estão presentes não somente no tecido endometriótico ectópico, mas também, embora em menor grau, no endométrio uterino de pacientes com endometriose, sugerindo que haja um defeito fundamental no endométrio.

- Foi notada uma associação entre a endometriose e o câncer dos ovários dos tipos de células endometrioides e claras (ver adiante) em um grande número de estudos epidemiológicos, com um aumento de aproximadamente três vezes em mulheres com endometriose. Estudos moleculares mais recentes têm demonstrado mutações compartilhadas por genes específicos (*PTEN* e *ARID1A*) nos cistos endometrióticos, endometrioses atípicas (ver adiante) e carcinomas associados. Esses estudos sugerem uma origem comum para o tecido endometriótico anormal e para os cânceres ovarianos em alguns casos, conforme descrito a seguir.

Morfologia

As **lesões endometrióticas sangram** periodicamente em resposta tanto à estimulação hormonal extrínseca (dos ovários) quanto à intrínseca. Esse sangramento produz nódulos com aspecto vermelho-azulado a amarelo-acastanhado sobre ou logo abaixo da superfície da mucosa e/ou serosa nos locais de envolvimento. Quando a doença é extensa, a organização da hemorragia causa aderências fibrosas extensas entre as tubas, ovários e outras estruturas, e oblitera o saco de Douglas. Os ovários podem ser acentuadamente distorcidos por grandes massas císticas (3 a 5 cm de diâmetro) preenchidas com um líquido marrom resultante de hemorragia prévia; estes são citados frequentemente na clínica como cistos de chocolate ou endometriomas. As formas agressivas de endometriose podem infiltrar os tecidos e causar fibrose e aderências subsequentes.

O diagnóstico histológico da endometriose geralmente é simples, mas pode ser difícil em casos de longa duração, em que o tecido endometrial é obscurecido pela fibrose secundária. Um diagnóstico histológico de endometriose é realizado facilmente se tanto as glândulas endometriais quanto o estroma estiverem presentes (Fig. 22-21*B*), com ou sem a presença de hemossiderina. Em raros casos, somente o estroma é identificado. Se apenas as glândulas estiverem presentes, outros diagnósticos com ramificações clínicas, como a endossalpingiose, devem ser considerados.

A **endometriose atípica**, o precursor provável do carcinoma dos ovários relacionado à endometriose, tem duas aparências morfológicas. Uma delas consiste na atipia citológica do revestimento do epitélio que recobre o cisto endometriótico sem grandes alterações de arquitetura. A segunda é marcada pela aglomeração das glândulas devido à proliferação epitelial excessiva, frequentemente associada com a atipia citológica, a qual produz uma aparência que lembra a hiperplasia endometrial atípica complexa (discutida adiante).

Aspectos Clínicos

Os sinais e sintomas clínicos geralmente incluem dismenorreia grave, dispareunia (dor na relação sexual) e dor pélvica decorrente do sangramento intrapélvico e das aderências periuterinas. A dor durante a defecação indica envolvimento da parede retal e a disúria resulta do envolvimento da serosa da bexiga. Irregularidades menstruais são comuns, e infertilidade é uma queixa de apresentação em 30% a 40% de mulheres. Além disso, embora raros, tumores malignos podem se desenvolver nesse contexto, sugerindo que a endometriose contém um epitélio “de risco”.

Um distúrbio muito próximo, a *adenomiose*, é definido como a presença de tecido endometrial no interior da parede uterina (miométrio). A adenomiose permanece em continuidade com o endométrio, supostamente significando crescimento para baixo do tecido endometrial na direção, e entre, dos fascículos de músculo liso do miométrio. A adenomiose ocorre em até 20% dos úteros. Ao exame microscópico, ninhos irregulares de estroma endometrial, com ou sem glândulas, estão organizados dentro do miométrio, separados da basal por pelo menos 2 a 3 mm. Como na endometriose, os sintomas clínicos da adenomiose incluem menometrorragia (menstruações irregulares e intensas), dismenorreia em cólica, dispareunia e dor pélvica, particularmente durante o período pré-menstrual. Ela pode estar presente juntamente com a endometriose.

Conceitos-chave

Endometriose

- A endometriose é definida como as glândulas endometriais e o estroma fora do útero. O tecido endometrial “ectópico” pode passar por ciclos de sangramento.
- Os locais mais comuns de endometriose estão dentro da cavidade abdominal, mas ela é ocasionalmente encontrada em locais distantes.
- Várias teorias (regurgitação, metaplasia, metástase e origem das células-tronco) são propostas para explicar a distribuição da endometriose.
- Ela comumente resulta em dismenorreia, dor pélvica e infertilidade.
- A endometriose pode ser precursora de carcinoma (carcinoma endometrioide e de células claras).

Pólipos Endometriais

Os pólipos endometriais são massas exofíticas de tamanho variável que se projetam para a cavidade endometrial. Podem ser únicos ou múltiplos, e geralmente são sésseis, medindo de 0,5 a 3 cm de diâmetro, mas ocasionalmente são grandes e pediculados. Os pólipos podem ser assintomáticos ou podem causar sangramento anormal (intramenstrual, menometrorragia, ou na pós-menopausa) se sofrerem ulceração ou necrose.

Os estudos citogenéticos indicam que as células estromais nos pólipos endometriais contêm certas reorganizações cromossômicas similares àquelas encontradas em outros tumores mesenquimais benignos. Essas descobertas sugerem que o estroma do pólipo é neoplásico, e que as glândulas associadas são reativas, e são simplesmente como acompanhantes. As glândulas nos pólipos podem ser hiperplásicas ou atróficas, e podem ocasionalmente demonstrar alterações secretoras (pólipos funcionais). Os pólipos podem tornar-se hiperplásicos em associação com a hiperplasia endometrial generalizada, e respondem ao estrogênio, mas mostram pouca ou nenhuma resposta à progesterona (Fig. 22-20*C*). Têm sido observados pólipos endometriais em associação com a administração de tamoxifeno, que é usado geralmente na terapia de câncer de mama, devido à sua atividade antiestrogênica nas mamas. No entanto, o tamoxifeno tem fracos efeitos pró-estrogênicos no endométrio. Os pólipos atróficos, que em grande parte ocorrem em mulheres na pós-menopausa, provavelmente representam o que sobrou de pólipos anteriormente hiperplásicos. Raramente, adenocarcinomas surgem no interior de pólipos endometriais.

Hiperplasia Endometrial

A hiperplasia endometrial é uma causa importante de sangramento anormal, e uma precursora frequente dos tipos mais comuns de carcinoma endometrial. É definida como um aumento da proliferação das glândulas endometriais relativas ao estroma, resultando em maior proporção de glândulas para estroma em comparação ao endométrio proliferativo normal. Estudos clinicopatológicos e epidemiológicos têm sustentado o potencial maligno da hiperplasia endometrial e o conceito de uma sequência contínua de lesões glandulares proliferativas, culminando, em alguns casos, em carcinoma. Estudos moleculares confirmaram essa relação, já que a hiperplasia e o carcinoma endometrial compartilham alterações genéticas adquiridas específicas em genes ligados à oncogênese (ver adiante).

A hiperplasia endometrial está associada à *estimulação estrogênica prolongada do endométrio*, que pode ser decorrente de anovulação, aumento da produção de estrogênio a partir de fontes endógenas, ou devido a estrogênio exógeno. As condições associadas incluem:

- Obesidade (conversão periférica de androgênios em estrogênios).
- Menopausa.
- Síndrome do ovário policístico.
- Tumores de células granulosas funcionais do ovário.
- Função cortical ovariana excessiva (hiperplasia estromal cortical).
- Administração prolongada de substâncias estrogênicas (terapia de substituição de estrogênio).

Essas são as mesmas influências postuladas como sendo patogeneticamente significativas em alguns carcinomas do endométrio, discutidos mais adiante.

A inativação do gene supressor de tumores *PTEN* é uma alteração genética comum tanto nas hiperplasias endometriais quanto nos carcinomas endometriais. Conforme discutido no Capítulo 7, o *PTEN* codifica uma fosfatase lipídica, que é um importante regulador negativo da via reguladora de crescimento fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K)/AKT. Quando a função do PTEN é perdida, a via PI3K/AKT se torna excessivamente ativa. São encontradas mutações do *PTEN* em mais de 20% das hiperplasias, tanto com quanto sem atipia, e em 30% a 80% dos carcinomas endometriais, sugerindo que as alterações no *PTEN* ocorrem no estágio inicial da tumorigênese (embora não sirvam como previsão da progressão de hiperplasia para carcinoma). Importante notar que os pacientes com a síndrome de Cowden, que é causada por mutações na linhagem germinativa do *PTEN*, têm uma incidência alta de carcinoma endometrial e de certos outros tumores, particularmente câncer de mama. Da mesma forma que muitos outros supressores de tumores, não está inteiramente certo por que a perda do *PTEN* (que é expressa em muitos tecidos) é tão fortemente associada com tumores em particular. É interessante notar, no entanto, que a sinalização PI3K/AKT melhora a capacidade do receptor de estrogênio de ativar a expressão de seus genes-alvo. Assim, a perda da função do PTEN pode

estimular a expressão de genes dependentes de estrogênio, levando ao crescimento excessivo de tipos celulares que dependem do estrogênio para receber sinais tróficos, como as células epiteliais endometriais e mamárias.

A classificação da hiperplasia endometrial tem passado por um grande número de mudanças ao longo dos anos, para acompanhar os novos entendimentos relativos ao distúrbio. Em um passado recente, o sistema mais amplamente usado dividia a hiperplasia endometrial em quatro categorias: hiperplasia simples sem atipia; hiperplasia complexa sem atipia; hiperplasia atípica simples e hiperplasia atípica complexa. Entretanto, a classificação mais atual da Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda agrupar as quatro categorias em duas categorias principais: hiperplasia não atípica e hiperplasia atípica (também chamada de *neoplasia intraepitelial endometrial*), que diferem na aparência e na propensão de evoluírem para um carcinoma.

Morfologia

A **hiperplasia típica** tem uma grande variedade de aparências, mas a característica primordial é o aumento relação glândula-estroma. As glândulas mostram variação em tamanho e forma, e podem estar dilatadas (Fig. 22-23*A*). Embora focalmente possa haver glândulas justapostas (*back-to-back*), uma certa quantidade de estroma persiste (Fig. 22-23*B*). Essas lesões refletem uma resposta do endométrio à estimulação persistente do estrogênio, e raramente evoluem para adenocarcinoma (aproximadamente de 1% a 3%). A hiperplasia típica pode evoluir para atrofia cística quando o estrogênio é retirado.

FIGURA 22-23 Hiperplasia endometrial. **A,** Hiperplasia sem atipias. Perceba as anormalidades arquiteturais, incluindo a leve aglomeração glandular e a dilatação cística das glândulas. **B,** Hiperplasia sem atipias demonstrando um aumento na aglomeração glandular com áreas de glândulas justapostas sem estroma interveniente, e características citológicas semelhantes ao endométrio proliferativo. **C,** Hiperplasia atípica com aumento adicional na aglomeração das glândulas, e características citológicas anormais. **D,** Maior aumento da hiperplasia atípica exibindo núcleos vesiculosos, arredondados, com nucléolos proeminentes (*seta*).

A hiperplasia atípica (neoplasia intraepitelial endometrial) é composta por padrões complexos de proliferação glandular exibindo atipia nuclear. As glândulas estão comumente justapostas e frequentemente têm contornos complexos devido às estruturas ramificantes. As células se tornam arredondadas e perdem a sua normal orientação perpendicular em relação à membrana basal. Além disso, os núcleos possuem cromatina aberta (vesicular) e nucléolos evidentes. As características da hiperplasia atípica sobrepõem-se àquelas do adenocarcinoma endometrioide bem diferenciado (discutido mais adiante), e a distinção precisa com o câncer pode não ser possível sem uma histerectomia (Fig. 22-23*C* e *D*). De fato, aproximadamente de 23% a 48% das mulheres com diagnóstico de hiperplasia atípica mostram-se como portadoras de carcinoma após ser realizada uma histerectomia.

Uma proporção de hiperplasias endometriais é classificada com menor facilidade, incluindo lesões complexas sem atipia celular (incomuns) e aquelas com diferenciação celular alterada, como metaplasia escamosa, de células ciliadas, eosinófila e mucinosa. O epitélio metaplásico é benigno, e o diagnóstico de hiperplasia é baseado na aparência das áreas não metaplásicas.

Atualmente a hiperplasia atípica é tratada com histerectomia ou, em mulheres jovens que desejam engravidar, realiza-se um teste terapêutico com progestina, seguido de acompanhamento cuidadoso. Mais frequentemente, com sorte após uma gravidez bem-sucedida, a ausência de regressão exige a remoção do útero.

Conceitos-chave

Hiperplasia Endometrial

- A hiperplasia endometrial é definida como um aumento no número de glândulas em relação ao estroma, sendo observadas glândulas aglomeradas, geralmente com formatos anormais.
- É mais comumente causada pela estimulação estrogênica sem antagonismos, e é uma causa importante de sangramento vaginal anormal.
- É dividida em hiperplasia não atípica e hiperplasia atípica, com base na atipia nuclear. A hiperplasia atípica é associada com um aumento no risco de carcinoma endometrial.
- O gene supressor de tumores *PTEN* encontra-se mutado em aproximadamente 20% das hiperplasias endometriais.

Tumores Malignos do Endométrio

Carcinoma do Endométrio

O carcinoma endometrial é o câncer invasor do trato genital feminino mais comum. Representa 7% de todos os cânceres invasores em mulheres, excluindo-se o câncer de pele. Houve época em que o câncer do endométrio era bem menos comum que o câncer do colo uterino, porém a detecção precoce e a erradicação de lesões precursoras de carcinoma de colo uterino, combinadas com um aumento dos carcinomas endometriais nas mulheres mais jovens, inverteram esta proporção. Em 2012, nos Estados Unidos, foram previstos 47.130 novos cânceres endometriais e 8.010 mortes. No mundo todo, há aproximadamente 280 mil novos casos de câncer endometrial a cada ano.

Patogenia

Estudos clinicopatológicos e análises moleculares sustentam a classificação do carcinoma endometrial em duas grandes categorias, citadas como tipo I e tipo II (conforme resumido na Tabela 22-4). Devido às suas patogenias distintas, elas serão discutidas separadamente.

Tabela 22-4

Características do Carcinoma Endometrial Tipos I e II

Características	Tipo I	Tipo II
Idade	55-65 anos	65-75 anos
Situação clínica	Estrogênio sem oposição Obesidade Hipertensão Diabetes	Atrofia Biotipo magro
Morfologia	Endometrioide	Seroso Célula clara Tumores müllerianos mistos
Precursor	Hiperplasia	Carcinoma intraepitelial endometrial seroso
Mutações genéticas/anormalidades genéticas	*PTEN* *ARID1A* (regulador da cromatina) *PIK3CA* (PI3K) *KRAS* *FGF2* (fator de crescimento) IM* *CTNNB1* (sinalização de Wnt) *TP53*	*TP53* Aneuploidia *PIK3CA* (PI3K) *FBXW7* (regulador da ciclina E, MYC) *CHD4* (regulador da cromatina) *PPP2R1A* (PP2A)
Comportamento	Indolente Disseminação através dos vasos linfáticos	Agressivo Disseminação intraperitoneal e linfática

*IM, Instabilidade de microssatélites; CTNNB1, gene β-catenina

Carcinoma Tipo I (Endometrioide)

Representa o tipo mais comum, respondendo por mais de 80% de todos os casos. A maioria é bem diferenciada e

imita as glândulas endometriais proliferativas, e como tais, são chamados de *carcinomas endometrioides*. Conforme discutido, eles surgem tipicamente nas condições de hiperplasia endometrial, e como a hiperplasia endometrial, são associados com (1) obesidade, (2) diabetes (a tolerância anormal à glicose é encontrada em mais de 60%), (3) hipertensão, (4) infertilidade e (5) estimulação estrogênica sem antagonismo.

Da mesma forma que com outros cânceres, o desenvolvimento de um carcinoma endometrial envolve a aquisição em etapas de várias alterações genéticas nos genes supressores de tumores e oncogenes. Em espécimes de histerectomia contendo tanto hiperplasia atípica quanto carcinoma, as mutações idênticas do *PTEN* foram identificadas em cada componente, apoiando a ideia de que a hiperplasia atípica é precursora do carcinoma, e que as mutações no *PTEN* ocorrem antes do desenvolvimento evidente do carcinoma (Fig. 22-24*A*).

FIGURA 22-24 **A,** Esquema do desenvolvimento do carcinoma endometrial tipo I aparecendo em um contexto de hiperplasia. **B,** Diagrama do desenvolvimento do carcinoma endometrial tipo II. As alterações genéticas moleculares mais comuns são mostradas no momento em que têm mais probabilidade de ocorrer durante a evolução da doença. *IM, Instabilidade de microssatélites. *CTNNB1*, gene de β-catenina; genes *PPP2R1A*, *PP2A*; *CCNE1*, gene da ciclina E.

O sequenciamento dos genomas dos carcinomas endometrioides tipo I tem mostrado que as mutações mais comuns agem de maneira a aumentar a sinalização através da via PI3K/AKT, que é a marca desse tipo específico de tumor. Conforme mencionado, a sinalização PI3K/AKT aumenta de alguma forma a expressão dos genes-alvo dependentes de receptores de estrogênio em células endometriais. Os carcinomas endometriais tipo I são um tanto únicos no sentido de que os tumores individuais podem abrigar múltiplas mutações que aumentam a sinalização PI3K/AKT, sugerindo que o desenvolvimento e a progressão do tumor são incentivados por aumentos sucessivos na força do sinal. Entre as mutações que exercem impacto na via PI3K/AKT nos carcinomas endometriais estão as seguintes:

- Mutações no gene supressor de tumores *PTEN* foram identificadas em 30% a 80% dos carcinomas endometriais.
- O *PIK3CA*, um oncogene que codifica a subunidade catalítica da PI3K, abriga mutações ativadoras em aproximadamente 40% dos carcinomas endometrioides. As mutações do *PIK3CA* raramente ocorrem em hiperplasias atípicas, sugerindo que as mutações no *PIK3CA* desempenham um papel na invasão.

- As mutações que ativam o *KRAS*, que também estimulam a sinalização PI3K/AKT, são encontradas em aproximadamente 25% dos casos.
- As mutações com perda de função no *ARID1A*, um regulador da estrutura da cromatina, ocorrem em aproximadamente um terço dos tumores. Interessante salientar que o *ARID1A* também sofre mutações frequentemente nos carcinomas endometrioides e nos carcinomas de células claras do ovário, tumores que surgem em meio à endometriose. Embora os mecanismos ainda não estejam claros, a perda da função do ARID1A também melhora a sinalização PI3K/AKT.

Os defeitos envolvendo *genes de reparo de erros do DNA* são encontrados em cerca de 20% dos tumores isolados, e são particularmente predominantes em carcinomas endometriais que surgem em mulheres de famílias com carcinoma colorretal não polipoide hereditário (HNPCC, discutido no Cap. 17). Esse defeito cria um fenótipo mutador, levando ao acúmulo mais rápido de mutações que, por puro acaso, alteram a função dos genes do câncer e, portanto, ativam o desenvolvimento de tumores. Em carcinomas endometrioides esporádicos, a perda da expressão dos genes reparadores de erros do DNA é comumente causada pelo silenciamento epigenético (via hipermetilação da região promotora). Por fim, as mutações de perda de função no *TP53* estão presentes em aproximadamente 50% dos carcinomas mal diferenciados. Como as mutações do *TP53* não se apresentam em carcinomas endometrioides bem diferenciados, acredita-se que essas mutações sejam eventos tardios envolvidos na progressão tumoral.

Morfologia

O **carcinoma endometrioide** pode tomar a forma de um tumor polipoide localizado, ou de um tumor que infiltra difusamente o revestimento endometrial (Fig. 22-25*A*). A disseminação geralmente ocorre através de invasão do miométrio, seguida pela extensão direta a órgãos/estruturas adjacentes. A invasão para os ligamentos largos pode criar uma massa palpável. A disseminação para os linfonodos regionais eventualmente ocorre e, nos últimos estádios, o tumor pode se disseminar para os pulmões, fígado, ossos e outros órgãos.

FIGURA 22-25 Carcinoma endometrial tipo I. **A,** Adenocarcinoma endometrial apresentando-se como uma massa de crescimento rápido no fundo do útero. **B,** Adenocarcinoma endometrioide bem diferenciado (grau 1) com arquitetura glandular preservada, porém sem estroma interveniente. **C,** Adenocarcinoma endometrioide moderadamente diferenciado (grau 2) com arquitetura glandular intercalada com áreas sólidas. **D,** Adenocarcinoma endometrioide mal diferenciado (grau 3) com um padrão de crescimento predominantemente sólido.

Os adenocarcinomas endometrioides demonstram padrões de crescimento das glândulas que lembram o epitélio endometrial normal. Há três graus histológicos: **bem diferenciado** (grau 1) (Fig. 22-25*B*), composto quase que inteiramente de glândulas bem formadas; **moderadamente diferenciado** (grau 2) (Fig. 22-25*C*), que mostra glândulas bem formadas, misturadas com áreas compostas por lençóis celulares sólidos que, por definição, constituem 50% ou menos do tumor; e **pouco diferenciado** (grau 3) (Fig. 22-25*D*), caracterizado por mais do que 50% de padrão de crescimento sólido. Pode-se distinguir os tumores bem diferenciados das hiperplasias pela falta de estroma entre as glândulas.

Até 20% dos carcinomas endometrioides contêm focos de diferenciação escamosa. Os elementos escamosos podem ter aspecto histológico benigno quando estão associados a adenocarcinomas bem diferenciados. Menos comumente, carcinomas endometrioides moderadamente ou pouco diferenciados contêm elementos escamosos que parecem francamente malignos. Os sistemas de classificação atuais graduam os carcinomas com base apenas na diferenciação glandular e não incluem áreas de diferenciação escamosa sólida ao considerar a graduação.

Os estádios patológicos tanto do adenocarcinoma endometrial dos tipos I e II, quanto dos tumores müllerianos mistos malignos (ver adiante) são os seguintes:

Estádio I — O carcinoma está confinado apenas ao corpo uterino.
Estádio II — O carcinoma envolve o corpo e o colo uterino.
Estádio III — O carcinoma se estende para fora do útero, mas não para fora da pelve verdadeira.
Estádio IV — O carcinoma se estende para fora da pelve verdadeira ou envolve a mucosa da bexiga ou o reto.

Carcinoma Tipo II (Seroso)

Geralmente ocorre em mulheres que são em torno de 10 anos mais velhas do que aquelas com os carcinomas tipo I; em contraste com o carcinoma tipo I, geralmente surge no contexto de *atrofia endometrial* (Fig. 22-24*B*). Os tumores tipo II por definição são pouco diferenciados (grau 3) e representam aproximadamente 15% dos casos de carcinoma endometrial. O subtipo mais comum é o *carcinoma seroso*, citado deste modo devido à sua sobreposição morfológica e biológica com os carcinomas serosos do ovário. Vários subtipos histológicos menos comuns (carcinoma das células claras e tumor mülleriano misto maligno) também se incluem nessa categoria.

As mutações no supressor de tumores *TP53* estão presentes em pelo menos 90% dos carcinomas endometriais serosos. A maioria são mutações com troca de sentido (*missense*), que resultam em um acúmulo da proteína alterada (Fig. 22-26*B* e *D*). O precursor do carcinoma seroso, o carcinoma intraepitelial endometrial seroso, consiste em células idênticas às do carcinoma seroso, porém não possui invasão estromal identificável. As mutações no *TP53* também são encontradas em aproximadamente 75% dos carcinomas intraepiteliais endometriais, sugerindo que a mutação do *TP53* é um evento inicial na evolução do carcinoma endometrial seroso. Portanto, o carcinoma seroso supostamente começa como uma neoplasia epitelial de superfície, que se estende para estruturas glandulares adjacentes, e mais tarde invade o estroma endometrial. Acredita-se que seu pior prognóstico seja consequência de uma propensão a esfoliação, deslocamento através das tubas uterinas, e implantação nas superfícies peritoneais, como seus equivalentes ovarianos. Frequentemente já apresentam disseminação para fora do útero no momento do diagnóstico. Estudos recentes de sequenciamento completo do exoma detectaram mutações em um certo número de genes adicionais, incluindo os que codificam a PI3K e a PP2A (uma fosfatase supressora de tumores que é o alvo de certas oncoproteínas virais), em um número significativo de carcinomas serosos. As mutações nos genes que codificam essas duas proteínas também são encontradas no carcinoma intraepitelial endometrial seroso, sugerindo que (como as mutações do *TP53*) elas ocorram precocemente no desenvolvimento desse tipo agressivo de carcinoma endometrial.

FIGURA 22-26 Carcinoma endometrial tipo II. **A**, Carcinoma intraepitelial endometrial, o precursor do carcinoma seroso, exibindo células malignas (*seta*) com características morfológicas idênticas às células do carcinoma seroso revestindo as superfícies das glândulas endometriais sem invasão estromal óbvia. **B,** Forte expressão difusa da p53, conforme detectada pela imuno-histoquímica no carcinoma intraepitelial endometrial. **C,** Carcinoma seroso do endométrio com padrão de crescimento papilar que consiste em células malignas com atipia citológica acentuada, incluindo alta relação núcleo-citoplasma, figuras mitóticas atípicas e hipercromasia. **D,** Da mesma forma que com a lesão anterior, há um acúmulo da proteína p53 no núcleo.

Morfologia

Geralmente, os carcinomas serosos surgem em úteros pequenos e atróficos e frequentemente constituem tumores grandes e volumosos, ou profundamente invasivos para o miométrio. A lesão precursora, o **carcinoma intraepitelial endometrial seroso**, consiste em células malignas idênticas às do carcinoma seroso, que permanecem confinadas às superfícies epiteliais (Fig. 22-26*A* e *B*). As lesões invasivas podem apresentar um padrão de crescimento papilar composto por células com atipia citológica acentuada, incluindo uma elevada proporção núcleo-citoplasma, figuras mitóticas atípicas, hipercromasia e nucléolos proeminentes (Fig. 22-30*C* e *D*). Contudo, também podem apresentar um padrão de crescimento predominantemente glandular; nesses casos, podem ser distinguidos do carcinoma endometrioide pela acentuada atipia citológica. Todos os tumores nessa categoria são classificados como grau 3, independentemente do padrão histológico. O carcinoma seroso, apesar do envolvimento endometrial relativamente superficial, pode estar associado a doença peritoneal extensa, sugerindo a disseminação por outras vias além da invasão direta (i.e., transmissão tubária ou linfática).

Aspectos Clínicos

O carcinoma do endométrio é incomum em mulheres com menos de 40 anos de idade; o pico de incidência se dá em mulheres de 55 a 65 anos de idade, após a menopausa. Atualmente, não há um teste de rastreamento disponível para o carcinoma do endométrio. Embora possa permanecer assintomático por um período de tempo, geralmente produz sangramento vaginal irregular ou no período da pós-menopausa, com leucorreia excessiva. Felizmente, o sangramento pós-menopausa frequentemente resulta na rápida detecção, e a cura é possível para a maioria das pacientes. O aumento do útero pode estar ausente nos estádios iniciais. O diagnóstico do câncer endometrial deve ser estabelecido através de exame histológico do tecido obtido por biópsia ou curetagem.

Como seria de se esperar, o prognóstico depende fortemente do estádio clínico no momento do diagnóstico, assim como do grau e do subtipo histológico. Nos Estados Unidos, a maioria dos tumores (aproximadamente 80%) é de carcinomas endometrioides bem diferenciados ou moderadamente diferenciados do estágio I. A cirurgia, isolada ou em combinação com radioterapia, determina 90% de sobrevida em 5 anos se a doença estiver em estádio I (grau 1 ou 2). Essa taxa cai para aproximadamente 75% em tumores de grau 3/estádio I, e para 50% ou menos nos carcinomas endometriais estádios II e III.

Como mencionado, o carcinoma seroso tem uma propensão para disseminação extrauterina (linfática ou transtubária), mesmo quando aparentemente confinado ao endométrio ou a seu epitélio superficial. Por razões desconhecidas, o carcinoma seroso ocorre mais frequentemente em mulheres afrodescendentes, uma diferença que representa uma taxa de mortalidade duas vezes mais alta em comparação com as mulheres brancas. Em geral, a sobrevida em 5 anos para as mulheres com carcinoma seroso é de 18% a 27%, e mesmo quando ele fica confinado no útero, a taxa de recorrência é de até 80%. A radiação adjuvante é geralmente usada para reduzir a recorrência local, e quimioterapia é administrada em mulheres com carcinoma endometrioide, quando este se espalha para além do útero. No entanto, devido à natureza agressiva do carcinoma seroso, as mulheres podem ser tratadas com quimioterapia mesmo na ausência de disseminação extrauterina detectável. Os inibidores da via PI3K/AKT estão sendo testados em estudos clínicos, e a identificação continuada dos alvos biológicos provavelmente expandirá a lista de terapias racionais no futuro.

Tumores Müllerianos Mistos Malignos

Os tumores müllerianos mistos malignos (TMMMs), também denominados *carcinossarcomas*, são adenocarcinomas endometriais com um componente mesenquimal maligno. O componente mesenquimal pode assumir várias formas. Alguns contêm células tumorais que lembram elementos mesenquimais uterinos (sarcoma estromal, leiomiossarcoma), enquanto outros contêm tipos celulares malignos heterólogos (rabdomiossarcoma, condrossarcoma). Aparentemente, os componentes epiteliais e estromais derivam da mesma célula iniciadora, um conceito com base em estudos moleculares que mostram a presença de mutações compartilhadas. Tanto os estudos clinicopatológicos quanto os moleculares sugerem que a grande maioria desses tumores é de carcinomas com diferenciação sarcomatosa. As mutações encontradas nos TMMMs têm a tendência de envolver os mesmos genes que sofrem mutação no carcinoma endometrial, como o *PTEN*, o *TP53*, e o *PIK3CA*, enquanto estão ausentes as alterações típicas encontradas em sarcomas. Atualmente, os mecanismos subjacentes na transformação sarcomatosa são desconhecidos, mas parece haver um certo grau de anormalidade na regulação epigenética.

Morfologia

Os TMMMs são geralmente volumosos e polipoides, e podem apresentar-se salientes no óstio cervical. Ao exame histológico, os tumores geralmente consistem em adenocarcinomas (endometrioides, serosos ou de células claras) misturados com elementos mesenquimais malignos (sarcomatosos) (Fig. 22-27*A*). De maneira alternativa, o tumor pode conter dois componentes epiteliais e mesenquimatosos distintos e separados. Os componentes sarcomatosos também podem mimetizar tecidos extrauterinos (p. ex., músculo estriado, cartilagem, tecido adiposo e osso). As metástases geralmente contêm apenas componentes epiteliais (Fig. 22-27*B*).

FIGURA 22-27 Tumor mülleriano misto maligno (TMMM). **A,** Fotomicrografia mostrando tanto os componentes malignos epiteliais quanto estromais. **B,** Metástase em um linfonodo de um TMMM mostrando, tipicamente, apenas o componente epitelial.

Os TMMMs ocorrem em mulheres na pós-menopausa e se apresentam acompanhados de sangramento. O resultado é determinado principalmente pela profundidade da invasão e pelo estádio. O único outro fator prognóstico conhecido é a diferenciação do componente mesenquimal; os pacientes com tumores que têm componentes mesenquimais heterólogos saem-se pior do que aqueles cujos tumores não têm esses componentes. As taxas gerais de sobrevida em 5 anos são de 25% a 30% para os pacientes com a doença em estádio avançado.

Conceitos-chave

Carcinoma endometrial

- O carcinoma endometrial é o câncer invasor mais comum do trato genital feminino.
- Há dois tipos principais de carcinoma endometrial: o tipo I e o tipo II. Os tumores do tipo I são de baixo grau e geralmente indolentes; os do tipo II são tumores agressivos, de alto grau, e têm um prognóstico ruim.
- O carcinoma endometrioide (tipo I) geralmente precede uma hiperplasia atípica, e comumente apresenta mutações nos genes *PTEN*, *PIK3CA*, *KRAS* e *ARID1A*.
- O carcinoma seroso (tipo II) é associado ao carcinoma intraepitelial endometrial seroso, e as mutações mais comuns ocorrem no *TP53*. As mutações no *TP53* também são encontradas nas lesões precursoras.
- O estádio permanece sendo o fator mais importante para o prognóstico; os tumores serosos têm muito mais probabilidade de se apresentarem em estádio avançado, e têm, incontestavelmente, um prognóstico pior.
- Os tumores müllerianos mistos malignos (TMMMs) são carcinomas que lembram geneticamente o carcinoma endometrial, e têm resultados ruins com as terapias atuais.

Tumores do Estroma Endometrial

Estes tumores relativamente incomuns compreendem menos do que 5% dos cânceres endometriais e incluem neoplasias estromais combinadas com glândulas benignas (adenossarcomas) e neoplasias estromais puras.

Adenossarcomas

Os adenossarcomas se apresentam mais comumente como crescimentos polipoides endometriais de base larga e ampla que podem sofrer prolapso pelo óstio cervical. O diagnóstico é baseado na presença de estroma de aspecto maligno, que coexiste com glândulas endometriais benignas, porém com aspecto anormal. Esses tumores predominam em mulheres entre a 4ª e a 5ª década de vida e geralmente são considerados como de baixo grau de malignidade; as recorrências desenvolvem-se em um quarto dos casos e quase sempre estão confinadas à pelve. O principal dilema diagnóstico consiste em diferenciar esses tumores de grandes pólipos benignos. A distinção é

importante, pois o adenossarcoma é sensível ao estrogênio e responde à ooforectomia.

Tumores Estromais

O endométrio ocasionalmente origina neoplasias que se parecem com as células estromais normais. As neoplasias endometriais estromais são divididas em duas categorias: (1) nódulos estromais benignos e (2) sarcomas de estroma endometrial. Os sarcomas estromais podem ainda ser divididos nos tipos de baixo e alto grau, dependendo de sua diferenciação.

Foram encontradas pistas para a patogenia dos sarcomas estromais a partir da identificação de várias aberrações cromossômicas recorrentes, bem específicas para essas malignidades. Da mesma forma que muitos sarcomas, os sarcomas estromais estão associados com translocações cromossômicas que criam genes de fusão. Os sarcomas do estroma endometrial de baixo grau geralmente apresentam translocações nas quais porções do gene *JAZF1*, que codifica um repressor transcricional, são fundidas a um segundo gene que pertence à família de genes polycomb, como o *SUZ12*. As proteínas do grupo polycomb participam de complexos que introduzem marcas de histona repressivas na cromatina, dessa forma silenciando os genes, e existe a hipótese de que as proteínas de fusão JAZF1 agem ao romper a função do complexo polycomb, levando a erros na expressão de genes oncogênicos. Recentemente, observou-se que os sarcomas endometriais de alto grau continham translocações cromossômicas diferentes que também levavam à formação de genes de fusão, os quais se presumiam ser de significância patogênica, mas atualmente sua função é desconhecida.

Cerca de metade dos sarcomas estromais recorre; as taxas de recidiva variam de 36% até mais do que 80% para os tumores do estádio I e do estádio III/IV, respectivamente. Infelizmente, a recorrência não é previsível nem pelo índice mitótico, nem pelo grau de atipia citológica. As metástases distantes podem aparecer décadas após o diagnóstico inicial, e a morte de tumor metastático ocorre em aproximadamente 15% dos casos. As taxas de sobrevida em 5 anos são de 50%, em média, para tumores de grau baixo, e ainda menores para os de alto grau.

Tumores do Miométrio

Leiomiomas

Os leiomiomas uterinos (comumente chamados *fibroides*) talvez constituam o tipo de tumor mais comum em mulheres. São neoplasias benignas de músculo liso, que podem ocorrer isoladamente, porém são mais frequentemente múltiplas. A maioria dos leiomiomas apresenta cariótipo normal, mas aproximadamente 40% possuem uma anormalidade cromossômica simples. Vários subgrupos citogenéticos são reconhecidos, incluindo os tumores com reorganizações dos cromossomos 12q14 e 6p que envolvem respectivamente os genes *HMGIC* e *HMGIY*, que também estão implicados em uma variedade de outras neoplasias benignas. Os dois genes codificam fatores de ligação ao DNA intimamente relacionados, que regulam a estrutura da cromatina. Recentemente, as mutações no gene *MED12* foram identificadas em até 70% dos leiomiomas uterinos. O gene *MED12* codifica o complexo Mediador, um complexo multiproteico que estimula a expressão genética servindo de ponte entre os elementos de longo alcance de controle de DNA (os chamados acentuassomos) e os genes promotores. O efeito das mutações do *MED12* na expressão genética dos leiomiomas é uma área ainda sendo atualmente investigada.

Morfologia

Os leiomiomas são tumores bastante circunscritos, nítidos, arredondados, firmes, de cor cinza-esbranquiçada, variando em tamanho de nódulos pequenos, pouco visualizáveis, a tumores volumosos, que preenchem a pelve. Exceto em raros casos, são encontrados no miométrio do corpo uterino. Apenas raramente envolvem os ligamentos uterinos, o segmento uterino inferior, ou colo uterino. Eles podem ocorrer dentro do miométrio (intramurais), logo abaixo do endométrio (submucosos) ou abaixo da serosa (subserosos) (Fig. 22-28*A*).

FIGURA 22-28 Leiomiomas do miométrio uterino. **A**, O útero está aberto para revelar múltiplos tumores de localizações submucosa (protuberância dentro da cavidade endometrial), intramural e subserosa, que exibem uma aparência branca e firme ao corte. **B**, Leiomioma mostrando células musculares bem diferenciadas, fusiformes, associadas com a hialinização.

Qualquer que seja o seu tamanho, o característico padrão turbilhonado dos feixes de músculo liso na superfície de corte geralmente torna essas lesões facilmente identificáveis. Tumores grandes podem desenvolver áreas de ecimento amarelo-acastanhadas a vermelhas.

Os leiomiomas são compostos por feixes de células musculares lisas que lembram o miométrio não envolvido (Fig. 22-28*B*). Geralmente, as células musculares individuais têm tamanho e forma homogêneos, possuem o núcleo oval característico e processos citoplasmáticos bipolares longos e finos. As figuras mitóticas são escassas. Variantes benignas de leiomioma incluem tumores atípicos ou bizarros (simplásticos) com atipias nucleares e células gigantes, e os leiomiomas celulares. Essas variantes têm um índice mitótico baixo, o que ajuda a distinguir esses tumores benignos dos leiomiossarcomas. Uma variante extremamente rara, o **leiomioma metastatizante benigno**, consiste em um leiomioma uterino que se estende para os vasos e migra para outros locais através da corrente sanguínea, mais comumente para o pulmão. Outra variante, a **leiomiomatose peritoneal disseminada**, é manifestada como pequenos nódulos múltiplos no peritônio. Ambas são consideradas benignas, apesar de seu comportamento incomum.

Os leiomiomas do útero, mesmo quando são grandes ou numerosos, podem ser assintomáticos. Os sinais e sintomas comuns incluem sangramento anormal, frequência urinária devido à compressão da bexiga, dor súbita causada pelo infarto de um tumor grande ou pediculado, e problemas de fertilidade. Os miomas em gestantes aumentam a frequência de abortos espontâneos, má apresentação fetal, inércia uterina (incapacidade de contração com força suficiente) e hemorragia pós-parto. A transformação maligna para leiomiossarcoma, se ocorrer, é extremamente rara.

Leiomiossarcomas

Acredita-se que essas neoplasias malignas raras surjam diretamente a partir do miométrio ou de células precursoras do estroma endometrial, e não dos leiomiomas. Em contraste com os leiomiomas, os leiomiossarcomas apresentam cariótipos complexos, altamente variáveis, que frequentemente incluem deleções. Como os leiomiomas, um subgrupo contém mutações no *MED12*, uma aberração genética que parece ser praticamente única nos tumores do músculo liso uterino.

Morfologia

Os leiomiossarcomas crescem no interior do útero em dois padrões um tanto distintos: (1) massas volumosas e carnosas que invadem a parede uterina, ou (2) massas polipoides que se projetam para a luz da cavidade uterina (Fig. 22-29*A*). Eles exibem uma grande variedade de atipias citológicas, de extremamente bem diferenciados a altamente anaplásicos (Fig. 22-29*B*). A distinção dos leiomiomas é baseada na atipia nuclear, no índice mitótico e

na necrose zonal. Com poucas exceções, a presença de 10 ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento (400 ×) indica malignidade, particularmente se acompanhadas de atipias citológicas e/ou necrose. Se o tumor contém atipias nucleares ou células grandes (epitelioides), cinco mitoses por 10 campos de maior aumento (400 ×) são suficientes para justificar um diagnóstico de malignidade. Raras exceções incluem os leiomiomas mitoticamente ativos em mulheres jovens ou gestantes, e deve-se ter cuidado ao interpretar essas neoplasias como malignas. Pode ser impossível classificar uma certa proporção de neoplasias de músculos lisos, e elas são chamadas de tumores de músculo liso de "potencial maligno indeterminado".

A

B

FIGURA 22-29 Leiomiossarcoma. **A,** Uma grande massa hemorrágica de tumor distende o corpo inferior e é ladeada por dois leiomiomas. **B,** As células tumorais são irregulares no tamanho, e possuem núcleos hipercromáticos. Estão presentes numerosas figuras mitóticas (*setas*).

Os leiomiossarcomas ocorrem tanto antes como após a menopausa, com uma incidência máxima entre 40 e 60 anos de idade. Esses tumores geralmente recorrem após a cirurgia, e mais da metade acaba metastatizando pela corrente sanguínea até órgãos distantes, como pulmões, ossos e cérebro. A disseminação pela cavidade abdominal também é encontrada. A taxa de sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 40%, mas as lesões anaplásicas têm uma taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 10% a 15%.

Conceitos-chave

- Os tumores do estroma endometrial incluem nódulos estromais, sarcomas estromais de baixo grau e sarcomas estromais de alto grau.
  - Os nódulos estromais são benignos e bem circunscritos.
  - Os sarcomas estromais de baixo grau lembram nódulos estromais, mas infiltram-se no miométrio ao redor. Eles estão associados com a fusão do gene *JAZF1* e de vários genes do fator polycomb, geralmente o *SUZ12*.
  - Sarcomas estromais de alto grau mostram atipia acentuada, e estão associados a outras fusões de genes.
  - Tanto os sarcomas estromais de alto grau quanto os de baixo grau são predispostos à recorrência tardia.
- Os leiomiomas são tumores benignos do músculo liso que causam morbidade significativa e estão frequentemente associados com mutações do *MED12*.
- Os leiomiossarcomas (tumores malignos do músculo liso) são tumores miometriais incomuns de alta malignidade, que geralmente surgem *de novo*.

Tubas uterinas

Os distúrbios mais comuns que afetam a tuba uterina são as infecções e condições inflamatórias associadas, seguidas em frequência pela gravidez ectópica (tubária) e pela endometriose.

Inflamações

A *salpingite supurativa* pode ser causada por qualquer organismo piogênico, e, em alguns casos, mais de um organismo está envolvido. Em mais de 60% dos casos deste distúrbio o agente causador é o *Gonococcus*, sendo as *Chlamydiae* as responsáveis por muitos dos casos restantes. Essas infecções tubárias fazem parte da doença inflamatória pélvica, descrita anteriormente neste capítulo.

A *salpingite tuberculosa* é rara nos Estados Unidos e não representa mais do que 1% a 2% de todas as formas de salpingite. Contudo, é mais comum em partes do mundo onde a tuberculose é prevalente, e é uma causa importante de infertilidade nessas áreas.

Tumores e Cistos

As lesões primárias mais comuns da tuba uterina (excluindo-se endometriose) são cistos mínimos, translúcidos, de 0,1 a 2 cm, preenchidos por um líquido seroso claro, chamados *cistos paratubários*. Variantes maiores são encontradas próximo à extremidade fimbriada da tuba ou nos ligamentos largos e são citadas como *hidátides de Morgagni*. Esses cistos, revestidos por epitélio seroso benigno (tipo tubário), são supostamente originados de vestígios do ducto de Müller e têm pouca importância.

Os tumores da tuba uterina são pouco comuns. Os tumores benignos incluem *tumores adenomatoides* (mesoteliomas), que ocorrem na subserosa da tuba ou, algumas vezes, na mesossalpinge. Esses pequenos nódulos são os equivalentes dos tumores adenomatoides que ocorrem no testículo ou no epidídimo (Cap. 21). O *adenocarcinoma* primário das tubas uterinas é raro. Geralmente se apresenta como uma massa tubária dominante, que pode ser detectada através do exame pélvico. Outros adenocarcinomas das tubas uterinas chamam a atenção devido à secreção anormal, sangramento ou (ocasionalmente) células anormais em um esfregaço de Papanicolaou. Aproximadamente metade dos tumores está no estádio I no momento do diagnóstico, mas quase 40% das pacientes afetadas morrem dentro de 5 anos, enquanto tumores em estádios mais avançados seguem um curso ainda mais agressivo. Os pacientes são tipicamente tratados com protocolos de quimioterapia para câncer ovariano. Recentemente, tem havido um acúmulo de dados sugerindo que, em pelo menos um subgrupo dos ”cânceres serosos do ovário“, surge de fato do epitélio tubário (ver adiante).

Ovários

As mais comuns lesões encontradas no ovário incluem cistos benignos ou funcionais e tumores. Os distúrbios neoplásicos podem ser agrupados de acordo com a sua origem a partir de cada um dos três tipos de células principais dos ovários: (1) o epitélio mülleriano; (2) as células germinativas; e (3) as células estromais dos cordões sexuais. As inflamações primárias do ovário (ooforite) são incomuns, e em raras ocasiões podem ter uma base autoimune (ooforite autoimune); as reações autoimunes afetam os folículos ovarianos e podem levar à infertilidade.

Cistos Funcionais e não Neoplásicos

Cistos Foliculares e Luteínicos

Os *cistos foliculares* são muito comuns nos ovários. São originados em folículos graafianos não rompidos ou em folículos que foram rompidos e imediatamente fechados.

Morfologia

Estes cistos geralmente são múltiplos. Eles alcançam um tamanho de até 2 cm de diâmetro, são preenchidos por um líquido seroso claro e revestidos por uma membrana cinza-brilhante. Às vezes, cistos maiores, excedendo 2 cm (cistos foliculares), podem ser diagnosticados por palpação ou ultrassonografia, e podem causar dor pélvica. As células da camada granulosa, que revestem os cistos, estarão presentes se a pressão intraluminal não tiver sido grande o suficiente para causar sua atrofia. As células tecais que envolvem os cistos podem ser proeminentes devido à maior quantidade de citoplasma pálido (uma mudança conhecida como luteinização). Como discutido adiante, quando esta alteração é pronunciada (hipertecose), ela pode estar associada ao aumento na produção de estrogênio e anormalidades endometriais.

Os **cistos luteínicos** (*corpora lutea*) estão presentes nos ovários normais de mulheres em idade reprodutiva. Esses cistos são revestidos por uma borda de tecido amarelo-brilhante contendo células da granulosa luteinizadas. Ocasionalmente sofrem ruptura e causam reação peritoneal. Algumas vezes, a combinação de hemorragia antiga e fibrose pode dificultar sua distinção com os cistos endometrióticos.

Ovários Policísticos e Hipertecose Estromal

A *síndrome do ovário policístico* (SOP) é um distúrbio endócrino complexo, caracterizado por hiperandrogenismo, anormalidades menstruais, ovários policísticos, anovulação crônica e diminuição de fertilidade. Antes chamada de síndrome de Stein-Leventhal, afeta mundialmente de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva. Também é associada à obesidade, diabetes tipo 2 e aterosclerose prematura, condições que podem ser indicadores de um distúrbio metabólico subjacente. A etiologia da SOP ainda não é totalmente compreendida. É marcada por uma desregulação das enzimas envolvidas na biossíntese de andrógenos e na produção excessiva de andrógenos, o que é considerado uma característica central desse distúrbio. Além disso, as mulheres com SOP mostram resistência à insulina e metabolismo do tecido adiposo alterado, o que contribui para o desenvolvimento de diabetes e obesidade.

A anormalidade morfológica central da SOP consiste em numerosos folículos císticos, ou cistos foliculares, que aumentam os ovários. Entretanto, ovários policísticos são detectados em 20% a 30% de todas as mulheres, então este achado não é específico. Além disso, devido a um aumento nos níveis séricos de estrona livre, as mulheres com SOP estão sob o rico de hiperplasia endometrial e carcinoma.

A *hipertecose estromal*, também chamada de hiperplasia estromal cortical, é um distúrbio do estroma ovariano observado mais comumente em mulheres na pós-menopausa, mas pode haver sobreposição com a SOP em mulheres mais jovens. O distúrbio é caracterizado pelo aumento uniforme do ovário (até 7 cm), que apresenta um aspecto branco a marrom-claro aos cortes. O envolvimento geralmente é bilateral e exibe microscopicamente estroma hipercelular e luteinização das células estromais, que são visíveis como ninhos nítidos de células com citoplasma vacuolado. A apresentação clínica e os efeitos sobre o endométrio são semelhantes aos encontrados na SOP, embora a virilização possa ser ainda mais notável.

Uma condição fisiológica que mimetiza as síndromes relatadas é a *hiperplasia da teca luteínica da gravidez*. Em resposta aos hormônios da gravidez (gonadotrofinas), ocorre proliferação das células da teca e expansão da zona perifolicular. Conforme os folículos regridem, a hiperplasia da teca luteínica concêntrica pode parecer nodular. Essa alteração não se deve ser confundida com os verdadeiros luteomas da gravidez (ver adiante).

Tumores Ovarianos

Há numerosos tipos de tumores ovarianos. Aproximadamente 80% são benignos e ocorrem principalmente em mulheres jovens entre os 20 e 45 anos de idade. Os tumores *borderline* ocorrem em idades um pouco mais avançadas. Os tumores malignos são mais comuns em mulheres mais velhas, entre os 45 e 65 anos de idade. O câncer de ovário representa 3% de todos os tipos de câncer em mulheres e é a quinta causa mais comum de morte por câncer em mulheres nos Estados Unidos. **Como a maioria dos cânceres de ovário é detectada quando já houve disseminação além do ovário, eles representam um número desproporcional de mortes decorrentes de câncer do trato genital feminino**.

Classificação

A classificação dos tumores ovarianos fornecida na Tabela 22-5 é uma versão simplificada da Classificação Histológica da Organização Mundial de Saúde, que separa as neoplasias ovarianas de acordo com o tecido de origem mais provável. Atualmente, acredita-se que a maioria dos tumores de ovário surja, em última análise, de um dos três componentes ovarianos:

Tabela 22-5

Classificação das Neoplasias Ovarianas da OMS

Tumores Epiteliais-Estromais de Superfície
Tumores Serosos
Benignos (cistadenoma, cistoadenofibroma)
Borderline (tumor seroso *borderline*)
Malignos (adenocarcinoma seroso de alto e baixo grau)
Tumores mucinosos, dos tipos semelhante ao endocervical e intestinal
Benignos (cistadenoma, cistoadenofibroma)
Borderline (tumor mucinoso *borderline*)
Malignos (adenocarcinoma mucinoso)
Tumores endometrioides
Benignos (cistadenoma, cistoadenofibroma)
Borderline (tumor endometrioide *borderline*)
Malignos (adenocarcinoma endometrioide)
Tumores de células claras
Benignos
Borderline
Malignos (adenocarcinoma de células claras)
Tumores de células transicionais
Tumor de Brenner benigno
Tumor de Brenner *borderline*
Tumor de Brenner maligno
Epitelial-estromal
Adenossarcoma
Tumores müllerianos mistos malignos
Tumores do Estroma e do Cordão Sexual
Tumores da granulosa
Fibromas
Fibrotecomas
Tecomas
Tumores de células de Sertoli-Leydig
Tumores de células esteroides (lipídicas)
Tumores de Células Germinativas
Teratoma
Imaturo
Maduro
Sólido
Cístico (cisto dermoide)
Monodérmico (p. ex., *struma ovarii*, carcinoide)
Disgerminoma
Tumor do saco vitelino
Tumores mistos de células germinativas
Câncer Metastático de Causa Primária não Ovariana
Colônico, do apêndice
Gástrico
Pancreatobiliar
Mama

- Epitélio tubário/superfície e endometriose.
- Células germinativas, que migram para o ovário a partir do saco vitelino e são pluripotenciais.
- Células estromais, incluindo os cordões sexuais, que são os precursores do aparato endócrino do ovário pós-natal.

Também há um grupo de tumores que desafiam essa classificação, e finalmente existem tumores secundários ou metastáticos para o ovário.

Embora alguns tumores específicos apresentem características distintas e sejam hormonalmente ativos, a maioria é não funcional e tende a produzir sintomas relativamente leves até atingir um grande tamanho. Alguns, principalmente tumores epiteliais, tendem a ser bilaterais. A Tabela 22-6 relaciona os tumores e seus subtipos. Os sintomas mais comuns são dor e distensão abdominais, sintomas dos tratos urinário e gastrointestinal decorrentes de compressão pelo tumor ou invasão por câncer, e sangramento vaginal. As formas benignas podem ser totalmente assintomáticas e ocasionalmente são encontradas inesperadamente no exame abdominal ou pélvico, ou durante cirurgia.

Tabela 22-6

Frequência dos Principais Tumores Ovarianos

Tipo	Porcentagem de Tumores Malignos	Percentagem dos Bilaterais
Seroso		
Benigno (60%)		25
Borderline (15%)	47	30
Maligno (25%)		65
Mucinoso		
Benigno (80%)		5
Borderline (10%)	3	10
Maligno (10%)		<5
Carcinoma endometrioide	20	40
Carcinoma indiferenciado	10	—
Carcinoma de células claras	6	40
Tumor de células da granulosa	5	5
Teratoma		15
Benigno (96%)	1	Raro
Maligno (4%)		
Metastático	5	>50
Outros	3	—

Tumores Epiteliais

A maioria das neoplasias ovarianas surge do epitélio mülleriano. A classificação desses tumores de ovário é baseada tanto na diferenciação quanto no grau de proliferação do epitélio. Existem três tipos histológicos principais, dependendo da diferenciação do epitélio neoplásico: *tumores serosos*, *mucinosos* e *endometrioides* Essas proliferações epiteliais são classificadas como benignas, *borderline* e malignas. Os tumores benignos muitas vezes são adicionalmente subclassificados com base nos componentes tumorais, que podem incluir áreas císticas (cistadenomas), áreas císticas e fibrosas (cistadenofibromas) e áreas predominantemente fibrosas (adenofibromas). Os tumores *borderline* e os malignos também podem apresentar um componente cístico, e quando malignos, algumas vezes são chamados de *cistoadenocarcinomas*. Os tumores podem ser relativamente pequenos, ou podem crescer de modo a preencher toda a pelve antes que sejam detectados.

Estudos clinicopatológicos e moleculares têm sugerido que os carcinomas ovarianos podem ser amplamente categorizados em dois tipos diferentes, chamados tipo I e tipo II (Fig. 22-30). Os carcinomas tipo I são tumores de baixo grau que frequentemente surgem em associação com tumores *borderline* ou endometriose. Esses tumores demonstram vários subtipos histológicos diferentes, incluindo serosos, endometrioides e mucinosos de baixo grau, conforme discutido adiante. Os tumores tipo II são mais frequentemente carcinomas serosos de alto grau que surgem a partir do carcinoma intraepitelial seroso (ver adiante).

FIGURA 22-30 Diagrama esquemático da patogenia dos tumores epiteliais ovarianos. Os tumores tipo I evoluem a partir de tumores benignos a tumores *borderline* que podem causar o surgimento de um carcinoma de baixo grau. Eles incluem os carcinomas serosos, endometrioides e mucinosos. Os tumores tipo II surgem a partir do epitélio de cistos de inclusão ou da tuba uterina através dos precursores intraepiteliais que geralmente não são identificados. Eles demonstram características de alto grau, e sua histologia é mais comumente serosa. CITS, Carcinoma intraepitelial tubário seroso.

Tumores Serosos

Estas neoplasias císticas incluem os tumores malignos dos ovários mais comuns, e representam aproximadamente 40% de todos os cânceres de ovário. Embora o termo *seroso* descreva apropriadamente o líquido do cisto, ele se tornou sinônimo do epitélio de tipo tubário desses tumores. Em conjunto, os tipos benigno, *borderline* e maligno representam aproximadamente 30% de todos os tumores ovarianos e um pouco mais de 50% dos tumores epiteliais ovarianos. Aproximadamente 70% são benignos ou *borderline*, e 30% são malignos. Tumores benignos e *borderline* são mais comuns entre 20 e 45 anos de idade. O carcinoma seroso ocorre, em média, mais tarde na vida, embora frequentemente um pouco mais cedo nos casos familiares.

Patogenia

Pouco se sabe sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de tumores benignos e limítrofes. Os fatores de

risco para os tumores serosos malignos (carcinomas serosos) não são completamente compreendidos, *mas a nuliparidade, histórico familiar e mutações hereditárias desempenham um papel no desenvolvimento tumoral*. Há uma frequência mais alta de carcinoma em mulheres com paridade baixa. As mulheres entre 40 e 59 anos de idade que tomaram contraceptivos orais ou realizaram ligação tubária apresentam um risco reduzido de desenvolvimento de câncer ovariano. Os fatores de risco mais intrigantes são os genéticos. Conforme discutido nos Capítulos 7 e 23, as mutações hereditárias germinativas tanto do *BRCA1* quanto do *BRCA2* aumentam a suscetibilidade a câncer ovariano. As mutações do *BRCA1* estão presentes em aproximadamente 5% dos pacientes de câncer do ovário com menos de 70 anos de idade. O risco estimado de câncer de ovário em mulheres portadoras de mutações no *BRCA1* ou *BRCA2* corresponde a 20% a 60% aos 70 anos.

O carcinoma ovariano seroso é dividido em dois grupos principais: (1) carcinoma de baixo grau (bem diferenciado) e (2) carcinoma de alto grau (moderadamente a pouco diferenciado). Essa distinção é feita com base no grau de atipia nuclear e se correlaciona com a sobrevida dos pacientes. Carcinomas de baixo grau podem surgir em associação com tumores serosos *borderline*, enquanto os carcinomas de alto grau surgem a partir de lesões *in situ* nas fímbrias das tubas uterinas ou a partir de cistos de inclusão serosa no ovário.

O conceito de origem nas tubas uterinas para os carcinomas serosos de alto grau surgiu a partir dos estudos em mulheres com mutações germinativas dos genes *BRCA1/2*, as quais foram submetidas a salpingo-ooforectomia profilática, sendo observadas áreas de atipias epiteliais acentuadas nas tubas uterinas. As lesões, chamadas de carcinomas intraepiteliais tubários serosos (CITS), têm sido descritas desde então como associadas a cânceres ovarianos serosos de alto grau esporádicos, levando à ideia de que pelo menos alguns carcinomas serosos de alto grau aparecem a partir das tubas uterinas. Qual então é a origem dos carcinomas serosos de alto grau que envolvem o ovário, sem o envolvimento simultâneo da tuba uterina? Ao longo da história pensou-se que a grande maioria dos carcinomas ovarianos serosos se originasse a partir de cistos de inclusão cortical (Fig. 22-31). Acreditava-se que esses cistos surgissem através da invaginação do epitélio superficial, seguida de metaplasia serosa. Uma hipótese alternativa recente é a de que os cistos surjam a partir da implantação de epitélio desconectado das tubas uterinas, em locais onde a ovulação rompeu a superfície do ovário (Fig. 22-30).

FIGURA 22-31 Cistos de inclusão cortical do ovário.

A porcentagem de carcinoma serosos de alto grau esporádicos que se originam nas tubas uterinas ou a partir de cistos de inclusão dos ovários é atualmente desconhecida, como também o é a origem dos cistos de inclusão cortical. Estão sendo feitos estudos para tentar resolver essas dúvidas sem resposta. Entretanto, essa mudança de paradigma já alterou o manejo de mulheres com alto risco de carcinoma ovariano (portadoras de mutação no

BRCA e mulheres com forte histórico familiar de câncer de mama e dos ovários), pois essas mulheres agora são submetidas à salpingo-ooforectomia, em vez da simples ooforectomia.

Independentemente de sua origem, estudos têm mostrado que os carcinomas serosos de alto e baixo grau têm perfis mutacionais distintos, conforme se segue:

- Os tumores de baixo grau que surgem em tumores serosos *borderline* têm mutações nos oncogenes *KRAS*, *BRAF* e *ERBB2*, e geralmente têm genes *TP53* do tipo selvagem.
- Os tumores de alto grau têm uma frequência alta de mutações do *TP53* e não apresentam mutações nem no *KRAS*, nem no *BRAF*. Desequilíbrios genômicos são muito comuns, e incluem amplificações em um grande número de oncogenes (p. ex., *PIK3CA*, o gene que codifica a subunidade catalítica do PI3K) e deleções de genes supressores de tumores (p. ex., o *RB*). Quase todos os casos relatados de carcinoma de ovário originados em mulheres com mutações de *BRCA1* ou *BRCA2* são carcinomas serosos de alto grau com mutações no *TP53*. É interessante notar que as mutações no *BRCA1/2* são raras em carcinomas serosos de alto grau esporádicos.

Morfologia

O tumor seroso pode se apresentar como uma lesão multicística, contendo epitélio papilar dentro de poucos cistos com paredes fibrosas (intracístico) (Fig. 22-32*A*), ou como uma massa se projetando na superfície ovariana. Os tumores benignos tipicamente apresentam uma parede cística lisa e brilhante, sem espessamento epitelial, ou com pequenas projeções papilares. Os tumores *borderline* contêm um maior número de projeções papilares (Fig. 22-32*A* e *C*). Grandes áreas de massa tumoral sólida ou de projeções papilares, irregularidades na massa tumoral, e fixação ou nodularidade da cápsula são características associadas com a malignidade (Fig. 22-32*B*). A bilateralidade é comum, ocorrendo em 20% dos cistadenomas serosos benignos, 30% dos tumores serosos *borderline*, e em aproximadamente 66% dos carcinomas serosos. Uma proporção significativa tanto de tumores serosos *borderline* quanto de tumores serosos malignos envolve a superfície do ovário (Fig. 22-37*C*).

FIGURA 22-32 Aspectos macroscópicos dos tumores serosos do ovário. **A,** Tumor seroso *borderline* aberto, para exibir uma cavidade cística margeada por crescimentos tumorais papilares delicados. **B,** Carcinoma. O cisto está aberto para revelar uma massa tumoral grande, volumosa. **C,** Outro tumor *borderline* crescendo na superfície ovariana (*inferior*).

Ao exame microscópico, os cistos são revestidos por epitélio colunar, que possui cílios abundantes nos tumores benignos (Fig. 22-33*A*). Podem ser encontradas papilas microscópicas. Os **tumores serosos *borderline*** exibem um aumento na complexidade das papilas estromais, estratificação do epitélio e atipia nuclear leve, mas não é observada invasão no estroma (Fg. 22-33*B*). Essa proliferação epitelial frequentemente cresce com um padrão papilar delicado, chamado de "carcinoma micropapilar", que se acredita ser o precursor do **carcinoma seroso de baixo grau** (Fig. 22-23*C*). Os **carcinomas serosos de alto grau** são diferenciados dos tumores de baixo grau por terem um padrão de crescimento mais complexo e infiltração generalizada ou evidente apagamento do estroma subjacente (Fig. 22-33*D*). As células tumorais individuais exibem atipia nuclear acentuada, incluindo pleomorfismo, figuras mitóticas atípicas e multinucleação. Os carcinomas intraepiteliais tubários serosos

consistem em células morfologicamente idênticas aos carcinomas serosos de alto grau, mas são diferenciados pela ausência de invasão. As células de carcinomas serosos invasivos de alto grau podem até mesmo se tornar tão indiferenciadas que as características serosas já não são reconhecíveis. Calcificações concêntricas (corpos de psamoma) caracterizam os tumores serosos, mas não são específicas para neoplasia. Os tumores serosos ovarianos, tanto de baixo quanto de alto grau, apresentam uma propensão à disseminação para a superfície peritoneal e para o omento, e comumente estão associados à presença de ascite. Como ocorre com outros tumores, a extensão da disseminação fora do ovário determina o estádio da doença.

FIGURA 22-33 Aspectos microscópicos dos tumores serosos do ovário. **A,** Cistoadenoma seroso revelando papilas estromais com um epitélio colunar. **B,** Tumor seroso *borderline* mostrando aumento na complexidade arquitetural e estratificação das células epiteliais. **C,** O crescimento micropapilar complexo define o carcinoma seroso "micropapilar" de baixo grau. **D,** Carcinoma seroso do ovário de alto grau com invasão do estroma subjacente.

O comportamento biológico dos tumores serosos depende do grau de diferenciação e da distribuição e características da doença no peritônio, se forem presentes. É importante observar que tumores serosos ocorrem na superfície dos ovários e, raramente, como tumores primários da superfície peritoneal, que são referidos como carcinomas serosos peritoneais primários. Conforme discutido, pelo menos alguns desses carcinomas originam-se na tuba uterina. Previsivelmente, tumores serosos não encapsulados da superfície ovariana têm maior probabilidade de se estender para superfícies peritoneais, e o prognóstico está intimamente relacionado ao aspecto histológico do tumor e ao seu padrão de crescimento no peritônio. Tumores serosos *borderline* surgem na superfície peritoneal ou se estendem até ela como implantes não invasivos, permanecendo localizados e não causando sintomas, ou disseminam-se lentamente, produzindo obstrução intestinal ou outras complicações após muitos anos. Conforme discutido, os carcinomas serosos de baixo grau podem surgir em tumores serosos *borderline*, e podem estar associados à disseminação para as superfícies peritoneais. Contudo, carcinomas de baixo grau, mesmo quando disseminados para fora do ovário, muitas vezes progridem lentamente, e as pacientes podem sobreviver por períodos relativamente longos antes de morrer da doença. Em contraste, os tumores de alto grau muitas vezes já sofreram amplas metástases por todo o abdome no momento da apresentação, um quadro associado com a rápida deterioração clínica. Consequentemente, a classificação patológica do tumor, mesmo se ele já se estendeu para o peritônio, é relevante tanto para o prognóstico quanto para a seleção da terapia. A taxa de sobrevida em 5 anos para os tumores *borderline* e malignos confinados ao ovário é, respectivamente, de 100% e

70%, ao passo que a taxa de sobrevida em 5 anos para os mesmos tumores envolvendo o peritônio é de cerca de 90% e 25%, respectivamente. Devido à sua evolução prolongada, os tumores *borderline* podem recorrer após muitos anos e a sobrevida por 5 anos não é sinônimo de cura.

Tumores Mucinosos

Esses tumores representam aproximadamente 20% a 25% de todas as neoplasias ovarianas. Ocorrem principalmente na vida adulta média e são raros antes da puberdade e após a menopausa. A grande maioria é de tumores benignos ou *borderline*. Os carcinomas mucinosos ovarianos primários são relativamente raros e representam menos de 3% de todos os cânceres de ovário.

Patogenia

A mutação do proto-oncogene *KRAS* é uma alteração genética consistente nos tumores mucinosos do ovário, incluindo a maioria dos cistadenomas mucinosos benignos (58%), tumores mucinosos *borderline* (75% a 86%) e carcinomas mucinosos ovarianos (85%). É interessante ressaltar que um estudo mostrou que vários tumores com áreas distintas de epitélio benigno, *borderline* e carcinomatoso tinham mutações idênticas no *KRAS* em cada área. Portanto, as mutações no *KRAS* iniciam o desenvolvimento dessas neoplasias. As mutações que contribuem para as mutações no *KRAS* de forma a gerar tumores mucinosos são desconhecidas em grande parte.

Morfologia

Os tumores mucinosos diferem da variedade serosa em vários aspectos. A superfície do ovário é raramente envolvida, e apenas 5% dos cistadenomas mucinosos e carcinomas mucinosos primários são bilaterais. Os tumores mucinosos também têm a tendência de produzir grandes massas císticas, já tendo sido descritos alguns desses tumores pesando mais de 25 kg. São tumores multiloculados, cheios de um fluido gelatinoso e viscoso, rico em glicoproteínas (Fig. 22-34*A*).

FIGURA 22-34 Cistoadenoma mucinoso. **A,** Observe a aparência multicística, os septos delicados e a presença de mucina dentro dos cistos, com aspecto brilhante. **B,** Células colunares que revestem os cistos.

Na análise microscópica, os tumores mucinosos benignos são caracterizados por um revestimento de células epiteliais colunares altas com mucina apical, sem cílios. A grande maioria demonstra diferenciação de tipos gástrico ou intestinal, com tumores incomuns mostrando, em vez disso, diferenciação mucinosa do tipo endocervical (Fig. 22-34*B*). Os tumores mucinosos *borderline* são diferenciados dos cistadenomas através de estratificação epitelial, com formação de tufos celulares e/ou crescimento papilar intraglandular, frequentemente produzindo uma aparência surpreendentemente similar à dos adenomas tubulares ou adenomas vilosos do intestino. Os **carcinomas mucinosos** caracteristicamente demonstram um crescimento glandular confluente que agora é reconhecido como uma forma de invasão "expansível". Alguns autores usam o termo "carcinomas intraepiteliais" para os tumores com atipia epitelial acentuada e que não têm características invasivas. As taxas aproximadas de sobrevida em 10 anos para os "carcinomas intraepiteliais" não invasivos em estádio I e os

tumores malignos francamente invasivos são maiores do que 95% e 90%, respectivamente. Os carcinomas mucinosos que se espalham para além do ovário são geralmente fatais, mas, conforme descrito anteriormente, esses tumores são incomuns, e devem ser diferenciados dos adenocarcinomas mucinosos metastáticos.

Uma condição clínica referida como *pseudomixoma peritoneal* é marcada por extensa ascite mucinosa, implantes epiteliais císticos na superfície peritoneal, aderências e frequente envolvimento dos ovários (Fig. 22-35). O pseudomixoma peritoneal, se extenso, pode resultar em obstrução intestinal e morte. Historicamente, acreditava-se que muitos casos de pseudomixoma peritoneal em mulheres eram decorrentes de neoplasias mucinosas primárias do ovário. No entanto, evidências recentes apontam a fonte como sendo extraovariana, geralmente no apêndice, na maioria dos casos (Cap. 18). Já que a maioria dos tumores mucinosos primários do ovário é unilateral, a apresentação bilateral de tumores mucinosos sempre requer a exclusão da origem não ovariana.

FIGURA 22-35 Pseudomixoma peritoneal. **A,** Visto no momento da laparotomia, revelando um grande crescimento do tumor metastático gelatinoso. **B,** Histologia dos implantes peritoneais de um tumor do apêndice, mostrando epitélio produtor de mucina e mucina livre (*seta*). (A, Cortesia do Dr. Paul H. Sugarbaker, Washington Hospital Cancer Center, Washington, D.C.)

Tumores Ovarianos Endometrioides

O carcinoma endometrioide representa aproximadamente de 10% a 15% de todos os casos de câncer de ovário. Também podem ocorrer os tumores endometrioides benignos, chamados *adenofibromas endometrioides*, e tumores endometrioides *borderline*, mas são raros. Os tumores endometrioides são distinguidos dos tumores serosos e mucinosos pela presença de glândulas tubulares semelhantes ao endométrio benigno ou maligno. Carcinomas endometrioides podem surgir no contexto de endometriose e estão ocasionalmente associados a áreas de tumor *borderline*. Embora esses tumores sejam menos comuns que os tumores serosos ou mucinosos, sabe-se mais sobre as alterações genéticas moleculares associadas ao seu desenvolvimento. Isso se deve ao recente desenvolvimento de modelos murinos que simulam rigorosamente a doença humana, havendo uma sobreposição da genética molecular com os carcinomas endometrioides do endométrio. Na verdade, 15% a 30% dos carcinomas endometrioides de ovário são acompanhados por carcinoma do endométrio, e o prognóstico relativamente bom nesses casos sugere que os dois tumores surjam independentemente um do outro, em vez de surgirem por disseminação metastática.

Patogenia

Em cerca de 15% a 20% dos casos, o carcinoma endometrioide coexiste com a endometriose. O pico de incidência dos tumores associados com a endometriose ocorre 1 década mais cedo do que o pico dos carcinomas endometrioides não associados com endometriose. Estudos moleculares têm encontrado semelhanças impressionantes com o carcinoma endometrioide endometrial. As características compartilhadas incluem alterações relativamente frequentes que aumentam a sinalização da via PI3K/AKT (mutações no *PTEN*, *PIK3CA*, *ARID1A* e *KRAS*) e mutações nos genes reparadores de erro de DNA e no *CTNNB1* (β-catenina). Conforme mencionado, as mutações no *PTEN* também foram encontradas na endometriose atípica, sugerindo que ela ocorre no início da patogenia do carcinoma endometrioide dos ovários, como também acontece no carcinoma endometrioide do endométrio. Semelhantemente aos carcinomas endometrioides do endométrio, as mutações no *TP53* são comuns em tumores mal diferenciados.

Morfologia

Os carcinomas endometrioides tipicamente apresentam-se com áreas de crescimento sólidas e císticas. Quarenta por cento envolvem os dois ovários e essa bilateralidade geralmente implica a extensão da neoplasia além do trato genital. Esses são tumores de baixo grau que revelam padrões glandulares muito semelhantes àqueles de origem endometrial. A taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes com tumores de estádio I corresponde a aproximadamente 75%.

Carcinoma de Células Claras

Os tumores de células claras benignos e *borderline* são muito raros, e carcinomas de células claras são pouco comuns. São compostos por células epiteliais grandes com citoplasma claro abundante, um aspecto semelhante ao do endométrio gestacional hipersecretor. Como esses tumores às vezes ocorrem em associação com a endometriose ou carcinoma endometrioide do ovário, e se assemelham ao carcinoma de células claras do endométrio, acredita-se agora que sejam variantes do adenocarcinoma endometrioide. De acordo com essa ideia, as aberrações genéticas mais comuns (*PIK3CA, ARID1A, KRAS, PTEN e TP53*) são compartilhadas com o carcinoma endometrioide, contudo com frequências um tanto diferentes. Os tumores de células claras do ovário podem ser predominantemente sólidos ou císticos. Nas neoplasias sólidas, as células claras são dispostas na forma de lençóis ou túbulos, enquanto na variedade cística, as células neoplásicas revestem os espaços. O carcinoma de células claras confinado aos ovários tem uma sobrevida de 90% em 5 anos, mas na doença em estágio avançado, parece que a morfologia de células claras indica um prognóstico ruim. O carcinoma de células claras é tratado como outros tipos de carcinoma dos ovários.

Cistadenofibroma

Cistadenofibromas são variantes pouco comuns, em que ocorre uma proliferação pronunciada do estroma fibroso subjacente ao epitélio de revestimento colunar. Esses tumores benignos geralmente são pequenos e multiloculares e possuem processos papilares simples que não se tornam tão complexos e ramificados como aqueles encontrados no cistadenoma comum. Eles contêm epitélio mucinoso, seroso, endometrioide e transicional (tumores de Brenner). Ocorrem lesões *borderline* com atipias celulares e, raramente, tumores com carcinoma focal, porém a disseminação metastática de qualquer um deles é extremamente rara.

Tumores de Células Transicionais

Os tumores de células transicionais contêm células epiteliais neoplásicas que se assemelham ao urotélio e são geralmente benignos. Eles compreendem aproximadamente 10% dos tumores epiteliais dos ovários, e também são chamados de tumores de Brenner. Também ocorrem raros carcinomas de células transicionais.

Morfologia

Essas neoplasias podem ser sólidas ou císticas, geralmente são unilaterais (aproximadamente 90%) e variam

em tamanho de lesões pequenas, menores que 1 cm de diâmetro, até tumores grandes, de até 20 e 30 cm de diâmetro (Fig. 22-36*A*). O estroma fibroso, semelhante ao do ovário normal, apresenta ninhos bem demarcados de células epiteliais que lembram o epitélio do trato urinário, frequentemente com glândulas mucinosas em seu centro (Fig. 22-36*B*). Raras vezes, o estroma é composto por fibroblastos com citoplasma amplo, semelhantes às células da teca; essas neoplasias podem ter atividade hormonal. A maioria dos tumores de Brenner é benigna, porém têm sido descritos tumores *borderline* (tumor de Brenner proliferativo atípico) e malignos. Os tumores com ninhos de Brenner benignos misturados com células tumorais malignas são denominados tumores de Brenner malignos, enquanto os tumores com mais de 50% de epitélio do tipo transicional são considerados carcinoma de células transicionais do ovário.

FIGURA 22-36 Tumor de Brenner. **A,** Tumor de Brenner (*à direita*) associado a teratoma cístico benigno (*à esquerda*). **B,** Pormenor histológico dos ninhos epiteliais característicos dentro do estroma ovariano. (Cortesia do Dr. M. Nucci, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachussets.)

Os tumores de Brenner são geralmente detectados incidentalmente, e mesmo quando são grandes, comportam-se de forma benigna. Os tumores de Brenner malignos geralmente apresentam-se no estádio I, e para fins de prognóstico, são considerados equivalentes aos carcinomas de baixo grau (tipo I). Os incomuns carcinomas das células transicionais são considerados equivalentes aos carcinomas dos ovários de grau alto (tipo II). Eles geralmente se apresentam em estágio avançado, e são tratados como os carcinomas serosos de grau alto.

Curso Clínico, Detecção e Prevenção dos Tumores Epiteliais dos Ovários

Todos os carcinomas ovarianos produzem manifestações clínicas semelhantes, mais comumente dor na parte inferior do abdome e aumento abdominal. Podem aparecer ainda queixas gastrointestinais, frequência urinária, disúria, pressão pélvica e muitos outros sintomas. As lesões benignas são facilmente ressecadas e curadas. As formas malignas tendem a causar fraqueza progressiva, perda de peso e caquexia. Se os carcinomas se estenderem pela cápsula do tumor e disseminarem-se pela cavidade peritoneal, é comum ascite significativa. Caracteristicamente, o líquido ascítico está cheio de células tumorais esfoliadas. O padrão peritoneal da disseminação é característico: todas as superfícies serosas exibem, difusamente, vários nódulos de tumor de 0,1 a 0,5 cm, os quais apenas raramente penetram profundamente no parênquima subjacente. Os linfonodos regionais frequentemente estão envolvidos e metástases podem ser encontradas no fígado, pulmões, trato gastrointestinal e em qualquer outro local. As metástases cruzando a linha média até o ovário oposto são descobertas em aproximadamente metade dos casos no momento da cirurgia, e prenunciam um curso clínico ruim e morte dentro de poucos meses ou anos.

A maioria das mulheres com carcinoma ovariano apresenta-se com estágio avançado. Talvez essa seja a principal razão para as taxas insatisfatórias de sobrevida em 5 e 10 anos para pacientes com esses tumores, em comparação com as taxas para os carcinomas cervical e endometrial. Por esse motivo, o desenvolvimento de novos ensaios que permitam o diagnóstico em fase inicial é prioridade máxima. Buscam-se com afinco testes bioquímicos para demonstrar antígenos ou produtos tumorais no plasma dessas pacientes, mas nenhum desses testes, até agora, têm sensibilidade e especificidade suficientes para ser considerado efetivo. O marcador sérico

CA-125 é usado em pacientes com doença conhecida para monitorar a progressão/recorrência da doença.

A prevenção do câncer ovariano também continua sendo um objetivo ilusório. O rastreamento para identificar as mulheres em risco (positivas para as mutações de *BRCA* ou com forte histórico familiar) e o tratamento com salpingo-ooforectomia profilática são atualmente uma norma padrão, mas o impacto em longo prazo desse tipo de abordagem ainda não foi determinado.

Conceitos-chave

- Os tumores epiteliais ovarianos são classificados como benignos, *borderline* ou malignos.
- Cerca de 80% de todos os tumores ovarianos epiteliais são benignos e ocorrem em mulheres jovens. Os tumores malignos ocorrem mais frequentemente em mulheres mais idosas e representam aproximadamente 3% do todos os cânceres em mulheres nos Estados Unidos.
- A maioria dos tumores epiteliais malignos é de carcinomas serosos de alto grau, que têm um prognóstico ruim, em grande parte devido ao fato de que são detectados após terem se espalhado para além do ovário.
- Há três tipos histológicos principais de tumores epiteliais ovarianos: serosos, mucinosos e endometrioides, e todos possuem uma categoria benigna, *borderline* ou maligna.
- Os tumores benignos são compostos por células epiteliais bem diferenciadas com proliferação mínima. Os tumores *borderline* mostram um aumento na proliferação celular, mas não exibem invasão estromal. Os tumores malignos mostram um aumento de atipia epitelial e são definidos pela presença de invasão estromal.
- Os carcinomas ovarianos são atualmente divididos em tumores tipo I (grau baixo) e tipo II (grau alto).
- A origem dos tumores ovarianos ainda está sob investigação, mas está certo que os tumores relacionados ao *BRCA1* e ao *BRCA2*, bem como um subconjunto de tumores serosos ovarianos esporádicos, provavelmente surjam a partir do epitélio das tubas uterinas em vez do epitélio ovariano.

Tumores de Células Germinativas

Os tumores das células germinativas representam de 15% a 20% de todos os tumores ovarianos. A *maioria é de teratomas císticos benignos*, mas outros, encontrados principalmente em crianças e adultos jovens, podem mostrar comportamento maligno e dificultar o diagnóstico histológico e a terapia. Possuem uma semelhança notável com os tumores de células germinativas dos testículos em homens (Cap. 21) e surgem de maneira semelhante (Fig. 22-37).

Célula germinativa

Disgerminoma

Carcinoma embrionário

Estruturas extraembrionárias

Estruturas embrionárias

Tumor do saco vitelino

Coriocarcinoma não gestacional

Teratoma: Maduro Imaturo

FIGURA 22-37 Histogênese e inter-relacionamentos de tumores de origem nas células germinativas.

Teratomas

Os teratomas são divididos em três categorias: (1) maduros (benignos), (2) imaturos (malignos), e (3) monodérmicos ou altamente especializados.

Teratomas Maduros (Benignos)

A maioria dos teratomas benignos é cística, e geralmente eles são chamados de *cistos dermoides*, pois são quase sempre revestidos por estruturas parecidas com a pele. Os teratomas císticos são geralmente encontrados em mulheres jovens durante a idade reprodutiva. Podem ser descobertos por acaso, mas algumas vezes estão associados a síndromes paraneoplásicas clinicamente importantes, como a encefalite límbica inflamatória, que pode entrar em remissão após a remoção do tumor.

Morfologia

Os teratomas benignos são bilaterais em 10% a 15% dos casos. Caracteristicamente, são cistos uniloculares contendo pelos e material sebáceo (Fig. 22-38). O seccionamento revela uma fina parede revestida de uma epiderme opaca, branco-acinzentada e enrugada, que frequentemente apresenta pelos. No interior da parede, é comum encontrar estruturas dentárias e áreas de calcificação.

FIGURA 22-38 Teratoma maduro cístico do ovário (cisto dermoide) aberto. São evidentes pelos (*inferior*) e uma mistura de tecidos.

Ao exame histológico, a parede do cisto é composta por epitélio escamoso estratificado com glândulas sebáceas subjacentes, pelos e outras estruturas de anexos cutâneos (Fig. 22-39). Na maioria dos casos, é possível identificar estruturas de outras camadas germinativas, como cartilagem, osso, tecido tireoidiano e tecidos neurais. Algumas vezes os cistos dermoides são incorporados na parede de um cistadenoma mucinoso. **Cerca de 1% dos cistos dermoides passa por uma transformação maligna, mais comumente para o carcinoma de células escamosas, mas também para outros cânceres (p. ex., carcinoma da tireoide, melanoma).**

FIGURA 22-39 Teratoma cístico benigno. Visão em pequeno aumento da pele (*canto direito*), sob a qual há tecido cerebral (*canto esquerdo*).

Em raros casos, um teratoma benigno é sólido e composto inteiramente por coleções heterogêneas de aspecto benigno de tecidos e estruturas organizadas, derivadas das três camadas germinativas. Esses tumores supostamente têm a mesma origem histogenética que os cistos dermoides, mas não apresentam uma diferenciação preponderante em derivados ectodérmicos. Pode ser difícil diferenciar essas neoplasias, na inspeção macroscópica, dos teratomas imaturos malignos.

A origem dos teratomas tem sido um tema fascinante há séculos. Algumas crenças populares culpavam bruxas, pesadelos ou adultério com o demônio. O cariótipo de quase todos os teratomas ovarianos benignos é 46, XX. As análises genéticas indicam que a maioria dos teratomas surge a partir de um ovócito depois da primeira divisão meiótica, enquanto uma minoria surge antes da primeira divisão.

Teratomas Monodérmicos ou Especializados

Os teratomas especializados constituem um notável grupo de tumores raros, dos quais os mais comuns são o *struma ovarii* e o *carcinoide*. São sempre unilaterais, embora um teratoma contralateral possa estar presente. O *struma ovarii* é inteiramente composto por tecido tireóideo maduro, que pode ser funcional e causar hipertireoidismo. O carcinoide ovariano, que aparentemente surge a partir do tecido intestinal encontrado em teratomas, pode também ser funcional; particularmente se for grande (>7 cm), pode produzir 5-hidroxitriptamina o suficiente para causar a síndrome carcinoide, mesmo na ausência de metástase hepática, já que as veias dos ovários são diretamente ligadas à circulação sistêmica. O carcinoide ovariano primário pode ser distinto do carcinoide intestinal metastático, que é praticamente sempre bilateral. Ainda mais raro é o carcinoide estrumatoso, uma combinação de *struma ovarii* e carcinoide no mesmo ovário. Somente cerca de 2% dos carcinoides em teratomas sofrem metástase.

Teratomas Imaturos Malignos

Esses são tumores raros que diferem dos teratomas benignos pelo fato de que os tecidos componentes lembram o

tecido embrionário ou imaturo. O tumor é encontrado principalmente em adolescentes pré-púberes e mulheres jovens, com a idade média correspondendo a 18 anos.

Morfologia

Os tumores são volumosos, têm uma superfície externa lisa, e tendem a ter aparência sólida aos cortes. Podem estar presentes pelos, material sebáceo, cartilagem, osso e calcificação, junto com áreas de necrose e hemorragia. Ao exame microscópico, existem quantidades variáveis de elementos imaturos de neuroepitélio, cartilagem, osso, músculo e outros. Um risco importante para a subsequente disseminação extraovariana é o grau histológico do tumor (I a III), que se baseia na proporção de tecido contendo neuroepitélio imaturo (Fig. 22-40).

FIGURA 22-40 Teratoma imaturo do ovário ilustrando neuroepitélio primitivo.

Os teratomas imaturos crescem rapidamente, com frequente penetração na cápsula e disseminação local ou a distância. Contudo, os tumores em estádio I, particularmente aqueles com histologia de baixo grau (grau 1), têm um prognóstico excelente. Os tumores de maior grau confinados ao ovário geralmente são tratados com quimioterapia profilática. A maioria das recorrências se desenvolve nos primeiros 2 anos, e a ausência de doença além desse período indica uma excelente possibilidade de cura.

Disgerminoma

A disgerminoma é o equivalente ovariano do seminoma dos testículos. Os disgerminomas representam aproximadamente 2% de todos os cânceres do ovário e cerca de 50% dos tumores malignos de células germinativas ovarianas. Podem ocorrer na infância, mas 75% ocorrem na 2ª e 3ª décadas. Alguns ocorrem em pacientes com disgenesia gonadal, incluindo pseudo-hermafroditismo. A maioria desses tumores não tem função endócrina. Alguns poucos produzem níveis elevados de gonadotrofina coriônica, um achado que se correlaciona com a presença de células gigantes sinciciotrofoblásticas. Assim como os seminomas, os disgerminomas expressam o OCT-3, o OCT-4, e o NANOG. Esses fatores de transmissão estão envolvidos na manutenção da pluripotencialidade. Eles também expressam o receptor tirosina-cinase KIT e aproximadamente um terço tem

mutações ativadoras no gene *KIT*. Essas proteínas são marcadores diagnósticos úteis e, no caso de KIT, também podem servir como um alvo terapêutico.

Morfologia

A maioria dos germinomas (80% a 90%) consiste em tumores unilaterais que variam em tamanho — desde nódulos pouco visíveis até massas que praticamente preenchem todo o abdome. Na superfície de corte, eles se mostram branco-amarelados a rosa-acinzentados, e frequentemente são macios e carnosos. Como o seminoma, ele é composto por grandes células vesiculares que possuem um citoplasma claro, limites celulares bem definidos e núcleos regulares de localização central. As células do tumor crescem em lençóis ou cordões separados por escasso estroma fibroso (Fig. 22-41), que é infiltrado por linfócitos maduros e contém granulomas ocasionais. Às vezes, pequenos nódulos de disgerminoma são encontrados na parede do que seria, de outra maneira, apenas um teratoma cístico benigno. Inversamente, um tumor predominantemente disgerminomatoso pode conter um pequeno teratoma cístico.

FIGURA 22-41 Disgerminoma mostrando células tumorais poliédricas com núcleos redondos e inflamação adjacente.

Todos os disgerminomas são malignos, porém o grau de atipia histológica é variável, e apenas um terço é agressivo. Um tumor unilateral que não tenha ultrapassado a cápsula e se espalhado para fora do ovário apresenta um excelente prognóstico (taxa de cura de até 96%) após uma salpingo-ooforectomia simples. Essas neoplasias são sensíveis à quimioterapia, e mesmo aquelas que se estenderam além do ovário frequentemente podem ser curadas. Em geral, a sobrevida ultrapassa 80%.

Tumor do Saco Vitelino

Embora raro, o tumor do saco vitelino (também conhecido como *tumor do seio endodérmico*) ainda é classificado como o segundo tumor maligno mais comum com origem nas células germinativas. Acredita-se que seja derivado

da diferenciação de células germinativas malignas ao longo da linhagem extraembrionária do saco vitelino (Fig. 22-37). À semelhança do saco vitelino normal, as células tumorais produzem *α-fetoproteína*. Seu aspecto histológico característico consiste em uma estrutura semelhante a um glomérulo, composta por um vaso sanguíneo central envolvido por células tumorais dentro de um espaço também revestido por células tumorais (*corpo de Schiller-Duval*) (Fig. 22-42). Gotículas hialinas intra e extracelulares evidentes estão presentes em todos os tumores, algumas das quais são marcadas para α-fetoproteína por técnicas de imunoperoxidase.

FIGURA 22-42 Um corpo de Schiller-Duval no carcinoma do saco vitelino.

A maioria das pacientes é de crianças ou mulheres jovens que apresentam dor abdominal e uma massa pélvica de crescimento rápido que parece envolver um único ovário. Em combinação com quimioterapia, há mais de 80% de chance de sobrevida, independentemente do estágio da doença.

Coriocarcinoma

Mais comumente de origem placentária, o coriocarcinoma, assim como o tumor do saco vitelino, é um exemplo de diferenciação extraembrionária de células germinativas malignas. Considera-se, geralmente, que uma origem a partir de células germinativas só pode ser confirmada em meninas pré-púberes, porque após essa idade não é possível excluir uma origem proveniente de uma gravidez ectópica ovariana.

A maioria dos coriocarcinomas ovarianos existe em combinação com outros tumores de células germinativas, e coriocarcinomas puros são extremamente raros. Eles são histologicamente idênticos às lesões placentárias mais comuns (ver adiante). Os tumores ovarianos são agressivos e geralmente já sofreram metástases hematógena para os pulmões, fígado, ossos e outros locais, no momento do diagnóstico. Como todos os coriocarcinomas, eles elaboram altos níveis de *gonadotrofinas coriônicas*, o que às vezes é útil para estabelecer o diagnóstico ou detectar recorrências. Em contraste aos coriocarcinomas derivados do tecido placentário, aqueles que se originam no ovário em geral são insensíveis à quimioterapia e frequentemente são fatais.

Outros Tumores de Células Germinativas

Estes incluem (1) carcinoma embrionário, um tumor altamente maligno de elementos embrionários primitivos, histologicamente semelhante aos tumores originados nos testículos (Cap. 21); (2) poliembrioma, um tumor maligno contendo os assim chamados corpos embrioides; e (3) tumor de células germinativas misto, contendo várias combinações de disgerminoma, teratoma, tumor do saco vitelino e coriocarcinoma.

Conceitos-chave

Tumores de Células Germinativas

- Os tumores das células germinativas representam de 15% a 20% de todos os tumores ovarianos.
- A maioria é de teratomas císticos maduros (cistos dermoides) em mulheres na idade reprodutiva.
- Os restantes ocorrem em mulheres jovens e crianças; nestes grupos etários, domina o tumor maligno.
- Os teratomas imaturos são diferenciados dos maduros pela presença de elementos imaturos, que consistem frequentemente em neuropitélio primitivo.
- Os tumores de células germinativas exibem várias linhas de diferenciação em ovogônias (disgerminoma), saco vitelino extraembrionário (tumores do saco vitelino), placenta (coriocarcinoma), ou camadas germinativas múltiplas (teratoma).

Tumores do Estroma e dos Cordões Sexuais

Estas neoplasias ovarianas são derivadas do estroma do ovário, que, por sua vez, é derivado dos cordões sexuais da gônada embrionário*. O mesênquima gonadal sem diferenciação por fim produz tipos específicos de células tanto nas gônadas de homens (Sertoli e Leydig) quanto de mulheres (granulosa e teca), e tumores que lembram todos esses tipos celulares podem ser identificados no ovário. Além disso, como algumas dessas células normalmente secretam estrogênios (células da granulosa e da teca) ou andrógenos (células de Leydig), os seus tumores correspondentes podem ser tanto feminilizantes (células tumorais da granulosa/teca), quanto masculinizantes (tumores das células de Leydig).

Tumores de Células da Granulosa

Os tumores de células da granulosa são compostos por células que lembram as células da granulosa de um folículo ovariano em desenvolvimento. Eles são divididos de maneira geral em tumores de células da granulosa tipo adulto e tipo juvenil, com base na idade do paciente, mas também em achados morfológicos. Juntas, essas neoplasias representam cerca de 5% de todos os tumores ovarianos, e os tumores de células da granulosa tipo adulto representam 95% de todos os tumores de células da granulosa. Embora possam ser descobertos em qualquer idade, aproximadamente dois terços ocorrem em mulheres na pós-menopausa.

Morfologia

Os tumores das células da granulosa geralmente são unilaterais e variam de focos microscópicos a grandes massas encapsuladas, sólidas e císticas. Os tumores hormonalmente ativos exibem uma coloração amarela nas suas superfícies de corte, devido aos lipídios intracelulares.

O componente de células da granulosa desses tumores tem vários padrões histológicos. As células pequenas, cuboides a poligonais, crescem em cordões, lençóis ou faixas anastomosantes (Fig. 22-43*A*). Ocasionalmente, pequenas estruturas bem nítidas, semelhantes a glândulas, preenchidas com um material acidófilo, lembram folículos imaturos (**corpos de Call-Exner**). Quando essas estruturas são evidentes, o diagnóstico é simples. Por vezes, há um predomínio de componente de tecoma, que consiste em grupamentos ou lençóis de células que variam de cuboides a poligonais (veja adiante). Em alguns tumores, as células da granulosa ou da teca mostram-se mais arredondadas e apresentam um citoplasma amplo, característico de luteinização (i.e., tumores de células da teca-granulosa luteinizadas).

FIGURA 22-43 Tumor de células da granulosa. **A,** As células tumorais estão dispostas em lençóis com estruturas pontuais semelhantes a folículos (corpos de Call-Exner). **B,** A forte positividade imuno-histoquímica com um anticorpo para inibina caracteriza esses tumores.

Os tumores das células da granulosa têm importância clínica por dois motivos: (1) podem elaborar uma grande quantidade de estrogênio, e (2) comportam-se como malignidades de baixo grau. Os tumores funcionalmente ativos em meninas pré-púberes (tumores de células da granulosa tipo juvenil) podem produzir desenvolvimento sexual precoce em meninas. Em mulheres adultas, também estão associados à doença proliferativa das mamas, hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial, que no final se desenvolvem em cerca de 10% a 15% das mulheres com tumores produtores de esteroides. Ocasionalmente, os tumores de células da granulosa produzem andrógenos, masculinizando a paciente.

Todos os tumores de células da granulosa são potencialmente malignos. É difícil predizer seu comportamento biológico a partir do ponto de vista histológico. A probabilidade de comportamento maligno (recorrência, extensão) varia de 5% a 25%. Em geral, os tumores malignos seguem um curso indolente, no qual as recorrências locais podem ser passíveis de terapia cirúrgica. Recorrências na pelve e no abdome podem aparecer 10 a 20 anos após a remoção do tumor original. A taxa de sobrevida em 10 anos corresponde a aproximadamente 85%. Tumores compostos predominantemente por células da teca quase nunca são malignos.

Níveis séricos e tissulares elevados de *inibina*, um produto das células da granulosa, estão associados aos tumores de células da granulosa. Esse marcador biológico pode ser útil para identificar tumores de células da granulosa e outros tumores do estroma do cordão sexual, e para monitorar pacientes que estejam sendo tratadas para essas neoplasias (Fig. 22-43*B*). Estudos recentes relataram mutações do gene *FOXL2* em 97% dos tumores de células da granulosa do tipo adulto. Embora os detalhes ainda tenham que ser trabalhados, o *FOXL2* codifica um fator de transcrição importante no desenvolvimento das células da granulosa, o que presumivelmente explica sua forte associação com esse tipo de tumor. É interessante notar que as mutações no *FOXL2*, em um pequeno estudo, eram infrequentes no tumor da granulosa tipo juvenil, sugerindo que seja geneticamente distinto do tipo adulto.

Fibromas, Tecomas e Fibrotecomas

Tumores originados do estroma ovariano, compostos por fibroblastos (fibromas) ou células fusiformes amplas com gotículas lipídicas (tecomas), são relativamente comuns e representam cerca de 4% de todos os tumores do ovário (Fig. 22-44*A*). Muitos tumores contêm uma mistura dessas células e são chamados de *fibrotecomas*. Tecomas puros são raros, porém tumores com predomínio dessas células podem ser hormonalmente ativos. Em contraste, os fibromas, via de regra, são hormonalmente inativos.

FIGURA 22-44 Fibromas ovarianos. **A,** Tecoma-fibroma composto de células estromais volumosas e diferenciadas com aparência tecal. **B,** Grande fibroma do ovário seccionado, com aparência de uma massa branca e firme (*à direita*). A tuba uterina está conectada.

Os fibromas do ovário são unilaterais em aproximadamente 90% dos casos e geralmente são massas sólidas, esféricas ou discretamente lobuladas, encapsuladas, duras, cinza-esbranquiçadas, cobertas pela serosa ovariana intacta e brilhante (Fig. 22-44*B*). Ao exame histológico, são compostos por fibroblastos bem diferenciados, entremeados por escasso estroma colagenoso. Áreas focais de diferenciação tecal podem ser identificadas.

Esses tumores geralmente são percebidos como uma massa pélvica, algumas vezes acompanhada de dor e de outras duas associações curiosas. A primeira é a ascite, que é encontrada em aproximadamente 40% dos casos nos quais os tumores medem mais de 6 cm de diâmetro. Raramente também ocorre um hidrotórax, em geral somente no lado direito. Essa combinação de achados (tumor ovariano, hidrotórax e ascite) é designada de *síndrome de Meigs*. Sua gênese é desconhecida. A segunda associação é com a síndrome de nevos de células basais, descrita no Capítulo 25. A grande maioria dos fibromas, fibrotecomas e tecomas é benigna. Raramente, são identificados fibromas celulares com atividade mitótica e maior razão núcleo-citoplasma. Uma vez que podem seguir um curso maligno, são chamados de *fibrossarcomas*.

Tumores de Células de Sertoli-Leydig

Estes tumores são geralmente funcionais, e comumente produzem masculinização ou defeminilização, mas alguns têm efeitos estrogênicos. As células tumorais recapitulam, até certo ponto, as células testiculares de Sertoli ou de Leydig em vários estágios de desenvolvimento. Ocorrem em mulheres de todas as idades, embora a incidência máxima seja observada na 2ª e 3ª décadas. Em mais da metade dos casos as células tumorais têm mutações no *DICER1*, um gene que, como você lembra, codifica uma endonuclease essencial para o processamento correto de micro-RNAs (Cap. 1). A presença das mutações do *DICER1* sugere que a gênese das células estromais com tendência a ser masculinas envolvem anormalidades da expressão genética relacionadas à desregulação de micro-RNAs.

Morfologia

Estes tumores são unilaterais e podem lembrar, ao exame macroscópico, os tumores das células da granulosa. A superfície de corte geralmente é sólida e varia de cinza a um castanho-dourado (Fig. 22-45*A*). Sob o exame microscópico, são vistos diferentes graus de diferenciação. Os tumores bem diferenciados exibem túbulos compostos por células de Sertoli ou células de Leydig, intercalados com estroma (Fig. 22-45*B*). As formas intermediárias apresentam apenas esboços de túbulos imaturos e grandes células de Leydig eosinófilas. Os tumores pouco diferenciados apresentam um padrão sarcomatoso, com uma disposição desordenada de cordões de células epiteliais. As células de Leydig podem estar ausentes. Elementos heterólogos, como glândulas mucinosas, osso e cartilagem, podem estar presentes em alguns tumores.

FIGURA 22-45 Tumor de células de Sertoli. **A,** Fotografia ilustrando a aparência amarelo-dourada característica do tumor. **B,** Fotomicrografia mostrando túbulos bem diferenciados de células de Sertoli. (Cortesia do Dr. William Welch, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachussets.)

A incidência de recorrência ou metástase dos tumores de células de Sertoli-Leydig é inferior a 5%. Essas neoplasias bloqueiam o desenvolvimento sexual feminino normal em crianças e causam defeminilização em mulheres, manifestada por atrofia das mamas, amenorreia, esterilidade e perda de cabelo. A síndrome pode progredir para uma notável virilização (hirsutismo) associada à distribuição masculina dos pelos, hipertrofia do clitóris e alterações da voz.

Outros Tumores do Estroma e do Cordão Sexual

Há vários outros tumores ovarianos incomuns, porém distintos, de origem no cordão sexual ou estromal, que geralmente produzem hormônios esteroides.

- Os *tumores de células do hilo* (*tumores de Leydig puros*) geralmente derivam de grupos de células poligonais dispostas em torno de vasos hilares. Esses tumores unilaterais raros são compostos por grandes células de Leydig carregadas de lipídios, com limites nítidos e estruturas citoplasmáticas características chamadas cristaloides de Reinke. As mulheres com tumores de células hilares geralmente apresentam-se com evidências de masculinização na forma de hirsutismo, mudanças vocais e aumento clitoriano, mas essas mudanças são mais leves do que aquelas vistas na associação com os tumores das células de Sertoli-Leydig. Os tumores produzem predominantemente testosterona. O tratamento consiste na excisão cirúrgica. Os tumores de células hilares verdadeiros quase sempre são benignos.
- O *luteoma de gravidez* refere-se a um tumor raro que lembra bastante o corpo lúteo da gravidez. Esses tumores foram associados à virilização em pacientes grávidas e em seus respectivos bebês do sexo feminino.
- O *gonadoblastoma* é um tumor incomum composto por células germinativas e derivados do estroma do cordão sexual semelhantes a células de Sertoli e da granulosa imaturas. Ocorre em indivíduos com desenvolvimento sexual anormal e em gônadas de natureza indeterminada. Oitenta por cento dos pacientes têm fenótipo feminino e 20% têm fenótipo masculino, com testículos criptorquídicos e órgãos secundários internos femininos. Um disgerminoma coexistente ocorre em 50% dos casos. O prognóstico é excelente se o tumor for completamente removido.

Conceitos-chave

Tumores do Estroma e do Cordão Sexual

- Os tumores das células da granulosa são o tumor maligno mais comum nessa categoria. São tumores indolentes, mas podem recorrer 10 a 20 anos após a ressecção do tumor primário. São, com frequência, hormonalmente ativos e estão associados a hiperplasia endometrial/câncer.
- Os fibromas são tumores benignos relativamente comuns, compostos por fibroblastos. São predominantemente unilaterais e, em geral, hormonalmente inativos.

- Os tecomas puros são raros, mas podem estar hormonalmente ativos.
- Os tumores de células de Sertoli-Leydig comumente apresentam-se com masculinização e menos de 5% recorrem ou dão origem a metástase.

Tumores Metastáticos

Os tumores metastáticos mais comuns do ovário são derivados de tumores de origem mülleriana: o útero, a tuba uterina, o ovário contralateral ou o peritônio pélvico. Os tumores extramüllerianos metastáticos para o ovário mais comuns são os carcinomas da mama e do trato gastrointestinal, incluindo cólon, estômago, trato biliar e pâncreas. Esse grupo também inclui os raros casos de pseudomixoma *peritonei*, derivados de tumores do apêndice. Um exemplo clássico de carcinoma gastrointestinal metastático envolvendo os ovários é chamado de *tumor de Krukenberg*, caracterizado por metástases bilaterais compostas por células em anel de sinete produtoras de mucina, na maioria das vezes de origem gástrica.

Distúrbios gestacionais e placentários

As doenças da gravidez e as condições patológicas da placenta são causas importantes de morte fetal intrauterina ou perinatal, malformações congênitas, retardo do crescimento uterino, morte materna e morbidade tanto para a mãe quanto para o bebê. São discutidos aqui apenas os distúrbios nos quais o reconhecimento de características morfológicas contribui para entender o problema clínico, incluindo alguns distúrbios selecionados do início da gravidez, do final da gravidez, e neoplasia trofoblástica.

Entender os distúrbios placentários exige um conhecimento prático da anatomia normal da placenta. A placenta é composta por vilosidades coriônicas (Fig. 22-46*A*,*B*) que brotam do córion para fornecer uma grande área de contato entre as circulações fetal e materna. Na placenta madura, o sangue materno entra no espaço interviloso pelas artérias endometriais (artérias espiraladas) e circula ao redor das vilosidades, permitindo a troca gasosa e de nutrientes (Fig. 22-47). O sangue desoxigenado flui de volta do espaço interviloso para a decídua e entra nas veias endometriais. O sangue fetal desoxigenado entra na placenta por duas artérias umbilicais que se ramificam radialmente para formar as artérias coriônicas. As artérias coriônicas se ramificam adicionalmente à medida que entram nas vilosidades. Nas vilosidades coriônicas, elas formam um extenso sistema capilar, deixando o sangue fetal em grande proximidade com o sangue materno. A difusão de gases e nutrientes ocorre através das células endoteliais dos capilares vilosos e pelo sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto adelgaçados. Sob circunstâncias normais, há pouca ou nenhuma mistura entre o sangue materno e o fetal, embora uma quantidade suficiente de DNA fetal livre atinja a circulação materna, de forma a permitir o teste genético pré-natal (Cap. 5). O sangue oxigenado na placenta volta para o feto pela única veia umbilical.

FIGURA 22-46 Placenta normal. **A,** Vilosidades coriônicas de primeiro trimestre, compostas de uma malha delicada de estroma central cercado por duas camadas nítidas de epitélio — a camada externa consistindo em sinciciotrofoblastos (*duas setas*) e a camada interna consistindo em citotrofoblastos (*seta*). **B,** Vilosidades coriônicas de terceiro trimestre compostas de estroma com rede densa de capilares dilatados, cercada por sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos acentuadamente adelgaçados (mesmo aumento que em **A**).

FIGURA 22-47 Diagrama da anatomia placentária. Dentro do limite externo do miométrio encontra-se uma camada da decídua, da qual os vasos maternos se originam e enviam sangue para e a partir dos espaços intervilosos. Os vasos umbilicais se ramificam e terminam nas vilosidades placentárias, onde ocorre a troca de nutrientes.

Distúrbios do Início da Gravidez

Aborto Espontâneo

O aborto espontâneo é definido como a perda da gravidez antes de 20 semanas de gestação. A maioria desses casos ocorre antes de 12 semanas. Dez por cento a 15% das gestações clinicamente reconhecidas terminam em aborto espontâneo. Contudo, usando análises sensíveis de gonadotrofina coriônica, foi identificado que outros 20% das gestações iniciais em mulheres sob outros aspectos saudáveis terminam espontaneamente, muitos dos quais sem aviso. Na maioria dos casos individuais, os mecanismos que levam ao aborto no início da gestação são desconhecidos. No entanto, foram identificadas múltiplas causas fetais e maternas de aborto espontâneo. Entre as mais importantes estão as seguintes:

- *Anomalias cromossômicas fetais* como aneuploidia, poliploidia e translocações estão presentes em aproximadamente 50% dos abortos precoces. Defeitos genéticos mais sutis, para os quais testes genéticos de rotina não estão prontamente disponíveis, respondem por uma fração adicional de abortos.
- *Fatores endócrinos maternos* incluem defeito da fase lútea, diabetes inadequadamente controlado e outros distúrbios endócrinos não corrigidos.
- *Defeitos físicos do útero*, como leiomiomas submucosos, pólipos uterinos ou malformações uterinas, podem impedir ou interromper a implantação.
- *Distúrbios sistêmicos que afetem a vasculatura materna*, como a síndrome do anticorpo antifosfolipídico, coagulopatias e hipertensão.
- *Infecções* por protozoários (*Toxoplasma*), bactérias (*Mycoplasma, Listeria*) ou um grande número de vírus. A infecção ascendente é particularmente comum nos abortos de 2° trimestre.

Gravidez Ectópica

A gravidez ectópica se refere à implantação do feto em um local diferente do local intrauterino normal. O lugar mais comum é a tuba uterina extrauterina (aproximadamente 90% dos casos). Outros locais incluem o ovário, a cavidade abdominal e a porção intrauterina da tuba uterina (gravidez cornual). As gravidezes ectópicas representam 2% das gravidezes confirmadas. A condição predisponente mais importante, presente em 35% a 50% das pacientes, é a *doença inflamatória pélvica* prévia resultando em cicatrização do interior da luz tubária (salpingite crônica). O risco de gravidez ectópica também aumenta com a cicatrização e adesões peritubárias, que podem ser causadas por apendicite, endometriose e cirurgia anterior. Em alguns casos, porém, as tubas uterinas são aparentemente normais. O uso de dispositivo contraceptivo intrauterino está associado com o dobro de aumento de gravidezes ectópicas.

A gravidez ovariana resulta da fertilização e aprisionamento do óvulo no interior do folículo no exato momento de sua ruptura. As gestações abdominais podem se desenvolver quando o óvulo fertilizado não consegue entrar ou cai da extremidade fimbriada da tuba uterina. Em cada local anormal, o óvulo fertilizado se desenvolve como se fosse normal, formando tecido placentário, saco amniótico e feto. O local de implantação também pode desenvolver mudanças deciduais.

Morfologia

A gravidez tubária é a causa mais comum de hematossalpinge (tuba uterina preenchida com sangue) e deve ser sempre suspeitada quando um hematoma tubário estiver presente. Inicialmente, o saco embrionário, cercado por tecido placentário composto por vilosidades coriônicas imaturas, implanta-se na luz da tuba uterina. As células trofoblásticas e vilosidades coriônicas então invadem a parede da tuba uterina como o faria no útero durante a gravidez normal. **Com o tempo, o crescimento do saco gestacional expande a tuba uterina, causando um adelgaçamento e ruptura da parede. A ruptura frequentemente resulta em hemorragia intraperitoneal acentuada, a qual às vezes é fatal**. Menos comumente, a gravidez tubária pode passar por regressão e reabsorção espontâneas, ou ser expulsa através da extremidade fimbriada da tuba, em direção à cavidade abdominal (aborto tubário).

Aspectos Clínicos

A ruptura de uma gravidez tubária constitui uma emergência médica. O curso clínico da gravidez ectópica

tubária é caracterizado pelo surgimento de dor abdominal de moderada a grave, e sangramento vaginal 6 a 8 semanas após o último período menstrual, relacionado com a distensão e ruptura da tuba uterina. Nesses casos, a paciente pode desenvolver rapidamente um *choque hemorrágico* com sinais de abdome agudo, e, portanto, o diagnóstico precoce é crítico. O diagnóstico é baseado na determinação das concentrações de gonadotrofina coriônica, na ultrassonografia pélvica, na biópsia do endométrio (que mostra a decídua sem vilosidades coriônicas ou local de implantação) e/ou laparoscopia. Apesar dos avanços na rapidez do diagnóstico, a gravidez ectópica ainda representa de 4% a 10% das mortes relacionadas à gravidez.

Distúrbios do Final da Gravidez

Os distúrbios que ocorrem no 3° trimestre da gravidez estão relacionados à complexa anatomia da placenta em maturação. A interrupção completa do fluxo sanguíneo pelo cordão umbilical decorrente de qualquer causa (p. ex., nós ou compressão) pode ser letal para o feto. As infecções ascendentes envolvendo as membranas corioamnióticas podem levar à sua ruptura e parto prematuro. Uma hemorragia retroplacentária na interface entre a placenta e o miométrio (*descolamento da placenta*) ameaça tanto a mãe quanto o feto. A ruptura dos vasos fetais nas vilosidades terminais pode produzir uma perda significativa de sangue fetal, resultando em lesão fetal ou morte. A má perfusão uteroplacentária pode ser precipitada por implantação ou desenvolvimento anormal da placenta, ou por doença vascular materna. Os efeitos podem variar de um leve retardo do crescimento intrauterino até isquemia uteroplacentária grave e pré-eclâmpsia materna.

Placentas Gemelares

As gestações gemelares são derivadas da fertilização de dois óvulos (dizigóticas) ou da divisão de um óvulo fertilizado (monozigóticas). Há três tipos básicos de placentas gemelares (Fig. 22-48): dicoriônica diamniótica (que podem estar fundidas), monocoriônica diamniótica e monocoriônica monoamniótica. As placentas monocoriônicas resultam em gêmeos monozigóticos (idênticos), e o momento no qual a divisão ocorre determina se um ou dois âmnios estarão presentes. A placentação dicoriônica pode ocorrer com gêmeos monozigóticos ou dizigóticos e não é específica.

Diamniótica dicoriônica

Diamniótica dicoriônica (fundidos)

Diamniótica monocoriônica

Monoamniótica monocoriônica

Córion

Âmnio

Placenta

Líquido amniótico

FIGURA 22-48 Representação em diagrama dos vários tipos de placentas gemelares e suas relações de membranas. (Adaptada de Gersell D, et al: Diseases of the placenta. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York, Springer-Verlag, 1994.)

Uma complicação da gestação gemelar monocoriônica é a *síndrome de transfusão feto-fetal*. As placentas gemelares monocoriônicas possuem anastomoses vasculares que conectam as circulações dos gêmeos, e em alguns casos essas conexões incluem uma ou mais fístulas arteriovenosas. Se essas fístulas aumentarem o fluxo sanguíneo para um gêmeo em detrimento do segundo, um deles será mal perfundido, enquanto o segundo terá sobrecarga de volume. Esse fenômeno constitui a síndrome da transfusão feto-fetal, que, quando é grave, pode resultar na morte de um ou de ambos os fetos.

Anormalidades da Implantação Placentária

Vários tipos de implantações placentárias anormais estão associados a complicações significativas. A *placenta prévia* é uma condição na qual a placenta apresenta implantação no segmento uterino inferior ou no colo uterino, muitas vezes com hemorragia séria no 3° trimestre. Uma placenta prévia completa cobre o óstio cervical interno e consequentemente requer o parto por incisão cesariana para evitar a ruptura da placenta e hemorragia materna fatal durante o parto vaginal. A *placenta acreta* é causada por ausência parcial ou completa da decídua, de tal forma que o tecido viloso placentário adere diretamente ao miométrio, o que leva a uma falha na separação placentária no momento do parto. É uma causa importante de sangramento pós-parto grave com risco potencial de morte. Fatores predisponentes comuns são placenta prévia (em até 60% dos casos) e história de cesariana prévia.

Infecções da Placenta

As infecções na placenta se desenvolvem por duas vias: (1) infecção ascendente pelo canal de parto e (2) infecção hematogênica (transplacentária). As infecções ascendentes são de longe as mais comuns e quase sempre bacterianas; em muitos casos, a infecção localizada das membranas por um organismo produz ruptura prematura das membranas e o parto prematuro. O líquido amniótico pode ser turvo, com exsudato purulento, e histologicamente as membranas corioamnióticas contêm infiltrado de neutrófilos acompanhado por edema e congestão vascular (Fig. 22-49*A*, *B*). A infecção frequentemente desencadeia uma resposta fetal que consiste em "vasculite" dos vasos umbilicais e dos vasos da placa coriônica fetal. De maneira incomum, as infecções bacterianas podem ser fruto da disseminação hematógena da placenta, levando à vilite aguda (Fig. 22-49*C*).

FIGURA 22-49 Infecções placentárias adquiridas por via ascendente e por via hematogênica. Corioamnionite aguda. **A,** No exame macroscópico, a placenta contém membranas opacas, esverdeadas. **B,** Uma fotomicrografia ilustra um exsudato inflamatório denso na superfície amniótica (*seta*). **C,** Intervilosite necrosante aguda, a partir de uma infecção feto-materna por *Listeria*.

A placenta pode ser ainda comprometida por várias infecções hematogênicas, que formam o grupo conhecido

como TORCH (*t*oxoplasmose e *o*utras [sífilis, tuberculose, listeriose], *r*ubéola, *c*itomegalovírus, *h*erpes simples). Elas provocam o surgimento de infiltrados de células inflamatórias crônicas nas vilosidades coriônicas (vilite crônica) e são descritas no Capítulo 10.

Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia

A pré-eclâmpsia se refere a uma síndrome sistêmica caracterizada por disfunção endotelial materna generalizada durante a gravidez, manifestada clinicamente por hipertensão, edema e proteinúria. Ocorre em aproximadamente 3% a 5% das gestantes, geralmente no último trimestre e mais comumente em primíparas (mulheres grávidas pela primeira vez). Algumas dessas mulheres evoluem para doença mais grave, desenvolvendo convulsões. Essa forma mais grave é chamada de *eclâmpsia*. Outras complicações decorrentes da disfunção endotelial sistêmica incluem hipercoagulabilidade, insuficiência renal aguda e edema pulmonar. Aproximadamente 10% das mulheres com pré-eclâmpsia grave desenvolvem anemia hemolítica microangiopática, elevação das enzimas hepáticas e baixo número de plaquetas, caracterizando a chamada síndrome HELLP (Cap. 17). A pré-eclâmpsia deve ser distinguida da hipertensão gestacional, que pode se desenvolver na gravidez sem proteinúria.

Patogenia

Enquanto os mecanismos exatos que levam ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia ainda estão sendo investigados, está claro que a placenta desempenha um papel central na patogenia da síndrome, uma vez que os sintomas desaparecem rapidamente após a eliminação da placenta. As anormalidades críticas na pré-eclâmpsia consistem em disfunção endotelial difusa, vasoconstrição (levando à hipertensão) e aumento da permeabilidade vascular (resultando em proteinúria e edema). Trabalhos recentes demonstraram que esses efeitos mais provavelmente são mediados por fatores derivados da placenta, liberados na circulação materna. Embora a liberação desses fatores e a síndrome clínica ocorram no final da gestação, a patogenia da doença parece estar intimamente ligada aos eventos mais precoces da gravidez e da placentação. As principais aberrações fisiopatológicas parecem ser as seguintes:

- *Vasculatura placentária anormal*. Os eventos que suscitam a patogenia da pré-eclâmpsia são a implantação trofoblástica anormal e uma falha na remodelação fisiológica dos vasos maternos, que é necessária para a irrigação adequada do leito placentário. Na gravidez normal, no local de implantação, as células trofoblásticas extravilosas (células trofoblásticas não associadas às vilosidades coriônicas) invadem a decídua e os vasos deciduais da mãe, destroem o músculo liso vascular e substituem as células endoteliais maternas por células trofoblásticas fetais (formando vasos sanguíneos fetomaternos híbridos). Esse processo transforma as artérias espirais deciduais de vasos de resistência de pequeno calibre em vasos uteroplacentários de grande capacidade sem revestimento de músculo liso (Fig. 22-50). Na pré-eclâmpsia, esse remodelamento não ocorre, deixando a placenta pouco equipada para satisfazer as maiores demandas circulatórias do final da gestação e preparando o cenário para o desenvolvimento de isquemia placentária.

FIGURA 22-50 As alterações fisiológicas nas artérias espirais uterinas e a falha em sua remodelagem na pré-eclâmpsia. (Modificada de Maynard S, et al: Preeclampsia and angiogenic imbalance. Ann Rev Med 59:61, 2008.)

- *Disfunção endotelial e desequilíbrio dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos*. Embora não esteja formalmente provado, postula-se que em resposta à hipoxia, a placenta isquêmica libera fatores na circulação materna, os quais causam um desequilíbrio nos fatores circulantes angiogênicos e antiangiogênicos. Isso, por sua vez, leva à disfunção endotelial materna sistêmica e aos sinais clínicos da doença. Em apoio a essa hipótese, os níveis sanguíneos de dois fatores antiangiogênicos derivados da placenta, a tirosina-cinase tipo FMS solúvel (sFTL) e a endoglina, que antagonizam os efeitos do VEGF e do TGFβ, respectivamente, estão várias ordens de magnitude mais altos em mulheres com pré-eclâmpsia do que nas do grupo-controle saudável. Na pré-eclâmpsia, altos níveis de sFltl e endoglina solúvel provocam a redução da angiogênese muito antes que na gravidez normal. O resultado é um desenvolvimento vascular defeituoso na placenta. Além disso, TGFβ induz

a produção de NO, um potente vasodilatador. Dessa forma, a inibição do TGFβ pela endoglina pode contribuir diretamente para a vasoconstrição sistêmica, hipertensão e irrigação insuficiente.

Estudos em modelos animais também implicam sFltl e endoglina solúvel na patogenia da disfunção endotelial. Quando sFltl e endoglina são superexpressados em conjunto, os ratos desenvolvem proteinúria em faixa nefrótica, hipertensão grave e restrição do crescimento fetal, as marcas registradas da pré-eclâmpsia grave, assim como características da síndrome HELLP, incluindo elevação de enzimas hepáticas, diminuição das contagens de plaquetas e hemólise. Assim, parece que a sFlt1 e a endoglina solúvel são mediadores-chave que ligam a placenta à disfunção endotelial materna característica da pré-eclâmpsia.

- *Anormalidades de coagulação*. A pré-eclâmpsia está associada a um estado hipercoagulabilidade que pode levar à formação de trombos nas arteríolas e capilares por todo o corpo, mas particularmente no fígado, rins, cérebro e glândula hipófise. Essa hipercoagulabilidade provavelmente está relacionada a uma produção endotelial reduzida de PGI_2, um potente fator antitrombótico, e maior liberação de fatores pró-coagulantes. A produção de $PG1_2$ é estimulada pelo VEGF, e as mulheres com pré-eclâmpsia têm diminuição na produção endotelial de $PG1_2$, presumivelmente devido ao antagonismo contra o VEGF pela sFlt1.

Morfologia

A **placenta** revela várias alterações microscópicas, cuja maioria reflete má perfusão, isquemia e lesão vascular. Elas incluem (1) **infartos**, que são maiores e mais numerosos que aqueles vistos em placentas de gravidezes completas, (2) **alterações isquêmicas exageradas** nas vilosidades e trofoblastos coriônicos, que consistem no aumento dos nós sinciciais, (3) **hematomas retroplacentários** frequentes devido ao sangramento e à instabilidade dos vasos uteroplacentários, e (4) **vasos deciduais anormais**, que podem apresentar trombos, ausência de conversão fisiológica normal (descrita anteriormente), necrose fibrinoide ou deposição lipídica intraintimal (aterose aguda) (Fig. 22-51).

FIGURA 22-51 Aterose aguda dos vasos uterinos na eclâmpsia. Observe a necrose fibrinoide nas paredes dos vasos, os macrófagos subendoteliais e o infiltrado linfocítico perivascular. (Cortesia do Dr. Drucilla J. Roberts, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachussets.)

As lesões **hepáticas**, quando presentes, assumem a forma de hemorragias irregulares, focais, subcapsulares e intraparenquimatosas. Ao exame histológico, existem trombos de fibrina nos capilares portais e focos de necrose hemorrágica.

As lesões **renais** são variáveis. Os glomérulos exibem edema acentuado das células endoteliais, depósitos densos amorfos no lado endotelial da membrana basal, e hiperplasia de células mesangiais. Estudos de imunofluorescência mostram abundância de fibrina nos glomérulos. Nos casos mais avançados, trombos de fibrina estão presentes nos glomérulos e nos capilares do córtex. Se a lesão for disseminada e grave, esses trombos produzem destruição completa do córtex no padrão citado como necrose cortical renal bilateral (Cap. 20). O **cérebro** tem focos de hemorragia macro ou microscópicos, juntamente com tromboses de pequenos vasos. Alterações semelhantes são frequentemente encontradas no **coração** e na **hipófise anterior**.

Aspectos Clínicos

A *pré-eclâmpsia* mais comumente começa após 34 semanas de gestação, mas começa mais cedo em mulheres com mola hidatiforme (ver adiante) ou doença renal, hipertensão ou coagulopatias preexistentes. O início é tipicamente insidioso, caracterizado por hipertensão e edema, com proteinúria logo a seguir. Cefaleias e perturbações visuais são eventos sérios e indicativos de pré-eclâmpsia grave, muitas vezes exigindo o parto. A *eclâmpsia* é anunciada pelo envolvimento do sistema nervoso central, incluindo convulsões e eventual coma.

O manejo da pré-eclâmpsia difere dependendo da idade gestacional e da severidade da doença. Para gestações a termo, o parto é o tratamento de escolha, independentemente da severidade da doença. Em gestações com nascimento prematuro, quando o parto pode não ser a melhor opção para o feto, as pacientes com doença leve podem ser tratadas com conduta expectante, com monitoramento atento da mãe e do feto. Entretanto, eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave com disfunção de órgãos-alvo maternos, comprometimento fetal, ou síndrome HELLP constituem indicações para o parto, independentemente da idade gestacional. A terapia anti-hipertensiva não afeta o curso da doença ou melhora sua evolução. A proteinúria e a hipertensão geralmente desaparecem dentro de 1 a 2 semanas após o parto, exceto quando forem anteriores à gravidez. Embora na maioria dos casos tipicamente se acredite que a pré-eclâmpsia não tenha sequelas duradouras, estudos recentes indicam que aproximadamente 20% das mulheres desenvolvem hipertensão e microalbuminúria dentro de 7 anos após uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia. Também ocorre um aumento de duas vezes no risco em longo prazo de doenças vasculares do coração e do cérebro.

Doença Trofoblástica Gestacional

A doença trofoblástica gestacional engloba um espectro de tumores e condições semelhantes a tumores caracterizado por proliferação de tecido placentário, quer seja ele viloso ou trofoblástico. Os principais distúrbios deste tipo são a mola hidatiforme (completa e parcial), mola invasiva, coriocarcinoma e tumor trofoblástico do sítio placentário (PSTT, do inglês, *placental site trophoblastic tumor*).

Mola Hidatiforme

O reconhecimento das molas hidatiformes é importante, pois estão associadas a um aumento no risco de doença trofoblástica persistente (mola invasiva) ou coriocarcinoma. As molas se caracterizam histologicamente pela tumefação cística das vilosidades coriônicas, acompanhada por proliferação trofoblástica variável. São geralmente diagnosticadas durante o início da gravidez (em média 9 semanas) através de ultrassonografia pélvica. As gravidezes molares podem se desenvolver em qualquer idade, mas o risco é maior nas duas extremidades da vida reprodutiva, em adolescentes e entres as idades de 40 e 50 anos. Por motivos pouco explicados, a incidência varia consideravelmente em diferentes regiões do mundo. A mola hidatiforme ocorre aproximadamente uma vez em cada 1.000 a 2.000 gravidezes nos Estados Unidos, mas é duas vezes mais comum no sudeste asiático. Dois tipos de molas benignas e não invasivas — completas e parciais — podem ser identificadas por meio de estudos citogenéticos e histológicos.

Mola Completa

A mola completa resulta da fertilização de um óvulo que perdeu seus cromossomos femininos, e como resultado,

o material genético é derivado completamente do pai (Fig. 22-52*A*,*B*). Noventa por cento apresentam um cariótipo 46,XX, decorrente da duplicação do material genético de um espermatozoide (um fenômeno chamado androgênese). Os outros 10% derivam da fertilização de um óvulo vazio por dois espermatozoides; eles podem possuir um cariótipo 46,XX ou 46,XY. Em molas completas, o embrião morre no início do desenvolvimento, e, portanto, geralmente não é identificado. Os pacientes têm um risco de 2,5% de ter um coriocarcinoma subsequente, e 15% de risco de mola persistente ou invasiva.

FIGURA 22-52 Origem das molas hidatiformes completas e parciais. **A,** As molas completas originam-se mais comumente da fertilização de um óvulo vazio por um único espermatozoide cujos cromossomos são submetidos à duplicação. **B,** Menos comumente, as molas completas originam-se da dispermia, na qual dois espermatozoides fertilizam um óvulo vazio. **C,** As molas parciais surgem a partir de dois espermatozoides fertilizando um único óvulo.

Mola Parcial

As molas parciais resultam da fertilização de um óvulo por dois espermatozoides (Fig. 22-52*C*). Nessas molas, o cariótipo é triploide (p. ex., 69,XXY) ou até mesmo ocasionalmente tetraploide (92, XXXY). Os tecidos fetais tipicamente estão presentes. As molas parciais têm um aumento no risco de doença molar persistente, mas não estão associadas a coriocarcinoma.

Morfologia

O aspecto macroscópico clássico das molas hidatiformes é de uma massa delicada e friável de estruturas císticas, semelhantes a uvas, translúcidas, de paredes finas, consistindo em vilosidades edematosas (hidrópicas) (Figs. 22-53 e 22-54). Na mola completa, as anormalidades microscópicas envolvem a totalidade ou a maior parte do tecido viloso. As vilosidades coriônicas são aumentadas, exibem contornos festonados e cavitação central (cisternas), e são cobertas por trofoblasto extensivamente proliferado, que envolve toda a circunferência das vilosidades. Em contraste, nas molas parciais, apenas uma fração das vilosidades é aumentada e edematosa. A hiperplasia trofoblástica é focal e menos acentuada do que nas molas completas.

FIGURA 22-53 Mola hidatiforme completa. Observe a distensão acentuada do útero pelas vilosidades coriônicas vesiculares. Os anexos (ovários e tubas uterinas) são visíveis nos *lados direito* e *esquerdo* do útero.

FIGURA 22-54 Mola hidatiforme completa demonstrando acentuado aumento viloso, edema e proliferação circunferencial de trofoblastos.

Aspectos Clínicos

A maioria das mulheres com molas parciais e completas iniciais apresenta aborto espontâneo ou é submetida à curetagem devido aos achados no ultrassom mostrando expansão anormal das vilosidades. Nas molas completas, os níveis de gonadotrofina coriônica humana (HCG) encontram-se muito acima daqueles de uma gravidez normal em idade gestacional semelhante. Além disso, a taxa de elevação dos níveis de HCG nas gestações molares ultrapassa as das mulheres com uma ou mesmo múltiplas gravidezes normais. A maioria das molas é removida com sucesso através de curetagem. As pacientes são, então, monitoradas por um período de 6 meses a 1 ano, para assegurar que os níveis de HCG diminuam para os níveis de mulheres não grávidas. A elevação contínua do HCG pode indicar uma *mola persistente ou invasiva*, que se desenvolve em até 15% das gestações molares e é vista mais frequentemente com molas completas. Além disso, 2,5% das molas completas provocam o surgimento de coriocarcinoma gestacional.

Mola Invasiva

A mola invasiva é definida como uma mola que penetra ou até mesmo perfura a parede uterina. Ocorre invasão do miométrio por vilosidades coriônicas hidrópicas, acompanhadas de proliferação tanto do citotrofoblasto quanto do sinciciotrofoblasto. O tumor é localmente destrutivo e pode invadir o tecido paramétrico e os vasos sanguíneos. As vilosidades hidrópicas podem embolizar para locais distantes, como os pulmões e o cérebro, mas não crescem nestes órgãos como metástases reais e eventualmente regridem mesmo sem quimioterapia. O tumor se manifesta clinicamente por sangramento vaginal e aumento uterino irregular. É sempre associado ao aumento persistente da HCG sérica. O tumor responde bem à quimioterapia, mas pode resultar em ruptura uterina e necessitar histerectomia.

Coriocarcinoma

O coriocarcinoma gestacional é uma neoplasia maligna de células trofoblásticas derivadas de uma gravidez

previamente normal ou anormal, como, uma gravidez ectópica extrauterina. O coriocarcinoma é rapidamente invasivo e metastatiza amplamente, porém após ter sido identificado responde bem à quimioterapia.

Incidência

O coriocarcinoma gestacional é uma condição rara que aparece em uma a cada 20.000 a 30.000 gestações nos Estados Unidos. Pode ser precedido por várias condições; 50% são originados em molas hidatiformes, 25% em abortos prévios, aproximadamente 22% seguem gestações normais, e o restante ocorre em gestações ectópicas. Muito raramente, um coriocarcinoma não gestacional pode se desenvolver a partir de células germinativas nos ovários ou no mediastino.

Morfologia

O coriocarcinoma é um tumor macio, carnoso, branco-amarelado, que geralmente tem grandes áreas pálidas de necrose e hemorragia extensa (Fig. 22-55*A*). Histologicamente, ele não produz vilosidades coriônicas e consiste inteiramente em uma proliferação de sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos (Fig. 22-55*B*). As mitoses são abundantes e algumas vezes anormais. O tumor invade o miométrio subjacente, frequentemente penetra nos vasos sanguíneos, e em alguns casos se estende para a serosa uterina e para as estruturas adjacentes.

FIGURA 22-55 Coriocarcinoma. **A,** Coriocarcinoma apresentando-se como uma massa hemorrágica volumosa invadindo a parede uterina. **B,** Fotomicrografia ilustrando citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos neoplásicos. (Cortesia do Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachussets.)

Aspectos Clínicos

O coriocarcinoma uterino geralmente se manifesta como um escape vaginal irregular, dando saída a um fluido marrom, sanguinolento. Essa secreção pode aparecer no decorrer de uma gravidez aparentemente normal, após um aborto espontâneo ou uma curetagem. Às vezes o tumor não aparece até meses após esses eventos. Esse tumor tem uma alta propensão à disseminação hematogênica, e no momento que é descoberto, as radiografias do tórax e ossos podem revelar a presença de lesões metastáticas. Os níveis de HCG estão tipicamente elevados a níveis acima dos encontrados em molas hidatiformes, mas por vezes os tumores produzem pequena quantidade de hormônios, e alguns deles são tão necróticos que os níveis de HCG são baixos. As metástases generalizadas são características. Os locais mais comuns são os pulmões (50%) e vagina (30% a 40%), seguidos em ordem decrescente de frequência pelo cérebro, fígado, ossos e rim.

O tratamento do coriocarcinoma gestacional depende do estágio do tumor, e geralmente consiste na remoção do conteúdo uterino e quimioterapia. Os resultados da quimioterapia para o coriocarcinoma gestacional são espetaculares e resultam em uma remissão de quase 100% das pacientes e uma alta taxa de curas. Muitas pacientes curadas tiveram gestações e partos subsequentes normais. Em contraste, os coriocarcinomas não gestacionais que surgem fora do útero são muito mais resistentes à terapia.

Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário (PSTT)

Os PSTTs compreendem menos do que 2% das neoplasias trofoblásticas gestacionais. São proliferações neoplásicas de trofoblastos extravilosos, também chamados *trofoblastos intermediários*. Na gravidez normal, o trofoblasto extraviloso (intermediário) é encontrado em áreas não vilosas como o local de implantação, em ilhas de células no interior do parênquima placentário, e nas membranas placentárias. Os trofoblastos extravilosos normais consistem em células mononucleares poligonais que possuem citoplasma abundante e produzem o lactogênio placentário humano. O PSTT se apresenta como uma massa uterina acompanhada ou de sangramento uterino anormal ou amenorreia, e HCG moderadamente elevada. Histologicamente, o PSTT é composto por células trofoblásticas malignas infiltrando difusamente o endomiométrio. O tumor acompanha uma gravidez normal (metade dos casos), abortos espontâneos ou mola hidatiforme. As pacientes com doença localizada têm um prognóstico excelente, no entanto, cerca de 10% a 15% das mulheres morrem de doença disseminada.

Leituras sugeridas

Doenças Infecciosas do Trato Genital Inferior

Lee, A. J., Ashkar, A. A. Herpes simplex virus-2 in the genital mucosa: insights into the mucosal host response and vaccine development. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25:92. *[Visão geral da imunopatologia do HSV.]*

Vulva

de Koning, M. N., Quint, W. G.V., Pirog, E. C., et al. Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. *Mod Pathol*. 2008; 21:334. *[Estudo detalhado do HPV no câncer vulvar.]*

Vagina

Schrager, S., Potter, B. E. Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician*. 2004; 69:2395. *[Revisão de resultados clínicos em pacientes com exposição de DES intrauterina.]*

Cérvice

Cutts, F. T., Francheschi, S., Goldie, S., et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ*. 2007; 85:719. *[Revisão do desenvolvimento de vacinas para HPV.]*

Munoz, N., Bosch, F. X., de Sanjose, S., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348:518. *[Estudo original sobre detecção de HPV em carcinomas cervicais.]*

Ostor, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993; 12:186. *[Revisão da literatura sobre a história natural de neoplasias intraepiteliais cervicais.]*

Saslow, D., Runowicz, C. D., Solomon, D., et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2003; 7:67. *[Recomendações atuais para o exame de Papanicolaou.]*

Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370:890. *[Revisão de carcinogênese cervical relacionada ao HPV.]*

Wright, T. C., Jr., Schiffman, M., Solomon, D., et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:304. *[Recomendações atuais para exames de HPV.]*

Útero e Endométrio

Bulun, S. E. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009; 360(3):268–279. *[Revisão original sobre a patogenia da endometriose.]*

Gargett, C. E., Nguyen, H. P., Ye, L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13:235–251. *[Revisão sobre regeneração endometrial.]*

Giudice, L. C. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(25):2389–2398. *[Revisão sobre a fisiopatologia da endometriose.]*

Kuhn, E., Wu, R. C., Guan, B., et al. Identification of Molecular Pathway Aberrations in Uterine Serous Carcinoma by

Genome-wide Analyses. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(19):1503–1513. *[Primeiro estudo a descrever novas mutações em carcinomas serosos.]*

Le Gallo, M., O' Hara, A. J., Rudd, M. L., et al. Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin remodeling and ubiquitin ligase complex genes. *Nat Genet*. 2012; 44:1310–1315. *[Análise sequencial detalhada de carcinomas endometriais serosos.]*

Makinen, N., Mehine, M., Tolvanen, J., et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011; 334:252–255. *[Descoberta de marcos de uma mutação intragênica comum em leiominomas.]*

Yeramian, A., Moreno-Bueno, G., Dolcet, X., et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene*. 2013; 32:403–413. *[Visão geral recente sobre a biologia molecular de carcinomas endometriais.]*

Ovário

Cheng, L., Roth, M., Zhang, S., et al. KIT gene mutation and amplification in dysgerminoma of the ovary. *Cancer*. 2011; 117:2096–2103. *[Estudo clinicopatológico sobre alterações KIT em disgerminomas.]*

Cho, K. R., Shih, I.eM. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:287–313. *[Revisão detalhada da genética molecular de carcinomas ovarianos.]*

Diaz-Padilla, I., Malpica, A. L., Minig, L., et al. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol*. 2012; 126:279–285. *[Revisão da patogenia de carcinomas serosos de baixo grau no ovário.]*

Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7:219–242. *[Visão geral sobre a síndrome policística ovariana.]*

Heravi-Moussavi, A., Anglesio, M. S., Cheng, S. W., et al. Recurrent somatic dicer mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med*. 2012; 366:234–242. *[Estudo sobre mutações em tumores ovarianos não epiteliais.]*

Weigand, K. C., Shah, S. P., Al-Agha, O. M., et al. ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med*. 2010; 363:1532–1543. *[Descoberta de mutação de ARID1A em câncer ovariano]*

Placenta

Baumwell, S., Karumanchi, S. A. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract*. 2007; 106:72. *[Revisão de correlações clínicas e moleculares na fisiopatologia da pré-eclâmpsia.]*

Lurain, J. R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:531. *[Revisão das características clinicopatológicas da gravidez molar.]*

Maynard, S., Epstein, F. H., Karumanchi, S. A. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Ann Rev Med*. 2008; 59:61. *[Revisão de alterações angiogênicas na pré-eclâmpsia.]*

Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., O' Connor, J. F., et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988; 319:189. *[Estudo antigo, mas ainda útil, sobre abortos precoces na gravidez.]*

Nota da Revisão Científica: Segundo os tratados de embriologia, o estroma é parcialmente formado também pelo mesênquima mesonéfrico.

CAPÍTULO 23

A Mama

Susan C. Lester

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Três características importantes diferenciam a mama de outros órgãos. Primeiramente, a principal função, que é o suporte nutricional de um outro indivíduo, o lactente. Em segundo lugar, as estruturas mamárias sofrem alterações periódicas marcantes na fase adulta, particularmente durante a gravidez, antes de involuírem com o avanço da idade. Por último, as mamas são visíveis, e, como resultado, têm um significado social, cultural e pessoal, não compartilhado por outros órgãos. Todas essas características desempenham um papel quando se considera a origem, o quadro clínico e o tratamento das doenças mamárias.

A compreensão das doenças mamárias depende do reconhecimento de sua anatomia e de componentes histológicos, que incluem duas estruturas principais (ductos e lóbulos), dois tipos de células epiteliais (luminal e mioepitelial), e dois tipos de estroma (interlobular e intralobular). Cada elemento pode originar tanto lesões benignas quanto malignas (Fig. 23-1). Entre seis e 10 principais orifícios dos ductos se abrem na superfície da pele no mamilo. As porções superficiais são recobertas por epitélio escamoso queratinizado que muda abruptamente para um epitélio de dupla camada (células luminais ou mioepiteliais) do restante do ducto/sistema lobular. Sucessivas ramificações dos ductos principais, eventualmente, levam à formação da unidade ducto lobular terminal. Em mulheres adultas, os ductos terminais se ramificam em um conglomerado de pequenos ácinos, em forma de cacho de uva, para formar o lóbulo (Figs. 23-1 e 23-2*B*). Em algumas mulheres, esses ductos se estendem para o tecido subcutâneo da parede torácica e para a axila.

FIGURA 23-1 Origens anatômicas das lesões comuns da mama.

Na mama feminina pré-puberal e na mama masculina, o sistema de ductos principais terminam nos ductos terminais. As mudanças na mama são mais dinâmicas e profundas durante a idade reprodutiva das mulheres (Fig. 23-2). Assim como o endométrio, as mamas aumentam e diminuem em cada ciclo menstrual. Na primeira metade do ciclo menstrual, os lóbulos são relativamente inertes. Depois da ovulação, sob a influência do estrogênio e aumento dos níveis de progesterona, a proliferação celular aumenta, assim como o número de ácinos por lóbulo. O estroma intralobular se apresenta extremamente edemaciado. Durante a menstruação, a queda dos níveis hormonais induz a regressão dos lóbulos e o desaparecimento do edema.

FIGURA 23-2 Mudanças no ciclo de vida. **A,** As mamografias em mulheres jovens são tipicamente radiodensas ou brancas, dificultando a detecção das lesões ou calcificações que formam massas (que também são radiodensas). **B,** A densidade da mama de uma mulher jovem se dá por causa do predomímio do estroma interlobular fibroso e da escassez de tecido adiposo. Antes da gravidez, os lóbulos são pequenos e revestidos por estroma intralobular celular frouxo. **C,** Durante a gravidez, as ramificações dos ductos terminais produzem lóbulos maiores e mais numerosos. As células luminais dentro dos lóbulos passam por alterações de lactação, um precursor da produção do leite. **D,** Com o avanço da idade, os lóbulos diminuem de tamanho e número, e o estroma interlobular é substituído por tecido adiposo. **E,** As mamografias são mais radiolucentes com a idade, um resultado do aumento do tecido adiposo, que facilita a detecção de massas radiodensas e calcificações. (**A**, **E**, Cortesia de Dr. Darrell Smith, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Somente com o início da gravidez é que a mama se torna completamente madura e funcional. Os lóbulos aumentam progressivamente em número e tamanho. Ao final da gravidez, a mama é composta quase que inteiramente por lóbulos separados por estroma relativamente escasso (Fig. 23-2*C*). Após o parto, os lóbulos produzem colostro (rico em proteínas), que se transforma em leite (rico em gordura e calorias) em até 10 dias, enquanto os níveis de progesterona diminuem. As alterações permanentes produzidas durante a gravidez podem explicar a redução dos riscos de câncer de mama observada em mulheres que deram à luz durante a juventude. Ao fim da lactação, as células epiteliais entram em apoptose e observa-se uma regressão dos lóbulos. Entretanto, não há uma atrofia completa e, como resultado, uma outra gravidez acarretará um aumento permanente no tamanho e número dos lóbulos.

Depois da 3ª década, bem antes da menopausa, os lóbulos e seu estroma especializado começam a atrofiar (Fig. 23-2*D*) e o estroma interlobular, antes fibroso e radiodenso (Fig. 13-2*A*), é substituído por um tecido adiposo radiolucente (Fig. 23-2*E*). De alguma forma, essas alterações acabam sendo pouco percebidas devido à exposição hormonal endógena (p. ex., estrogênio da gordura armazenada em mulheres obesas) ou exógena (p. ex., terapia de reposição hormonal durante a menopausa).

Distúrbios do Desenvolvimento

Remanescentes da Linha Mamária

Mamilos ou mamas supranumerários resultam da persistência do espessamento epidérmico ao longo da linha mamária, que se estende da axila ao períneo. As doenças que afetam a mama normalmente situada, raramente comprometem o tecido mamário ectópico, que mostra focos hormônio-dependentes e comumente só se apresenta clinicamente na forma de um aumento doloroso durante o período pré-menstrual.

Tecido Mamário Axilar Acessório

Em algumas mulheres, o sistema ductal normal se estende para o tecido subcutâneo da parede torácica ou para a fossa axilar ("cauda axilar de Spence"), fora da área clinicamente identificada como tecido mamário. Como esse tecido não pode ser removido dessas áreas, as mastectomias preventivas reduzem notavelmente, mas não eliminam completamente, o risco de câncer de mama.

Mamilo Invertido Congênito

A falha da eversão do mamilo durante o desenvolvimento é comum e pode ser unilateral. Mamilos invertidos congênitos usualmente têm pouco significado clínico, já que se observa correção espontânea durante a gravidez, ou então a eversão pode acontecer simplesmente por tração. A retração adquirida do mamilo é mais preocupante, já que pode indicar a presença de neoplasia invasiva ou doença inflamatória no mamilo.

Apresentações Clínicas das Doenças Mamárias

Os sintomas mais comuns relatados por mulheres com doenças mamárias são dor, massa palpável, "encaroçamento" (sem uma massa nítida), ou descarga papilar (Fig. 23-3*A*). Elas são todas inespecíficas, mas devem ser avaliadas por conta da possibilidade de malignidade.

FIGURA 23-3 Sintomas da doença mamária e quadro clínico do câncer de mama. **A,** Sintomas comuns da doença mamária. Embora a dor, "encaroçamento" e descarga papilar causem preocupações, esses sintomas estão associados ao câncer em menos de 10% das mulheres afetadas. **B,** Quadro clínico das doenças mamárias. Nos Estados Unidos, mais da metade dos casos de câncer são assintomáticos e são detectados por rastreamentos mamográficos, e aproximadamente outro terço apresenta massas palpáveis, quase todas descobertas pela paciente.

- A *dor* (mastalgia ou mastodinia) é um sintoma comum que pode ser cíclico com as menstruações, ou não cíclico. Dor cíclica difusa pode ocorrer devido a um edema pré--menstrual. Dor não cíclica geralmente está localizada em uma área da mama e pode ser causada por cistos rompidos, lesão física e infecções, mas frequentemente nenhuma lesão específica é identificada. Embora quase todas as massas dolorosas sejam benignas, cerca de 10% dos cânceres de mama se apresentam com dor.
- *Massas palpáveis* são também comuns e devem ser distinguidas da nodularidade normal (ou "granulosidade") da mama. **As lesões palpáveis mais comuns são cistos, fibradenomas e carcinomas invasivos.** Massas palpáveis benignas são mais comuns em mulheres na pré- menopausa, e a probabilidade de malignidade aumenta com a idade. Apenas 10% das massas em mulheres jovens com menos de 40 anos são malignas, quando comparadas com 60% das massas em mulheres com mais de 50 anos. Aproximadamente 50% dos carcinomas estão localizados no quadrante superior externo, 10% no restante dos quadrantes e aproximadamente 20% na região central ou subareolar. Embora quase um terço dos carcinomas sejam detectados primeiramente como uma massa palpável, exames de rastreamento têm pouca eficácia na redução da mortalidade no câncer de mama. Infelizmente, a maioria dos tumores que têm a capacidade de metastatizar, o terão feito quando alcançarem um tamanho que possam ser palpáveis — cerca de 2 a 3 cm.
- A *descarga papilar* é uma descoberta menos comum e mais indicativa de carcinomas quando é espontânea e unilateral, Uma pequena descarga é frequentemente produzida pela manipulação da mama normal. Descargas lácteas (galactorreia) estão associadas a níveis elevados de prolactina (p. ex., um adenoma

hipofisário), hipotireoidismo ou síndromes endócrinas anovulatórias e podem ocorrer em pacientes que estejam usando contraceptivos orais, antidepressivos tricíclicos, metildopa ou fenotiazínicos. O estímulo contínuo dos mamilos também pode induzir lactação. A galactorreia não está associada a malignidade. Descargas hemorrágicas ou serosas são mais comumente causadas por papilomas ductais e cistos. Durante a gravidez, uma descarga hemorrágica pode ocorrer devido ao rápido crescimento e remodelamento das mamas. O risco de malignidade em uma mulher com descarga papilar aumenta com a idade, e está associada com carcinomas em 7% das mulheres com idade abaixo dos 60 anos, e em 30% das mulheres mais velhas.

O rastreamento mamográfico foi introduzido em 1980 como um meio de detectar carcinomas de mama pequenos, não palpáveis e assintomáticos, e atualmente é o meio mais comum de detecção do câncer de mama (Fig. 23-3*B*). A sensibilidade e especificidade da mamografia aumentam com a idade, como resultado da substituição do parênquima fibroso, radiodenso, das jovens, pelo parênquima gorduroso, radiolucente, de mulheres idosas (Fig. 23-2). Aos 40 anos, a probabilidade de uma lesão observada na mamografia ser câncer é de somente 10%, mas isso eleva-se para mais de 25% em mulheres acima dos 50 anos. **Os principais sinais mamográficos de carcinoma mamário são densidades e calcificações**:

- *Densidades*. As lesões mamárias que substituem o estroma adiposo da mama por tecido radiodenso formam as densidades mamográficas. Densidades arredondadas são mais comumente alterações benignas, fibradenomas ou cistos (Fig. 23-27), enquanto os carcinomas invasivos geralmente formam massas irregulares (Fig. 23-22). A mamografia pode identificar tumores pequenos e não palpáveis, que são, em média, aproximadamente metade do tamanho dos carcinomas invasivos detectados na palpação (i.e., 1 cm em vez de 2 a 3 cm).
- *Calcificações*. As calcificações são formadas em secreções, restos necróticos ou estroma hialinizado. As calcificações geralmente estão associadas a lesões benignas, como grupamentos de cistos apócrinos, fibradenomas hialinizados e adenose esclerosante (Fig. 23-6). Calcificações associadas a malignidade são geralmente pequenas, irregulares, numerosas e agrupadas. Os exames de rastreamento aumentaram o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), já que são mais comumente detectados como calcificações mamográficas (Figs. 23-14 e 23-17).

Aproximadamente 10% dos carcinomas invasivos não são detectados pela mamografia. As principais causas são a presença de tecido radiodenso adjacente (especialmente em mulheres jovens) que oculta o tumor, o tamanho pequeno, um padrão infiltrativo difuso com pouca ou nenhuma reação desmoplásica, ou a localização perto da parede torácica ou na periferia da mama. A incapacidade de se visualizar uma massa palpável não indica que ela é benigna, e todas as massas palpáveis requerem investigação posterior. Outros exames de imagem podem ser úteis. Por exemplo, a ultrassonografia distingue lesões sólidas das císticas e define com maior precisão os limites das lesões sólidas, enquanto a ressonância nuclear magnética (RNM) detecta os carcinomas pela rápida captação de contraste devido ao aumento da vascularização e ao fluxo sanguíneo tumoral.

Embora a queda do número de óbitos por câncer de mama seja parcialmente atribuída ao diagnóstico precoce pela mamografia, os efeitos benéficos do rastreamento são menores que o originalmente previsto por várias razões. Entre 70% e 80% dos tumores detectados na mamografia já são invasivos, e muitos deles já metastatizaram. Além disso, os carcinomas que mais levam à morte são os que menos são detectados na mamografia. Esses casos fatais acometem mulheres jovens, com idade inferior à indicada para rastreamento mamográfico, ou são neoplasias que crescem rápido e se desenvolvem no intervalo entre as mamografias. Por sua vez, alguns carcinomas detectados pela mamografia são clinicamente irrelevantes, já que têm comportamento indolente e nunca causaram danos aos pacientes (situação comum em muitos cânceres de próstata, Cap. 21). Embora a importância seja discutida, estima-se que entre 10% e 30% dos carcinomas invasivos detectados pela mamografia estejam nesta categoria.

Distúrbios Inflamatórios

Doenças inflamatórias da mama são raras (responsáveis por menos de 1% dos sintomas mamários) e são causadas por infecções, doenças autoimunes ou reações do tipo corpo estranho à queratina ou secreções extravasadas. O "carcinoma inflamatório" simula uma inflamação ao obstruir vasos linfáticos da derme com um êmbolo tumoral, e deve sempre ser considerado em mulheres que apresentem a mama edemaciada e de aspecto eritematoso.

Mastite Aguda

A mastite bacteriana aguda geralmente ocorre durante o 1° mês da amamentação e é causada por uma infecção bacteriana local quando a mama está mais vulnerável, devido às rachaduras e fissuras nos mamilos. Por essa porta de entrada, o *Staphylococcus aureus* ou, menos comumente, estreptococos invadem o tecido mamário. A mama fica eritematosa e dolorosa, e frequentemente há febre. Inicialmente, apenas um sistema ductal ou setor da mama é envolvido. Se não tratada, a infecção pode se espalhar por toda a mama. Os abscessos em infecções por *Staphylococcus* podem ser únicos ou múltiplos, enquanto no caso dos estreptococos, a infecção se desenvolve na forma de celulite.

Muitos casos de mastite puerperal são facilmente tratados com antibióticos apropriados e expressão contínua do leite da mama. Raramente a drenagem cirúrgica é necessária.

Metaplasia Escamosa dos Ductos Galactíferos

A metaplasia escamosa dos ductos galactíferos é conhecida por vários nomes, incluindo abscesso subareolar recorrente, mastite periductal e doença de Zuska. Mulheres e, algumas vezes, homens apresentam-se com massa subareolar eritematosa e dolorosa que clinicamente aparenta ser um abscesso bacteriano. Em casos recorrentes, frequentemente um trajeto de fístula se forma abaixo da musculatura lisa do mamilo e se abre na pele, no topo da aréola. Muitas mulheres têm mamilo invertido, em consequência da inflamação subjacente. Mais de 90% das pessoas acometidas são fumantes. Foi sugerido que a deficiência relativa de vitamina A associada ao fumo ou a exposição às substâncias tóxicas da fumaça do cigarro alteram a diferenciação do epitélio ductal.

Morfologia

A principal característica é a **metaplasia escamosa com queratinização** dos ductos mamilares (Fig. 23-4). A camada de queratina dessas células obstrui o sistema ductal, causando dilatação e eventualmente ruptura do ducto. Uma exuberante resposta inflamatória crônica granulomatosa se desenvolve quando ocorre o extravasamento de queratina no tecido periductal adjacente. Em casos recorrentes, uma infecção secundária por bactérias anaeróbicas pode ocorrer, causando uma inflamação aguda.

FIGURA 23-4 Metaplasia escamosa de ductos galactíferos. Quando a metaplasia escamosa se estende profundamente para dentro do ducto mamilar, a queratina fica presa e se acumula. Se o ducto se rompe, a subsequente resposta inflamatória à queratina resulta em uma massa dolorosa eritematosa. O trato da fístula pode se projetar através do músculo liso do mamilo para se abrir no topo da aréola.

Uma simples incisão drena a cavidade do abscesso, no entanto, a recorrência é comum nos casos em que o epitélio queratinizado lesado permanece. Em muitos casos, a remoção cirúrgica em bloco dos ductos e trajetos da fístula é curativa. Se uma infecção bacteriana secundária está presente, os antibióticos também têm um papel terapêutico.

Ectasia Ductal

A ectasia ductal apresenta-se como uma massa palpável periareolar, frequentemente associada a descarga papilar espessa, esbranquiçada, e ocasionalmente com retração da pele. Dor e vermelhidão são incomuns. Essa alteração tende a ocorrer durante a 5ª ou 6ª década de vida, geralmente em multíparas. Diferentemente da metaplasia escamosa dos ductos galactíferos, não está associada com o tabagismo.

Morfologia

Ductos dilatados são preenchidos por secreções espessas e numerosos macrófagos repletos de lipídios. Quando rompidos, ocorre uma reação inflamatória crônica intersticial e periductal, composta por linfócitos, macrófagos e número variado de plasmócitos (Fig. 23-5). Os granulomas podem se formar em volta dos depósitos de colesterol e secreções. A consequente fibrose produz uma massa irregular com retratação da pele e do mamilo.

FIGURA 23-5 Ectasia ductal. A inflamação crônica e fibrose envolvem um ducto ectasiado preenchido por resíduos espessos. A resposta fibrótica pode produzir uma massa firme irregular que simula o carcinoma invasivo na palpação ou mamografia.

A importância dessa alteração é que a massa palpável e irregular simula clínica e radiologicamente um carcinoma invasivo.

Necrose Gordurosa

As apresentações clínicas da necrose gordurosa são variáveis, podendo simular um câncer — como uma massa palpável indolor, espessamento ou retratação da pele, ou densidades mamográficas ou calcificações. Aproximadamente metade das mulheres acometidas tem história prévia de trauma mamário ou cirurgia

Morfologia

As lesões agudas podem ter aspecto hemorrágico e conter áreas centrais de necrose gordurosa liquefativa com neutrófilos e macrófagos. Com o passar dos dias, fibroblastos proliferados e células inflamatórias crônicas rodeiam a lesão. Sequencialmente células gigantes, calcificações e hemossiderina aparecem, e eventualmente o foco é substituído por tecido cicatricial ou é circundado e cercado por tecido fibroso. Macroscopicamente,

observam-se nódulos firmes e mal delimitados, de coloração branco-acinzentada, contendo pequenos focos de calcificação.

Mastopatia Linfocítica (Lobulite Linfocítica Esclerosante)

Essa condição se apresenta como um ou múltiplos nódulos endurecidos e palpáveis ou como densidades mamográficas. Devido ao estroma colágeno denso, a obtenção de tecido representativo da lesão em biópsias por agulha pode ser difícil. Ductos atróficos e lóbulos mostram espessamento da membrana basal e são envolvidos por um infiltrado linfocitário proeminente. Por estar comumente associada à mulheres com diabetes tipo 1 (insulino-dependente) ou com doença tireoidiana autoimune, acredita-se que tenha origem autoimune. O principal significado clínico é sua distinção do câncer de mama.

Mastite Granulomatosa

A inflamação granulomatosa mamária pode representar manifestação de uma doença granulomatosa sistêmica (p. ex., granulomatose com poliangiite, sarcoidose, tuberculose) ou doenças que estão localizadas nas mamas (mastite lobular granulomatosa, raramente infecções). A *mastite lobular granulomatosa* é uma doença incomum que acomete mulheres que amamentaram. Os granulomas estão relacionados aos lóbulos, sugerindo que a doença pode ser causada por uma reação de hipersensibilidade a antígenos durante a lactação. O tratamento com corticoides às vezes é eficaz. Um padrão histológico semelhante pode ser obervado na *mastite granulomatosa neutrofílica cística* em infecções por *Corynebacterium*. Infecções localizadas por micobactérias ou fungos são raras e comumente acometem pacientes imunossuprimidos ou estão relacionadas à presença de corpos estranhos como próteses mamárias ou *piercings* mamilares.

Conceitos-chave

Distúrbios Inflamatórios

- Doenças inflamatórias da mama são raras fora do período de lactação.
- As causas específicas devem ser determinadas, assim como os tratamentos com antibióticos, corticoides ou cirurgia.
- A possibilidade de carcinoma inflamatório da mama simulando uma condição inflamatória não neoplásica sempre deve ser considerada.

Lesões Epiteliais Benignas

As lesões epiteliais benignas são classificadas em três grupos, de acordo com o risco subsequente de desenvolvimento de câncer de mama: (1) *alterações mamárias não proliferativas*, (2) *doença mamária proliferativa* e (3) *hiperplasia atípica*. A maioria desperta atenção clínica quando detectada pela mamografia ou como achados incidentais em espécimes cirúrgicos.

Alterações Mamárias não Proliferativas (Alterações Fibrocísticas)

Este grupo inclui alterações morfológicas muito comuns que são frequentemente agrupadas sob o termo *alterações fibrocísticas*. Para o clínico, o termo pode significar mamas "nodulares irregulares" à palpação; para o radiologista, uma mama densa com cistos; e para o patologista, achados histológicos benignos. Essas lesões são denominadas *não proliferativas* e indicam que elas não estão associadas a aumento do risco de câncer de mama.

Morfologia

Existem três principais alterações morfológicas: (1) alteração cística, muitas vezes com metaplasia apócrina; (2) fibrose e (3) adenose

- ***Cistos.*** Pequenos cistos são formados pela dilatação dos lóbulos e podem coalescer para formar grandes cistos. Os cistos íntegros contêm líquido turvo, semitranslúcido, de coloração marrom ou azul (cistos de cúpula azul) (Fig. 23-6*B*). São recobertos por um epitélio atrófico plano ou por células apócrinas metaplásicas. Estas últimas têm um abundante citoplasma granular, eosinófilo e núcleo arredondado, e parecem muito com o epitélio apócrino normal das glândulas sudoríparas (Fig. 23-6*C*). Calcificações são comuns e podem ser detectadas pela mamografia (Fig. 23-6*A*). Os cistos podem ser preocupantes quando são solitários e firmes à palpação. O diagnóstico é confirmado pelo desaparecimento da lesão após a aspiração de seu conteúdo com agulha fina.

FIGURA 23-6 Cisto apócrino. **A,** Imagem radiológica mostrando calcificações arredondadas e agrupadas. **B,** Macroscopia típica, exibindo cistos preenchidos com líquido turvo e escuro. **C,** Os cistos são revestidos por células apócrinas com núcleo arredondado e citoplasma granular abundante. Note a calcificação luminal, que se forma nos resíduos da secreção.

- ***Fibrose.*** Frequentemente os cistos se rompem, liberando seu conteúdo para o estroma adjacente. A inflamação crônica e a fibrose secundárias contribuem para o aspecto nodular na palpação da mama.
- ***Adenose.*** A adenose é definida como um aumento no número de ácinos por lóbulo. É uma característica comum na gravidez. Em mulheres não grávidas, a adenose pode ocorrer como uma alteração focal. Calcificações estão ocasionalmente presentes dentro das luzes. Os ácinos são recobertos por células colunares, que podem parecer benignas ou apresentar atipia nuclear ("**atipia epitelial plana**"). A atipia epitelial plana é

uma proliferação clonal associada à perda do cromossomo 16q. Essa lesão precursora é a mais reconhecida dos carcinomas de mama de baixo grau, mas não representa um aumento no risco de câncer de mama, provavelmente porque outras etapas no desenvolvimento do câncer limitam as taxas.

Adenomas da lactação se apresentam como nódulos palpáveis em mulheres grávidas ou que estão amamentando. Eles são formados por tecido mamário de aspecto habitual com alterações de lactação. Essas lesões não são comprovadamente neoplásicas e podem simplesmente representar uma resposta local exagerada à influência hormonal durante a gravidez.

Doenças Mamárias Proliferativas sem Atipia

As lesões caracterizadas pela proliferação das células epiteliais, sem atipia, estão associadas a um pequeno aumento no risco de carcinomas subsequentes em qualquer mama. Elas são comumente detectadas como densidades mamográficas, calcificações, ou como achados incidentais em biópsias realizadas por outros motivos. Essas lesões não são clonais e geralmente não estão associadas a mutações. Embora elas sejam preditoras de risco, provavelmente não são reais precursoras do carcinoma.

Morfologia

Hiperplasia epitelial

Os ductos e lóbulos mamários normais são revestidos por uma dupla camada de células mioepiteliais e células luminares (Fig. 23-7*A*). Na hiperplasia epitelial, o aumento do número de células luminais e mioepiteliais preenche e distende os ductos e lóbulos. Luzes irregulares podem frequentemente ser observadas na periferia das células em proliferação (Fig. 23-7*B*). A hiperplasia epitelial é geralmente um achado incidental.

FIGURA 23-7 **A,** Um ducto ou ácino normal com uma única camada de células mioepiteliais basais (células com núcleo compacto e escuro e pouco citoplasma) e uma única camada de células luminais (células com núcleo maior aberto, nucléolo pequeno e citoplasma mais abundante). **B,** Hiperplasia epitelial. A luz é preenchida por uma mistura de populações celulares, luminais e mioepiteliais. Fendas irregulares são proeminentes na periferia.

Adenose esclerosante

Há um aumento no número de ácinos, que estão comprimidos e distorcidos na porção central da lesão. A fibrose estromática pode comprimir completamente as luzes, criando um aspecto de cordões sólidos ou camada dupla de células repousando em um estroma denso, um padrão histológico que algumas vezes simula um carcinoma invasor (Fig. 23-8). A adenose esclerosante desperta a atenção clínica quando se apresenta como um nódulo palpável, uma densidade radiológica, ou como calcificações.

FIGURA 23-8 Adenose esclerosante. A unidade ducto lobular terminal envolvida está alargada, e os ácinos são comprimidos e distorcidos pelo estroma denso. As calcificações estão presentes em algumas luzes. Diferentemente dos carcinomas, os ácinos estão dispostos em um padrão serpinginoso, e as margens externas são bem circunscritas.

Lesão esclerosante complexa

Estas lesões têm componentes de adenose esclerosante, papilomas e hiperplasia epitelial. Um membro desse grupo, a lesão esclerosante radial ("cicatriz radial"), tem um formato irregular e pode simular um carcinoma invasivo, na mamografia, na macroscopia e na histologia (Fig. 23-9). Um ninho central de glândulas emaranhadas dispostas em um estroma hialinizado é circundado por longas projeções radiais dessas glândulas para o estroma. O termo *cicatriz radial* é errôneo, já que essas lesões não estão associadas a trauma ou cirurgias anteriores.

FIGURA 23-9 Lesão esclerosante radial. **A**, A imagem radiológica apresenta uma massa central irregular com grandes projeções radiodensas. **B,** Macroscopicamente, a massa é sólida e com extremidades irregulares, mas não é tão firme quanto um carcinoma invasivo. **C,** A massa consiste em um ninho central de pequenos túbulos entremeando um estroma fibroso denso e numerosas projeções exibindo epitélio com vários graus de hiperplasia e formação de cistos.

Papiloma

Os papilomas crescem dentro de um ducto dilatado e são compostos por múltiplas ramificações com eixos fibrovasculares (Fig. 23-10). Hiperplasia epitelial e metaplasia apócrina estão frequentemente presentes. Grandes papilomas ductais estão situados nos seios galactíferos do mamilo e geralmente são únicos. Pequenos papilomas ductais são comumente múltiplos e localizados profundamente ao longo do sistema ductal.

FIGURA 23-10 Papiloma intraductal. Um eixo fibrovascular central se projeta a partir das paredes de um ducto. A papila se ramifica na luz e é revestida por células mioepiteliais e luminais.

Mais de 80% dos papilomas de grandes ductos produzem descarga papilar. Algumas descargas são hemorrágicas se o pedículo passar por uma torção, causando um infarto. Descargas serosas resultam de um bloqueio intermitente e liberação das secreções mamárias normais, ou irritação do ducto pelo papiloma. Muitos dos papilomas ductais pequenos chamam a atenção clínica como massas palpáveis, ou como densidades ou calcificações vistas nas mamografias.

Ginecomastia

Ginecomastia (aumento das mamas masculinas) é a única lesão benigna vista com alguma frequência nas mamas masculinas. Ela se apresenta como um aumento subareolar semelhante a um botão e pode ser uni ou bilateral. Na microscopia, observa-se um aumento da deposição de tecido colágeno e hiperplasia do epitélio de revestimento dos ductos, observando-se aspecto micropapilar (Fig. 23-11). A formação de lóbulos quase nunca é observada.

FIGURA 23-11 Ginecomastia. O aumento da mama em homens se deve ao aumento do número de ductos acompanhado de um estroma celular frouxo. Formação lobular está ausente.

A ginecomastia ocorre como resultado de um desequilíbrio entre o estrogênio, que estimula o tecido mamário, e o andrógeno, que neutraliza esses efeitos. Pode acontecer durante a puberdade, idade avançada, ou em qualquer época da vida adulta em que a causa seja hiperestrogenismo. O exemplo mais importante são os casos de cirrose hepática, já que este órgão é responsável por metabolizar o estrogênio. Em homens mais velhos, a ginecomastia pode se originar de um aumento relativo dos níveis de estrogênio, quando há falência da produção de andrógenos nos testículos. Drogas como álcool, maconha, heroína, terapias antirretrovirais e anabolizantes esteroides estão associadas à ginecomastia. Raramente, a ginecomastia está associada à síndrome de Klinefelter (cariótipo XXY) ou com neoplasias testiculares, como os tumores de células Leydig ou de células de Sertoli. Semelhantemente à doença proliferativa em mulheres, a ginecomastia pode estar associada com um pequeno aumento no risco do câncer de mama.

Doença Mamária Proliferativa com Atipia

A hiperplasia atípica é uma proliferação clonal que tem algumas, mas não todas, características histológicas necessárias para o diagnóstico do carcinoma *in situ*. Está associada com o aumento moderado do risco de carcinoma e inclui duas formas: hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobular atípica. A hiperplasia ductal atípica está presente em 5% a 17% dos espécimes de biópsias realizadas para investigação de calcificações. A hiperplasia lobular atípica é um achado incidental encontrado em menos de 5% das biópsias.

Morfologia

A hiperplasia ductal atípica é reconhecida por sua semelhança histológica com o carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Ela consiste em uma proliferação relativamente monomórfica de células espaçadas regularmente, por vezes em padrão cribriforme. É distinguida do CDIS por preencher parcialmente os ductos envolvidos (Fig. 23-12*A*).

FIGURA 23-12 **A**, Hiperplasia ductal atípica. Um ducto está preenchido por uma população mista de células colunares orientadas na periferia e células mais arredondadas dentro da porção central. Embora alguns espaços sejam arredondados e regulares, os espaços periféricos são irregulares e em fenda. Essas características são altamente atípicas, mas não preenchem o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*. **B,** Hiperplasia lobular atípica. Uma população de células monomórficas pequenas, redondas e não coesas preenche parcialmente o lóbulo. Embora as células sejam morfologicamente idênticas às células do carcinoma lobular *in situ*, a extensão do envolvimento não é suficiente para esse diagnóstico.

A **hiperplasia lobular atípica** consiste em células idênticas àquelas do carcinoma lobular *in situ* (descrito adiante), mas as células não preenchem ou distendem mais de 50% dos ácinos em um lóbulo (Fig. 23-12*B*). Na hiperplasia lobular atípica, as células lobulares atípicas podem repousar na membrana basal dos ductos, sobrepondo-se às células luminais normais.

As hiperplasias lobular e ductal atípicas podem ser adquiridas através de mutações cromossômicas como a perda do cromossomo 16q ou ganho do 17p, mudanças que também são encontradas no carcinoma *in situ*. A hiperplasia lobular atípica também mostra perda da expressão da molécula de adesão E-caderina, uma característica compartilhada com o carcinoma lobular *in situ*. Essa forma de disseminação intraepitelial é chamada de "pagetoide" por causa de sua semelhança com a doença de Paget, descrita adiante.

Significado Clínico das Alterações Epiteliais Benignas

Estudos epidemiológicos estabeleceram associação entre as alterações histológicas benignas com o posterior desenvolvimento de carcinoma invasivo (Tabela 23-1). Alterações não proliferativas não aumentam o risco de câncer. A doença proliferativa está associada a um aumento de 1,5 a 2 vezes do risco, enquanto a doença proliferativa com atipia aumenta quatro a cinco vezes o risco. Ambas as mamas apresentam aumento desse risco, embora na mama ipsolateral ele seja um pouco maior. A redução de risco pode ser obtida com a mastectomia profilática bilateral ou com o tratamento com antagonistas de estrogênio, como tamoxifeno. Contudo, menos de 20% das mulheres com hiperplasia atípica desenvolvem câncer de mama; portanto, muitas optam por rigoroso acompanhamento radiológico e clínico em vez de intervenções cirúrgicas.

Tabela 23-1

Lesões Epiteliais da Mama e o Risco de Desenvolvimento de Carcinoma Invasivo

Alteração Histopatológica	Risco Relativo (Risco Absoluto durante a Vida)*
Alterações Mamárias não Proliferativas (Alterações Fibrocísticas)	1 (3%)
Ectasia ductal Cistos Metaplasia apócrina Hiperplasia moderada Adenose Fibradenoma sem características complexas	
Doença Proliferativa sem Atipia	1,5 a 2 (5%-7%)
Hiperplasia moderada ou florida Adenose esclerosante Papiloma Lesão esclerosante complexa (cicatriz radial) Fibradenoma com características complexas	
Doença Proliferativa com Atipia	4 a 5 (13%-17%)
Hiperplasia ductal atípica (HDA) Hiperplasia lobular atípica (HLA)	
Carcinoma *In Situ*	8 a 10 (25%-30%)
Carcinoma lobular *in situ* (CLIS) Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)	

*O risco relativo é o risco quando comparado com mulheres sem fatores de risco. O risco absoluto durante a vida é a porcentagem de pessoas que podem desenvolver carcinoma invasivo se não forem tratadas.

Conceitos-chave

Lesões Epiteliais Benignas

- Lesões epiteliais benignas geralmente não causam sintomas, mas são detectadas frequentemente como calcificações ou densidades mamográficas.
- Essas lesões são classificadas de acordo com o risco subsequente de desenvolver o câncer em ambas as mamas.
- A maioria não é precursora do câncer.
- Embora a redução de risco possa ser obtida por cirurgia ou quimioterapia preventivas, a maioria das mulheres não desenvolverá o câncer, e muitas mulheres escolhem o acompanhamento em vez de intervenções.

Carcinoma da Mama

O carcinoma da mama é a neoplasia maligna extracutânea mais comum em mulheres, perdendo apenas para o câncer de pulmão como causa de mortes por câncer. Uma mulher que vive até os 90 anos tem uma chance em oito de desenvolver câncer de mama. Em 2012, aproximadamente 226.000 mulheres nos Estados Unidos foram diagnosticadas com carcinoma invasor de mama, 63.000 com carcinoma *in situ* e quase 40.000 mulheres morreram da doença (dados do Surveillance Epidemiology and End Results [SEER] em http://seer.cancer.gov/). É ao mesmo tempo irônico e trágico que uma neoplasia que se origina em um órgão exposto, facilmente acessível no autoexame e ao acompanhamento clínico, continue a ser um fardo pesado.

Quase todas as neoplasias malignas da mama são adenocarcinomas e, com base na expressão de receptores de estrogênio e HER2, podem ser divididas em três subgrupos biológicos principais: *receptores de estrogênio (RE)-positivos, HER2-negativos* (50% a 65% dos tumores); *HER2-positivos* (10% a 20% dos tumores, que podem ser

tanto RE-positivos quanto RE-negativos), *e RE-negativos, HER2-negativos* (10% a 20% dos tumores). Esses grupos (descritos com mais detalhes posteriormente) mostram surpreendentes diferenças no que diz respeito às características do paciente, características histológicas, resposta terapêutica e sobrevida.

Incidência e Epidemiologia

O câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 25 anos, mas a incidência aumenta rapidamente depois dos 30 anos (Fig. 23-13). As neoplasias com RE-positivo continuam aumentando com o decorrer dos anos, enquanto a incidência dos casos RE-negativos e HER2-positivos permanece relativamente constante. O número de casos RE-positivos detectados em mulheres mais velhas aumentou, como resultado do rastreamento mamográfico (que detecta, preferencialmente, neoplasias com RE-positivos) e terapias hormonais da menopausa (que estão associadas com um aumento dessa forma de câncer). Como resultado, os casos com RE-negativo e HER2-positivo abrangem quase metade dos cânceres em mulheres jovens, mas menos de 20% dos casos em mulheres mais velhas.

FIGURA 23-13 Incidência de câncer de mama RE-positivo, RE-negativo e HER2-positivo de acordo com a idade. Incidência em cada 100.000 mulheres. Carcinomas RE-negativos e HER2-positivos têm incidência relativamente comum depois dos 40 anos. Ao contrário, os carcinomas RE-positivos apresentam um aumento notável da incidência a partir dos 40 anos, com predomínio entre 70 e 80 anos.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) raramente é palpável e quase sempre é detectado por mamografia. O aumento do número de casos diagnosticados de carcinomas invasivos e CDIS depois de 1980 está relacionado à introdução do rastreamento mamográfico e é restrito a mulheres idosas (Fig. 23-14). Observa-se, atualmente, uma taxa de rastreamento estável em 65% a 75% das mulheres, e o número de novos casos atingiu um platô. Com a introdução do rastreamento mamográfico, o número de casos de tumores diagnosticados no estádio I (tumores pequenos com linfonodos negativos) aumentou, enquanto os casos de tumores grandes com linfonodos positivos ou carcinomas em estágio avançado (estádios II a IV) diminuíram.

FIGURA 23-14 Mudanças na incidência do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma invasivo entre os anos de 1973 e 2009, em mulheres com mais de 50 anos de idade. Incidência em cada 100.000 mulheres, ajustada com a idade padrão por cada milhão de pessoas nos EUA no ano de 2000. (Dados do SEER Cancer Statistics Review; http://seer.cancer.gov.) Depois da introdução do rastreamento mamográfico na década de 1980, o número de casos de CDIS e carcinomas invasivos aumentou em mulheres idosas. O número de mulheres rastreadas estabilizou recentemente, assim como a incidência do câncer de mama.

O carcinoma invasivo é menos comum em mulheres não caucasianas, especialmente nas mais velhas (Fig. 23-15). A idade média no diagnóstico é de 61 anos para mulheres brancas, 56 anos para mulheres hispânicas e 46 anos para mulheres afro-americanas. Somente 20% de mulheres brancas não hispânicas são diagnosticadas antes dos 50 anos de idade, comparadas com 35% das mulheres afro-americanas e 31% das mulheres hispânicas. A incidência dos casos de tumores RE-negativos e HER2-positivos é relativamente constante em todos os grupos étnicos, mas o número de tumores RE-positivos é menor em mulheres não caucasianas.

FIGURA 23-15 Incidência e mortalidade do câncer de mama em diferentes grupos étnicos (North American Association of Central Cancer Registries). As mulheres caucasianas mostram a maior incidência de câncer de mama, as mulheres afro-americanas têm as maiores taxas de mortalidade. Prováveis colaboradores nessas diferenças são o fator socioeconômico (melhor acesso a tratamentos para mulheres caucasianas) e fatores biológicos, especialmente a alta incidência de tumores RE-negativos de alto grau, agressivos em mulheres afro americanas jovens.

A mortalidade dos casos diagnosticados de câncer de mama se manteve constante por muitos anos, mas desde 1994 diminuiu gradualmente de 30% para aproximadamente 20%. Essa queda foi atribuída ao rastreamento mamográfico, assim como a tratamentos mais eficazes. Entretanto, o declínio das taxas de mortalidade tem sido menos expressivo nas mulheres afro-americanas, que mostram a maior taxa de mortalidade (Fig. 23-15). Embora essa diferença seja parcialmente explicada pelo acesso desigual ao atendimento, o câncer de mama em mulheres afro-americanas também é, em média, biologicamente mais agressivo, já que elas têm maior probabilidade de exibirem RE-negativos e terem lesões de alto grau.

A incidência do câncer de mama é quatro a sete vezes maior nos Estados Unidos e na Europa do que em outros países, mas as taxas estão aumentando em todo o mundo, e em 2020 estima-se que aproximadamente 70% dos casos ocorrerão em países em desenvolvimento. Essa alteração na incidência provavelmente acontece por causa da adoção do estilo de vida ocidental, porque as mulheres engravidam mais tarde e menos vezes, diminuindo a amamentação.

Fatores de risco

Além do sexo feminino (99% dos indivíduos afetados são mulheres), os maiores fatores de risco estão relacionados à hereditariedade, exposição ao estrogênio durante a vida e, em uma menor extensão, a fatores ambientais ou ao estilo de vida. Entre o grande número de fatores de risco identificados, estão:

- ***Mutações hereditárias.*** Aproximadamente 5% a 10% dos carcinomas de mama ocorrem em pessoas com mutações hereditárias nos genes supressores de tumores (ver adiante). Para esses indivíduos, o risco de câncer de mama é de mais de 90%.
- ***Parentes em primeiro grau com câncer de mama.*** Aproximadamente 15% a 20% das mulheres com câncer de mama têm um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) acometido, mas não portam uma mutação genética relacionada ao câncer de mama. Esse aumento de risco se deve, provavelmente, à associação de genes que aumentam a suscetibilidade de baixo risco e a participação de fatores ambientais. Estudos de associação extensa dos genomas estão sendo realizados para encontrar as variações genéticas envolvidas. É importante notar que o risco não aumenta se o único parente afetado pelo câncer for a mãe, na menopausa.

- ***Raça/etnia.*** A etnia mostra relação com o risco de câncer de mama. Mulheres brancas não hispânicas têm maior incidência nos Estados Unidos (Fig. 23-15). A variação na frequência dos genes do câncer de mama entre os grupos étnicos é parcialmente responsável por essas diferenças. Por exemplo, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são particularmente frequentes nas populações judaicas de linhagem étnica Ashkenazi.
- ***Idade.*** O risco do câncer de mama aumenta no decorrer da vida da mulher, alcançando seu pico entre os 70 e 80 anos de idade e declinando vagarosamente depois disso (Fig. 23-13).
- ***Idade da menarca.*** A menarca em mulheres com idade inferior aos 11 anos aumenta o risco em 20% quando comparadas às mulheres com menarca após os 14 anos. A menopausa tardia também aumenta o risco.
- ***Idade no nascimento do primeiro filho.*** Uma gravidez a termo antes dos 20 anos diminui pela metade o risco quando comparada com mulheres nulíparas ou mulheres que têm mais de 35 anos quando deram à luz a primeira vez.
- ***Doença mamária benigna.*** Uma biópsia mamária anterior revelando hiperplasia atípica ou alterações proliferativas aumenta o risco de carcinoma invasivo (Tabela 23-1).
- ***Exposição estrogênica.*** A reposição hormonal da menopausa aumenta o risco de câncer de mama, particularmente quando estrogênio e progesterona foram administrados em conjunto por anos. A maioria dos casos é de carcinomas pequenos com RE-positivos. Ao contrário, os contraceptivos orais não parecem aumentar o risco de câncer de mama. A redução do estrogênio endógeno pela ooforectomia diminui o risco de desenvolvimento de câncer de mama em até 75%. Fármacos que bloqueiam os efeitos estrogênicos (p. ex., tamoxifeno) ou a formação do estrogênio (p. ex., inibidores de aromatases) também diminuem o risco de tumores RE-positivos.
- ***Densidade mamária.*** Mulheres com mamas muito densas na mamografia têm de quatro a seis vezes mais riscos de desenvolverem carcinomas RE-positivos e RE-negativos quando comparadas às mulheres com menor densidade mamária. A alta densidade da mama pode ser hereditária e está relacionada a outros fatores de risco, como idade avançada no nascimento do primeiro filho, menor número de filhos e reposição hormonal na menopausa. A persistência de uma alta densidade da mama em mulheres idosas pode ocorrer devido à falha da involução normal da mama nesta fase.
- ***Exposição à radiação.*** A radiação torácica, secundária a tratamentos de câncer, exposição à bomba atômica ou a acidentes nucleares, resulta em maior incidência de câncer de mama. O risco é maior com a exposição na idade jovem e com altas doses de radiação. Por exemplo, mulheres nos seus 10 anos e antes dos 20 anos, que receberam radiação torácica para linfoma de Hodgkin, têm 20% a 30% de risco de desenvolverem câncer de mama nos próximos 10 a 30 anos. Mulheres idosas submetidas à radiação não estão sujeitas a esse risco.
- ***Carcinoma da mama contralateral ou de endométrio.*** Aproximadamente 1% das mulheres com câncer de mama desenvolve, por ano, um carcinoma na mama contralateral. Carcinomas mamários e endometriais têm vários fatores de risco em comum, dos quais o mais importante é a exposição prolongada à estimulação estrogênica.
- ***Dieta.*** Grandes estudos têm falhado em demonstrar associações entre o risco de câncer de mama e a ingestão dietética de um tipo específico de comida. O consumo alto ou moderado de álcool aumenta o risco.
- ***Obesidade.*** Mulheres obesas com menos de 40 anos de idade têm menor risco em consequência de ciclos anovulatórios e níveis menores de progesterona. Em contraste, o risco aumenta para mulheres obesas na pós-menopausa, o que é atribuído à síntese de estrogênio em áreas com acúmulo de gordura.
- ***Exercícios.*** Provavelmente existe um pequeno efeito protetor nas mulheres que praticam atividades físicas.
- ***Amamentação.*** Quanto mais tempo a mulher amamentar, maior a redução do risco. A lactação suprime a ovulação e pode desencadear diferenciações terminais das células luminais. A menor incidência de câncer de mama em países em desenvolvimento pode ser explicada pela amamentação mais frequente e duradoura dos bebês.
- ***Tóxicos ambientais.*** Existe uma preocupação de que os poluentes ambientais, como os pesticidas organoclorados, tenham efeitos estrogênicos em humanos. Possíveis interações com outros fatores de risco estão sendo investigadas, mas associações definitivas ainda precisam ser confirmadas.

Etiologia e Patogenia

Como em outras neoplasias, o câncer de mama é uma proliferação clonal que se origina de células com

várias mutações genéticas, que são adquiridas por influência de exposições hormonais ou genes suscetíveis herdados. O câncer de mama pode ser hereditário, desenvolvendo-se em mulheres com mutações em genes supressores tumorais, ou esporádico. Contudo, os fatores ambientais atuam diretamente na influência das formas hereditárias do câncer de mama, e tanto os fatores genéticos quanto os ambientais contribuem para as formas esporádicas do câncer. A identificação de genes suscetíveis ao desenvolvimento do câncer de mama possibilitou descobertas importantes na patogenia das formas esporádica e familiar do câncer de mama. Começaremos nossa discussão com o câncer de mama hereditário e os principais genes suscetíveis.

Câncer de Mama Hereditário[1]

Aproximadamente 12% dos casos de câncer de mama ocorrem devido à hereditariedade de um gene ou genes suscetíveis. A probabilidade de uma etiologia hereditária aumenta quando existem parentes de primeiro grau afetados, idade precoce, múltiplos cânceres ou membros da família com outros cânceres específicos. Da mesma forma que outros tipos de câncer que têm como fator de risco a história familiar (Cap. 7), em alguns casos o câncer de mama mostra um traço autossômico dominante, conferido pela hereditariedade de uma cópia anormal de um gene supressor tumoral. Nessas instâncias, uma única mutação esporádica no alelo normal remanescente é o necessário para a perda completa da função supressora tumoral, que parece ser o desencadeador inicial da mutação nessas formas de câncer de mama. Os genes mais importantes e de maior suscetibilidade envolvidos com o câncer de mama familiar conhecidos (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, e *CHEK2*) são genes supressores tumorais que participam normalmente no processo de reparo do DNA e na manutenção da integridade genômica (veja Cap. 7 e Tabela 23-2). É provável que a perda completa de função dessas proteínas crie um fenótipo "mutante", aumentando a propensão de acumular lesões genéticas que aceleram o desenvolvimento da neoplasia.

Tabela 23-2

Mutações de "Gene Único" mais Comumente Associadas à Suscetibilidade Hereditária do Câncer de Mama

Gene (Localização) Síndrome (Incidência)*	% de Cânceres Hereditários de "Genes Únicos"†	Risco de Câncer de Mama por volta dos 70 anos‡	Alterações no Câncer de Mama Esporádico	Outros Cânceres Associados	Funções	Comentários
BRCA1(17q21) Câncer de mama e ovário hereditários (1 em 860)	52% (~2% de todos os cânceres de mama)	40% - 90%	Mutações raras; inativados em 50% de alguns subtipos (p. ex., medular e metaplásico) por metilação	Câncer de ovário e de mama masculino (mas inferior a *BRCA2*), próstata, pâncreas, trompa de Falópio	Supressão tumoral, regulação da transcrição, reparo de quebras na cadeia dupla de DNA	Carcinomas de mama são comumente pouco diferenciados e triplo negativo (basal-like), e apresentam mutações no gene TP53
BRCA2 (13q12-13) Câncer de mama e ovário hereditários (1 em 740)	32% (~1% de todos os cânceres de mama)	30%-90%	Mutações e perda de expressão são raras	Ovário, câncer de mama masculino, próstata, pâncreas, estômago, melanoma, vesícula biliar, ducto biliar, faringe	Supressão tumoral, regulação da transcrição, reparo de quebras na cadeia dupla de DNA	Mutações bialélicas nas linhagens germinativas causam uma forma rara de anemia de Fanconi
TP53 (17p13.1) Li-Fraumeni (1 em 20.000)	3% (~1% de todos os cânceres de mama)	>90%	Mutações em 20% LOH em 30%-42%; mais frequentes em carcinomas triplo-negativos	Sarcoma, leucemia, tumores cerebrais, carcinoma adrenocortical, outros	Supressão tumoral com papel fundamental no controle do ciclo celular, replicação e reparo do DNA e apoptose	TP53 é o gene mais comumente mutado em carcinomas de mama esporádicos 53% são HER2 positivo
CHEK2 (22q12.1) (1 em 100)	5% (~1% dos carcinomas de mama)	10%-20%	Mutações em 5%	Próstata, tireoide, rins, cólon	Ciclo celular no ponto de verificação da quinase, reconhecimento e reparo de danos no DNA, ativação do BRCA1 e p53 por fosforilação	Pode aumentar o risco de câncer de mama após exposição à radiação 70%-80% RE-positivo

*Frequência de heterozigotos na população dos Estados Unidos; a incidência de mutações do gene é maior em algumas populações étnicas (p. ex., mutações *BRCA1* e *BRCA2* ocorrem com mais frequência em judeus de linhagem Asquenaze).

†Definido como câncer de mama hereditário exibindo um padrão de hereditariedade consistente com um efeito maior de um único gene.

‡O risco varia com mutações específicas e é provavelmente modificado por outros genes. *LOH*, Perda de heterozigosidade.

As mutações no *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por 80% a 90% dos casos de câncer de mama hereditários de "gene único" e de aproximadamente 3% de todos os casos de câncer de mama. A penetrância (porcentagem de portadores que carregam a mutação e desenvolvem câncer de mama) varia de 30% a 90%, dependendo da mutação específica presente. Mutações no *BRCA1* também aumentam acentuadamente o risco de desenvolvimento de carcinoma ovariano, que ocorre em cerca de 20% a 40% das portadoras. O *BRCA2* confere um risco menor de carcinoma ovariano (10% a 20%), mas está associado mais frequentemente ao câncer de mama masculino. Portadores de *BRCA1* e *BRCA2* também apresentam alto risco para desenvolverem outros carcinomas, como o prostático e o pancreático.

O *BRCA1* (no cromossomo 17q21) e o *BRCA2* (no cromossomo 13q12.3) são genes grandes, e centenas de mutações diferentes distribuídas ao longo de suas regiões codificadoras foram associadas com casos de câncer de mama hereditário. A frequência das mutações que aumentam o risco de câncer de mama é de apenas uma em 400 pessoas na população em geral, e polimorfismos sem importância são comuns. Como resultado, testes genéticos são difíceis e geralmente restritos a indivíduos com uma história familiar importante ou àqueles pertencentes a certos grupos étnicos. Por exemplo, em judeus de linhagem étnica Ashkenazi, aproximadamente um em cada 40 indivíduos carrega uma das três mutações específicas, duas no *BRCA1* e uma no *BRCA2*. A identificação dos portadores é importante, já que o aumento da sobrevida, a mastectomia profilática e a salpingo-ooforectomia podem reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao câncer.

Os carcinomas de mama associados a mutações no gene *BRCA1* geralmente são pouco diferenciados, apresentam características medulares (padrão de crescimento sincicial com limites expansivos e uma resposta linfocitária, descrita posteriormente), e são biologicamente muito semelhantes aos carcinomas RE-

negativos/HER2-negativos identificados como “tipo basal ” pelo perfil de expressão de gene (ver adiante), assim como os carcinomas serosos ovarianos (Cap. 22). Os carcinomas de mama associados com o *BRCA2* geralmente também são pouco diferenciados, no entanto são mais RE-positivos que os carcinomas *BRCA1*.

O restante dos genes suscetíveis conhecidos é responsável por menos de 10% dos carcinomas da mama hereditários (Tabela 23-2). Mutações de linhagem germinativa no gene *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) e no *CHEK2*, juntas, são responsáveis por cerca de 8% dos carcinomas de mama causados por “genes únicos”. Três outros genes supressores tumorais, *PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers) e *ATM* (ataxia telangiectasia), são mutantes em menos de 1% de todos os casos de câncer de mama hereditários.

A maioria desses genes tem papéis complexos e correlacionados na conservação da integridade genômica. Depois que uma célula sofre uma mutação em seu DNA, o ciclo celular deve ser interrompido para que ocorra um reparo no DNA ou então a morte celular por apoptose. O gene ATM detecta as mutações no DNA e com o p53 e CHEK2 induz a interrupção do ciclo celular. O BRCA1, BRCA2 e CHEK2 têm funções importantes no reparo da cadeia dupla de DNA. Se qualquer uma dessas funções estiverem prejudicadas, a probabilidade de que as células com mutações no DNA irão sobreviver é maior e a mutação será propagada.

Ainda que tenha de ser admitido que não se sabe a causa do mau funcionamento desses genes (em particular do *BRCA1* e *BRCA2*), eles estão mais associados com o câncer de mama que com outros cânceres. O BRCA1 e BRCA2 são partes de um grande complexo de proteínas que são necessárias para o reparo em falhas da cadeia dupla de DNA num processo chamado recombinação homóloga, no qual uma cromátide-irmã normal é usada como modelo para o reparo no trecho em que houve a falha do DNA. O BRCA1 e BRCA2 são amplamente expressos, então a ligação com o câncer de mama não está explicada de maneira óbvia pelos padrões teciduais específicos de expressão genética. Uma possibilidade alternativa é que as células epiteliais da mama (e dos ovários) possam estar particularmente propensas a sofrerem um tipo de lesão no DNA que necessite de reparo pelo BRCA1 e BRCA2. O BRCA1 também interage com complexos proteicos que regulam a estrutura da cromatina, e ainda é possível que seu papel de supressão tumoral envolva funções que são independentes do processo de reparo do DNA.

Câncer de Mama Esporádico

Os principais fatores de risco para o câncer de mama esporádico são aqueles relacionados à exposição hormonal: gênero, idade da menarca e menopausa, história reprodutiva, amamentação e estrogênios exógenos. Outros fatores de risco ambientais, comprovados ou suspeitos, incluem exposição à radiação (discutida em fatores de risco) e exposição a substâncias químicas com efeitos semelhantes aos do estrogênio (Cap. 9).

O estrogênio funciona claramente como um estimulador do câncer de mama (Cap. 7), provavelmente através de inúmeros efeitos na mama. A exposição hormonal estimula o crescimento da mama durante a puberdade, ciclos menstruais e gravidez, aumentando assim o número de células com potencial para originar o câncer. A proliferação do epitélio mamário durante o ciclo menstrual também propicia um acúmulo de lesões no DNA, e o intervalo temporário na divisão celular que ocorre durante a última parte do ciclo menstrual permite que ocorram reparos no DNA alterado e que as mutações sejam excluídas do genoma. A repetição desse processo durante cada ciclo pode estar por trás da associação entre o número cumulativo de ciclos menstruais de uma mulher e seu risco de desenvolvimento de um câncer de mama. Uma vez que células pré-malignas ou malignas estejam presentes, os hormônios podem estimular seu crescimento, assim como o crescimento de células estromáticas normais que podem ajudar e favorecer o desenvolvimento do tumor.

Mecanismos Moleculares da Carcinogênese e Progressão Tumoral

As diversas características histológicas dos carcinomas de mama e supostas lesões precursoras são as manifestações externas das complexas mudanças genéticas e epigenéticas que guiam a carcinogênese. Assim como em outros cânceres, as células-tronco remanescentes no tecido mamário são, em teoria, as células que originam o câncer de mama. Assim que esse processo é iniciado nessas células por uma mutação, aparentemente haverá três vias genéticas principais da carcinogênese (Fig. 23-16).

FIGURA 23-16 Principais vias de carcinogênese do câncer de mama. Três principais vias foram identificadas. A via mais comum (*seta amarela*) dá origem aos carcinomas RE-positivos. Lesões precursoras reconhecidas incluem a atipia epitelial plana e hiperplasia atípica. Uma via menos comum (*seta azul*) origina os carcinomas RE- e HER2-negativos. O esquema com o ponto de interrogação indica que nenhuma lesão precursora foi identificada, talvez porque a lesão progrediu rapidamente para um carcinoma. A terceira via (*seta verde*) compreende os carcinomas HER2-positivos, que podem ser RE-negativos ou RE-positivos. A amplificação do gene *HER2* também está presente em um subconjunto de alterações apócrinas atípicas, que podem representar uma lesão precursora. Cada subtipo molecular exibe um perfil de expressão de genética característico, denominado luminal, rico em HER2, e tipo basal, respectivamente. Consulte o texto para outros detalhes.

- **Carcinomas RE-positivos e HER2-negativos se originam através da via dominante de desenvolvimento do câncer de mama, constituindo 50% a 65% dos casos.** Esse é o subtipo mais comum de câncer de mama em indivíduos que herdaram mutações de linhagem germinativa no *BRCA2*. Geralmente, estão associados com ganhos de cromossomo 1q, perdas de cromossomo 16q e mutações de ativação no *PIK3CA*, um gene que decodifica a fosfoinositídeo 3 cinase (PI3K), que é um importante componente das vias distais de sinalização dos receptores de fatores de crescimento (Cap. 7). Essas mesmas alterações genéticas são geralmente encontradas na atipia epitelial plana e na hiperplasia ductal atípica, que são, hipoteticamente, as lesões precursoras desse subtipo de câncer de mama. Os carcinomas RE-positivos são denominados "luminais", já que são semelhantes às células luminais mamárias normais em termos de padrão de expressão mRNA, que é dominada por genes que são regulados pelo estrogênio. Conforme discutido posteriormente, os tumores que se originam desta via incluem, ao menos, dois principais subtipos moleculares que se diferenciam em suas taxas de proliferação e resposta à terapia.
- **Carcinomas HER2-positivos são originados através de uma via fortemente associada com amplificações dos genes HER2 no cromossomo 17q.** Eles constituem aproximadamente 20% dos cânceres de mama e podem ser tanto RE-positivos quanto RE-negativos. Esse é o subtipo mais comum de câncer de mama em pacientes com mutações germinativas no *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni). Uma suposta lesão precursora denominada adenose apócrina atípica foi descrita. Esses carcinomas têm uma expressão genética distinta que é comandada pelos genes relacionados à proliferação, que são regulados por vias de sinalização distais dos receptores de tirosina-cinase HER2.
- **Carcinomas RE-negativos e HER2-negativos se originam de uma via distinta, que é independente das alterações mediadas pelos receptores de estrogênio na expressão de genes e nas amplificações do gene HER2.** As lesões precursoras ainda não são bem reconhecidas, e, como resultado, esta é a via menos compreendida. Esses tumores abrangem aproximadamente 15% de todos os carcinomas de mama, mas são os tipos de tumores mais comuns em pacientes com mutações germinativas no *BRCA1*; também ocorrem

frequentemente em mulheres afro-americanas. Os tumores esporádicos desse tipo geralmente têm mutações que acarretam perda de função no *TP53*; mutações no *BRCA1* são incomuns, mas o *BRCA1* pode não se expressar em tumores esporádicos através de mecanismos epigenéticos. Esses tumores têm um padrão “basal” de expressão do mRNA que inclui muitos genes que são normalmente expressos em células mioepiteliais.

Um minucioso sequenciamento do genoma do tumor de mama foi usado para reconstruir os eventos genéticos que culminam com o desenvolvimento e progressão do tumor. A mutação mais comum responsável por orientar o desenvolvimento da neoplasia envolve os proto-oncogenes *PIK3CA, HER2, MYC* e *CCND1* (que decodifica a ciclina D1), e os genes supressorores tumorais *TP53* e *BRCA* 1 e *BRCA2* (em carcinomas hereditários). Assim que uma célula tumoral é iniciada (clone), a heterogeneidade subclonal, originada ao acaso por instabilidade genômica, influencia tanto a progressão do tumor quanto a resistência à terapia. Assim como com muitos tumores sólidos, a ampla heterogeneidade genética no câncer de mama é o maior desafio ao sucesso da terapia, já que aumenta a possibilidade do surgimento de subclones mais agressivos, resistentes à terapia.

As células epiteliais neoplásicas não se desenvolvem isoladamente, mas são dependentes de interações com células estromáticas no microambiente local. O câncer se origina em áreas de maior densidade mamográfica, sugerindo que o aumento da concentração de estroma fibroso é um marcador de risco e é biologicamente importante para oncogênese. O papel do estroma ainda não está completamente compreendido. O estroma é uma mistura complexa de fibroblastos, vasos sanguíneos, linfáticos, células inflamatórias e matriz extracelular. Alterações focais no estroma podem desempenhar um papel direto ao criarem microambientes propícios para o desenvolvimento e crescimento do tumor. A angiogênese e a inflamação associadas ao tumor geralmente estão associadas aos carcinomas, começando no estágio *in situ*. Com melhor entendimento do papel desempenhado pelo estroma, pode ser possível desenvolver tratamentos que se direcionem aos componentes estromáticos.

O passo final da carcinogênese, a transição de carcinoma *in situ* para carcinoma invasivo, é tanto o mais importante quanto o menos compreendido. A maioria das alterações genéticas observadas nos carcinomas invasivos já está presente no carcinoma *in situ* (Fig. 23-16). É possível que os eventos moleculares que facilitam a formação de novos pontos de ramificações ductais e lóbulos durante a gravidez — desaparecimento da membrana basal, aumento da proliferação, escape da inibição de crescimento, angiogênese e invasão de estroma — sejam os mesmos durante a invasão. O remodelamento da mama na involução após a gravidez, que envolve reações teciduais inflamatórias e semelhantes ao processo de reparo das feridas, é conhecido por aumentar o risco de invasão do tumor e pode também facilitar a transição do carcinoma *in situ* para um carcinoma invasor.

Como se pode perceber nessa discussão, o câncer de mama não é uma única doença, mas muitas, cada uma com características clínicas próprias e adequadas prevenção e estratégia de tratamento. Esse reconhecimento tem levado à introdução de novos sistemas de classificação molecular, que serão discutidos posteriormente.

Conceitos-chave

Incidência de câncer de mama, epidemiologia e etiologia

- O câncer de mama é a neoplasia maligna extracutânea mais comum em mulheres e a segunda causa mais comum de morte por câncer.
- Os fatores de risco mais importantes são o estímulo estrogênico e a idade.
- Todas as neoplasias se originam de um acúmulo de mutações no DNA e alterações epigenéticas.
- A oncogênese também necessita de alterações nas células de sustentação — alterações na linha de normalidade e funções da célula estromática podem ser um determinante importante na invasão estromática.
- O ambiente hormonal da mama tem um papel importante na expansão de potenciais células precursoras, alterando o estroma durante a gravidez e acarretando a proliferação de cânceres.

Classificação dos Carcinomas Mamários

Quase todas (>95%) as neoplasias malignas da mama são adenocarcinomas que se originam primeiramente a partir do ducto/sistema lobular na forma de carcinomas *in situ*; no momento do

diagnóstico clínico, a maioria (ao menos 70%) terá infiltrado a membrana basal e invadido o estroma. O termo carcinoma *in situ* se refere a uma proliferação neoplásica de células epiteliais que está limitada aos ductos e lóbulos pela membrana basal. O carcinoma invasivo (sinônimo de carcinoma "infiltrante") é aquele que infiltra a membrana basal e se desenvolve em meio ao estroma. Nesses casos, as células têm potencial para invadir a vascularização e, consequentemente, atingir linfonodos regionais e sítios distantes.

Os termos *ductal* e *lobular* são ainda utilizados para descrever subtipos nos carcinomas *in situ* e invasivos, porém evidências sugerem que esses carcinomas na verdade se originam de células da unidade ducto lobular terminal. O carcinoma *in situ* foi originalmente classificado como CDIS ou carcinoma lobular *in situ* (CLIS), de acordo com a semelhança dos espaços envolvidos com os ductos ou lóbulos normais. No entanto, hoje se sabe que esses padrões de crescimento não estão relacionados à célula de origem, mas sim às diferenças biológicas e genéticas da célula neoplásica. Segundo consenso, "lobular" se refere aos carcinomas invasivos que estão biologicamente relacionados com o CLIS, e "ductal" é geralmente mais utilizado para adenocarcinomas que não podem ser classificados como um tipo histológico especial.

Carcinoma *In Situ*

Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS)

O CDIS é uma proliferação clonal de células epiteliais malignas, limitadas aos ductos e lóbulos pela membrana basal. O termo "ductal" foi utilizado para descrever essa lesão porque quando envolve os lóbulos, o ácino expandido assume uma aparência que lembra pequenos ductos. As células mioepiteliais estão presentes em lóbulos e ductos, apesar de poderem estar em menor número. O CDIS pode se disseminar pelo sistema ductal e produzir lesões extensas envolvendo um setor inteiro da mama.

O CDIS é quase sempre detectado na mamografia. Sem o rastreamento, menos de 5% de todos os carcinomas seriam detectados quando *in situ*, mas o CDIS abrange 15% a 30% dos carcinomas nas populações submetidas ao rastreamento (Fig. 23-14). A maioria é identificada como um resultado de calcificações associadas a secreções ou necrose; menos comumente, fibrose periductal envolvendo alguns casos de CDIS forma uma densidade mamográfica ou massa palpável. Raramente, o CDIS (geralmente os tipos papilíferos ou micropapilares) produz uma descarga papilar ou é detectado como um achado incidental em biópsias por outra lesão.

Morfologia

O CDIS pode ser dividido em dois grandes subtipos arquiteturais, comedocarcinoma e não comedocarcinoma (Fig. 23-17). Alguns casos de CDIS têm um padrão de crescimento único, mas a maioria é composta de uma mistura de padrões. O grau nuclear e a necrose são melhores preditores de recorrência local e progressão à invasão que o tipo arquitetural.

FIGURA 23-17 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS). **A** e **B,** Comedocarcinoma. **A,** Imagem radiológica revela calcificações lineares e ramificadas dentro do sistema ductal. **B,** Proliferação de alto grau associada a grandes áreas centrais de necrose e calcificações preenchendo vários ductos. **C** e **D,** Não comedocarcinomas. **C,** CDIS cribriforme. Note os espaços arredondados regulares ("cortador de biscoito") contendo secreções e calcificações. **D,** CDIS micropapilífero. As projeções papilíferas não exibem eixos fibrovasculares.

CDIS do tipo comedocarcinoma pode produzir, ocasionalmente, alguma nodularidade, mas geralmente é detectado em mamografias como áreas de calcificações agrupadas, lineares e ramificações (Fig. 23-17*A*). Ele é definido por duas características: (1) células neoplásicas com núcleo pleomórfico de alto grau e (2) áreas de necrose central (Fig. 23-17*B*).

CDIS tipo não comedocarcinoma não exibem o núcleo de alto grau e a necrose central. Vários padrões podem ser reconhecidos. CDIS cribriforme pode ter espaços arredondados (como um cortador de biscoitos) (Fig. 23-17*C*) em meio a ductos, ou um padrão sólido. O CDIS micropapilífero é reconhecido pelas protrusões bulbares sem eixos fibrovasculares, frequentemente arranjadas em complexos padrões intraductais (Fig. 23-17*D*). Em outros casos, o CDIS produz verdadeiras papilas, com núcleos fibrovasculares desprovidos de células mioepiteliais. As calcificações também podem ser observadas na forma não comedocarcinoma do CDIS, associadas à necrose focal ou a secreções intraluminais.

Doença de Paget do mamilo é uma manifestação rara do câncer de mama (1% a 4% dos casos) que se apresenta como uma erupção eritematosa unilateral com uma crosta escamosa. Prurido é comum, e a lesão pode ser confundida com eczema. Células neoplásicas (células de Paget) se disseminam pelo sistema ductal, através

dos seios galactíferos, para a pele do mamilo, sem infiltrar a membrana basal (Fig. 23-18). As células neoplásicas rompem a barreira epitelial normal, permitindo que o fluido extracelular seja exteriorizado pela superfície do mamilo. As células de Paget são facilmente detectadas pela biópsia do mamilo ou em preparados citológicos do exsudato.

FIGURA 23-18 Doença de Paget do mamilo. O carcinoma ductal *in situ* surgindo do sistema ductal da mama pode ascender até os ductos galactíferos e para a pele do mamilo sem romper a membrana basal. As células neoplásicas rompem a barreira normalmente estreita entre as células epiteliais escamosas, permitindo o extravasamento de fluido extracelular, formando uma crosta escamosa exsudativa.

Uma massa palpável está presente em 50% a 60% das mulheres com doença de Paget e quase todas essas mulheres têm um carcinoma invasivo subjacente. Os carcinomas são frequentemente pouco diferenciados, RE-negativos, e superexpressam HER2. Ao contrário, a maioria das mulheres sem massa palpável tem somente CDIS. O prognóstico da doença de Paget depende das características do carcinoma subjacente e não é influenciado pela presença ou ausência de CDIS envolvendo a pele quando associado a outros fatores prognósticos.

A história natural do CDIS tem sido difícil de determinar porque, até recentemente, todas as mulheres eram tratadas com mastectomia, e a prática corrente de excisão cirúrgica, usualmente seguida de irradiação, é largamente curativa. Se não tratadas, as mulheres com CDIS pequeno e de baixo grau desenvolvem carcinoma invasivo na proporção de aproximadamente 1% ao ano. A maioria dessas neoplasias invasivas ocorre no mesmo quadrante e possui um grau e padrão de expressão de RE e HER2 semelhantes aos do CDIS associado. Acredita-

se que os tumores de alto grau ou com extenso componente *in situ* tenham maior risco para transformarem-se num carcinoma invasor.

Notavelmente, as taxas de mortalidade totais para mulheres com CDIS são menores que para mulheres na população como um todo, provavelmente porque o rastreamento mamográfico é um “marco” da melhora ao atendimento médico ou então por outros fatores socioeconômicos que estejam associados com a longevidade. A morte por câncer de mama metastático depois do diagnóstico de CDIS ocorre em 1% a 3% das mulheres. A origem da doença metastática pode ser um segundo carcinoma invasivo na mama ipsolateral ou contralateral ou focos ocultos de invasões que não foram detectados na época do diagnóstico de CDIS.

A mastectomia é curativa em mais de 95% das mulheres. A conservação mamária é apropriada para a maioria das mulheres, mas tem um risco um pouco maior de recorrência — aproximadamente metade dos casos recorrentes compreende CDIS e a outra, carcinomas invasivos. Os maiores fatores de risco para recorrência são (1) alto grau nuclear e necrose, (2) extensão da doença e (3) margens cirúrgicas comprometidas. A certeza da excisão completa do CDIS não é garantida, já que a extensão na mama não é detalhada com segurança pelos métodos de imagem, e geralmente não é evidente macroscopicamente na cirurgia. A radioterapia pós-operatória e o tamoxifeno também reduzem o risco de recorrência.

Carcinoma Lobular *in Situ*

O CLIS é uma proliferação clonal de células dentro de ductos e lóbulos que crescem em uma maneira não coesa, geralmente devido à perda da proteína de adesão tumoral E-caderina. O termo “lobular” foi usado para descrever essa lesão porque a célula se dissemina mas não altera os espaços envolvidos, e, portanto, a arquitetura lobular subjacente é preservada. O CLIS é sempre um achado incidental de biópsia, já que não está associado a calcificações ou reações estromáticas que produzem densidades mamográficas. Como resultado, sua incidência (1% a 6% de todos os carcinomas) não aumentou após a introdução do rastreamento mamográfico. Quando ambas as mamas são biopsiadas, o CLIS é bilateral em 20% a 40% dos casos, em comparação com 10% a 20% dos casos de CDIS.

As células da hiperplasia lobular atípica, do CLIS, e do carcinoma lobular invasivo são morfologicamente idênticas. Na maioria dos casos, a perda de adesão celular se deve à disfunção da E-caderina, uma proteína transmembrana que contribui para a adesão entre as células epiteliais normais na mama e em outros tecidos glandulares. A E-caderina funciona como uma proteína supressora tumoral nesses tecidos, e pode deixar de ser expressa durante a proliferação neoplásica por vários mecanismos, incluindo mutações do gene da E-caderina (*CDH1*). Em casos raros, há uma desregulação de outras proteínas, como as cateninas, que também são necessárias no processo de adesão celular mediada pela E-cadernina.

Morfologia

O CLIS consiste numa população uniforme de células com núcleos ovais ou arredondados e pequenos nucléolos, envolvendo ductos e lóbulos (Fig. 23-19*A*). Células mucoprodutoras com aspecto de “em anel de sinete” estão comumente presentes. A falta de E-caderina resulta em uma forma arredondada, sem coesão de células adjacentes (Fig. 23-19*B*). As células não podem formar espaços cribriformes ou papilares, como vistos do CDIS. A disseminação “pagetoide”, a presença de células neoplásicas entre a membrana basal e as células luminais sobrejacentes, é comumente visto na mama, mas o CLIS não envolve a pele dos mamilos (Fig. 23-19*B*). A necrose e atividade secretora não são vistas nos CLIS clássicos, e, portanto, os substratos para calcificação não estão presentes. O CLIS quase sempre expressa RE e RP. A superexpressão do HER2 não é observada.

FIGURA 23-19 Carcinoma lobular *in situ*. **A,** População monomórfica de células pequenas, redondas e pouco coesas preenchendo e expandindo o ácino de um lóbulo. A arquitetura lobular subjacente ainda pode ser reconhecida. As células se estendem ao lóbulo adjacente por disseminação pagetoide. **B,** Exame de imuno-histoquímica mostrando células luminais normais positivas para E-caderina, gradualmente substituídas por células E-negativas do CLIS que se propagam pela membrana basal.

O CLIS é um fator de risco para carcinomas invasivos. O carcinoma invasivo se desenvolve em 25% a 35% das mulheres acima dos 20 a 30 anos, ou em uma taxa de aproximadamente 1% por ano, de maneira semelhante à observada nos CDIS não tratados. Contudo, diferentemente do CDIS, o risco é quase tão alto na mama contralateral quanto na mama ipsolateral. O carcinoma invasivo que se desenvolve em mulheres depois do CLIS tem três vezes mais probabilidade de ser um carcinoma lobular; contudo, a maioria exibe outros padrões morfológicos. O tratamento de escolha inclui mastectomia profilática bilateral, tamoxifeno e, mais tipicamente, acompanhamento clínico rigoroso e rastreamento mamográfico.

Excepcionalmente, algumas variantes do CLIS exibem núcleos de alto grau e/ou necrose central. As células podem ser RE-negativas, e algumas superexpressam HER2. A história natural desse tipo de CLIS ainda não é bem conhecida e pode também ser diferente da história do CLIS.

Carcinoma Invasivo (Infiltrante)

Os carcinomas invasivos podem ser divididos com base em características morfológicas e moleculares em vários subgrupos clinicamente importantes. Os carcinomas da mama exibem diferentes variantes morfológicas. Um terço pode ser classificado morfologicamente em tipos histológicos especiais, alguns dos quais, altamente relacionados às características biológicas clinicamente relevantes (ver adiante). Todo o restante está agrupado em conjunto e são chamados de "ductais" ou "sem outra especificação" (SOE). Após a realização de um estudo de coorte em casos de câncer de mama descrevendo detalhadamente as alterações genômicas e expressão de genes e proteínas, criou-se um sistema de referência para uma classificação molecular para esse grupo de neoplasia (Fig. 23-20 e Tabela 23-3). Esses carcinomas compõem três principais subtipos moleculares, cada um deles revelando importantes associações com características clínicas, resposta a tratamentos e sobrevida (Tabela 23-3).

Tabela 23-3

Subtipos Moleculares de Câncer Invasivo de Mama

Características de Definição	RE-Positivo, HER2-Negativo		HER2-Positivo (RE-Positivo ou Negativo[*])	RE-Negativo[†] HER2-Negativo
Frequência	~40-55% (Baixa proliferação)	~10% (Alta proliferação)	~20%	~15%
Tipos histológicos especiais inclusos	Bem ou moderadamente diferenciados lobulares, tubulares, mucinosos	Lobular pouco diferenciado	Alguns apócrinos	Medular,[‡] adenoide cístico,[‡] secretor,[‡] metaplásico
Grupos típicos de pacientes	Mulheres mais velhas, homens, carcinomas detectados no rastreamento mamográfico	Portadores da mutação *BRCA2*	Mulheres jovens, mulheres não caucasianas, portadoras de mutação **TP53** (RE-positivas)	Mulheres jovens, portadoras de mutação *BRCA1*, mulheres afro-americanas e hispânicas
Padrão de metástase	Osso (70%) mais comum que vísceras (25%) ou cérebro (<10%)	Osso (80%) mais comum que vísceras (30%) ou cérebro (10%)	Osso (70%), vísceras (45%), e cérebro (30%) são comuns	Osso (40%), vísceras (35%), cérebro (25%) são comuns
Padrão de recidiva	Tarde, >10 anos, sobrevida longa, possivelmente com metástase	Intermediária	Geralmente curta, <10 anos, sobrevida com metástases são raras	Geralmente curta, <5 anos, sobrevida com metástases são raras
Resposta completa à quimioterapia	<10%	~10%	RE-positivo —15% ER negativo — > 30%	~30%

[*]Aproximadamente metade dos carcinomas HER2-positivos é RE-positiva e metade é RE-negativa. Os níveis de RE e PR tendem a ser baixos nesse grupo.

[†]Este grupo também é referido como carcinoma “triplo-negativo”.

[‡]Alguns tipos histológicos especiais possuem um prognóstico mais favorável que esse grupo como um todo.

FIGURA 23-20 Principais subtipos moleculares de carcinomas invasivos de mama. Três principais subtipos de câncer de mama são diferenciados por alterações características no DNA genômico, mRNA, proteínas e morfologia. As anormalidades genômicas são apresentadas nos círculos (Cap. 7), que exibem todas as anormalidades genômicas dentro de um tumor em particular; tais anormalidades são mapeadas dentro dos cromossomos, que são exibidos na periferia do círculo. Os círculos verdes exibem rearranjos intracromossômicos, enquanto os círculos vermelhos exibem rearranjos intercromossômicos. O perfil da expressão gênica mede os níveis relativos de expressão do mRNA. O vermelho indica um aumento relativo, o verde, uma diminuição relativa e o preto indica níveis inalterados. Os genes são ordenados de cima para baixo e os tumores da esquerda para a direita. Estudos imuno-histoquímicos detectam proteínas usando anticorpos específicos visualizados pela coloração marrom. *Tumores RE-positivos, HER2-negativos* são diversos, variando de neoplasias bem diferenciadas com baixas taxas de proliferação e poucas alterações cromossômicas até neoplasias pouco diferenciadas com altas taxas de proliferação e grandes reorganizações cromossômicas. Todas essas neoplasias expressam RE (um fator de transcrição dependente de estrogênio). A proliferação é estimada pela contagem de mitoses ou por imunoexpressão de proteínas específicas do ciclo, como a Ki-67. Os *carcinomas HER2-positivos* podem ser RE-positivos ou RE-negativos, mas quando o RE está presente, os níveis são tipicamente baixos. A positividade de HER2 pode ser detectada através do

aumento no número de cópias do gene HER2, aumento do mRNA do gene HER2 ou aumento na proteína HER2, conforme exibido aqui. *Carcinomas RE-negativos, HER2-negativos ("triplo-negativos" ou "tipo basais")* são caracterizados por instabilidade genômica (indicada por várias alterações cromossômicas), um alto índice proliferativo e expressão de muitas proteínas típicas de células mioepiteliais (p. ex., queratinas basais).

RE-positivo, HER-negativo (também chamado "luminal", 50% a 65% dos carcinomas) é a forma mais comum de carcinoma invasivo. Com base nas taxas de proliferação, ele é subdividido em dois subgrupos.

- **RE-positivo, HER2-negativo, baixa proliferação (40% a 55% dos carcinomas): Este grupo de carcinoma de mama é o mais frequente entre as mulheres e homens idosos.** Também é o tipo mais comum detectado pelo rastreamento mamográfico e em mulheres submetidas à reposição hormonal na menopausa. A expressão genética característica nesse subtipo é a de genes que são regulados diretamente pelo receptor de estrogênio. Muitos desses tipos de câncer são detectados em estágios iniciais. Eles têm a menor incidência de recorrência local e geralmente são curados com cirurgia. Quando dão metástase, com frequência é depois de um longo período de tempo (mais de 6 anos) e em geral para os ossos. Eles respondem bem aos tratamentos hormonais, e, apesar do fato de frequentemente haver resposta incompleta à quimioterapia, os casos de doença metastática mostram longa sobrevida. Na verdade, na maioria dos pacientes, a quimioterapia parece acrescentar pouco à terapia hormonal, que é a melhor opção nesse subtipo da doença.
- **RE-positivo, HER2-negativo, alta proliferação (aproximadamente 10% dos carcinomas):** Embora esses tumores sejam RE-positivos, os níveis de RE podem ser baixos e a expressão do receptor de progesterona pode ser baixa ou ausente. Esse é o subtipo mais comum de carcinoma associado com as mutações germinativas *BRCA2*. O padrão de expressão do mRNA é semelhante ao de outros carcinomas RE-positivos, mas há maior expressão de genes relacionados à proliferação. Esses tumores tendem a ter uma quantidade de alterações cromossômicas maior que os tumores RE-positivos de baixo grau. Contudo, diferentemente dos carcinomas RE-positivos de baixo grau, cerca de 10% desses tumores apresentam uma resposta completa à quimioterapia; tais pacientes têm um prognóstico melhor que os pacientes com câncer que não apresentam essa resposta.

HER2-positivo (aproximadamente 20% dos carcinomas) é o segundo subtipo molecular mais comum de carcinoma invasivo de mama. Aproximadamente metade destes carcinomas é RE-positiva. Quando presente, a expressão RE é geralmente baixa; a expressão dos receptores de progesterona geralmente está ausente. Esses carcinomas são relativamente mais comuns em mulheres jovens e em mulheres não caucasianas. Mais da metade (53%) dos carcinomas de mama hereditários em pacientes com mutações germinativas do gene *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) desenvolvem carcinomas positivos tanto para RE quanto para HER2. O perfil do mRNA mostra aumento na expressão do *HER2* e genes flanqueadores no mesmo amplicon, além de genes relacionados com a proliferação. Esses carcinomas têm como características, translocações cromossômicas complexas, amplificações de *HER2* de alto nível e uma alta carga mutacional. A identificação das neoplasias que pertencem a esse subtipo é alcançada através da pesquisa da superexpressão da proteína HER2 ou amplificação dos genes *HER2* (Fig. 23-21). Os carcinomas desse grupo podem metastatizar desde o início, mesmo quando ainda tiverem um tamanho pequeno, geralmente para órgãos e cérebro.

Número de cópias de *HER2*

Proteína *HER2*

CEP17

HER2

HER2-negativo

17 17

HER2-positivo

17 17

FIGURA 23-21 Identificação do câncer de mama HER2-positivo. A superexpressão da proteína HER2 é sempre causada pela amplificação da região do cromossomo 17q que contém o gene *HER2*. O aumento do número de cópias do gene *HER2* é detectado pela hibridização *in situ* fluorescente (FISH) utilizando-se uma sonda específica para *HER2* (sinal vermelho), que é tipicamente co-híbridizada ao núcleo da célula do tumor com uma segunda sonda específica para a região centromérica do cromossomo 17 (sinal verde), permitindo que o número de cópias do cromossomo 17 seja definido. De maneira alternativa, a superexpressão da proteína HER2 nas células tumorais pode ser detectada por imuno-histoquímica com anticorpos específicos para HER2.

Antes da implementação da terapia direcionada, as neoplasias positivas para HER2 estavam relacionadas à baixa sobrevida. Contudo, um terço ou mais desses carcinomas responde completamente a anticorpos que se ligam e bloqueiam a atividade do HER2, e os pacientes têm excelente prognóstico hoje em dia. A eficiência notável dessa forma de terapia comprova a importância do HER2 como um "desencadeador" oncogênico.

Embora a introdução do trastuzumab (Herceptin), um anticorpo monoclonal humanizado que se une especificamente ao HER2 e o inibe, melhore de maneira notável o prognóstico de pacientes com superexpressão de HER2, nem todos os carcinomas HER2-positivos respondem ao tratamento, alguns até se tornam resistentes a ele. Vários mecanismos de resistência primária ou adquirida já foram descritos. Alguns tumores expressam uma forma alterada de HER2 que perde o sítio de ligação ao trastuzumab, mas preservam a atividade cinase, enquanto outros super-regulam as vias distais, como a via da PI-3 cinase. Vários agentes terapêuticos estão sob investigação para melhorarem a resposta e superarem a resistência ao trastuzumab, incluindo anticorpos que se unem a epítopos HER2 diferentes; dois inibidores de tirosina-cinase direcionados ao EGFR e ao HER2; associação de toxinas e anticorpos (um dos quais está aprovado para uso hoje); e inibidores de componentes de sinalização distal, como a PI-3 cinase e AKT.

Neoplasias RE-negativas e HER2-negativas (semelhantes ao carcinoma triplo negativo "basal"; aproximadamente 15% dos carcinomas) são o terceiro principal subtipo molecular. Esses carcinomas são mais comuns em mulheres jovens, antes da menopausa, e também em afro-americanas (20% a 25% dos carcinomas nesse grupo) e mulheres hispânicas (17% dos carcinomas desse grupo). A maioria dos carcinomas que se originam em mulheres com mutações *BRCA1* é desse tipo. Devido à alta proliferação e ao rápido crescimento, esse tipo de neoplasia pode se apresentar como massa palpável no intervalo entre os rastreamentos mamográficos.

Tumores RE-negativos e HER2-negativos compõem o grupo mais distinto de câncer de mama. Eles apresentam semelhanças genéticas com os carcinomas ovarianos serosos, incluindo a associação de câncer hereditário em ambos os tipos com mutações germinativas *BRCA1*. No entanto, alguns casos apresentam características que se sobrepõem a outros subgrupos moleculares. Por exemplo, aproximadamente 10% dos carcinomas basais

(conforme definido pelo perfil de expressão de gene) expressam RE e aproximadamente 15% expressam HER2. Dessa forma, pesquisas para expressão de proteína ou amplificação genética devem ser realizadas para determinar se o alvo da terapia será o RE ou HER2. Esses carcinomas podem metastatizar mesmo quando ainda são pequenos, frequentemente para os órgãos e o cérebro. Contudo, aproximadamente 30% respondem completamente à quimioterapia e a cura pode ser alcançada nesse subgrupo quimiossensível. As recorrências geralmente são diagnosticadas dentro dos 5 anos após o tratamento. Recorrências locais são normais, mesmo depois de uma mastectomia. A sobrevida prolongada depois da metástase a distância é rara.

Morfologia

Carcinomas invasivos que apresentam mamografia com calcificações sem uma densidade associada geralmente são menores que 1 cm

Na ausência de rastreamentos mamográficos, os carcinomas invasivos geralmente se apresentam como uma massa de pelo menos 2 a 3 cm de tamanho. A aparência mamográfica e macroscópica do carcinoma invasivo é muito variada, dependendo da reação estromática ao tumor (Fig. 23-22). Geralmente, quando associados com reação estromática desmoplásica (Fig. 23-22*C*), apresentam-se como massas radiodensas irregulares e firmes (Fig. 23-22*A*, *B*). Quando cortados ou raspados, esses tumores tipicamente produzem um som característico (semelhante ao corte de uma castanha), devido ao pequeno foco central (aspecto em ponta de alfinete), ou traços de estroma desmoplásico branco-calcário e ocasionais focos de calcificação. Menos comumente, os tumores se apresentam como nódulos aparentemente bem circunscritos (Fig. 23-22*D*, *E*) de células neoplásicas, com escassa reação estromática (Fig. 23-22*F*), ou podem ser quase imperceptíveis (Fig. 23-22*G*, *H*), compostos por glândulas neoplásicas dispersas ou células tumorais isoladas, infiltrando o tecido fibrogorduroso adjacente (Fig. 23-22*I*).

A B C D E F G H I

FIGURA 23-22 Carcinoma invasivo sem outra especificação. A maioria dos carcinomas invasivos tem um padrão aleatório de invasão estromática que produz massas com margens regulares nas imagens (**A**) e no exame macroscópico (**B**). Microscopicamente, esses tumores são marcados por uma exuberante resposta estromática desmoplásica (**C**). Um subconjunto de carcinomas cresce como massas que parecem estar bem circunscritas ou lobuladas nas imagens (**D**) e no exame macroscópico (**E**). Na microscopia, esses tumores assumem a aparência de massas celulares expansivas com margens abauladas; a resposta estromática geralmente está limitada a uma zona estreita da fibrose nas margens do tumor (**F**). Raramente os cânceres invasivos produzem pouca ou nenhuma resposta estromática. Tais carcinomas podem só exibir uma sutil distorção na arquitetura na mamografia (**G**) e podem não produzir massas palpáveis ou ser identificados macroscopicamente (**H**). Na microscopia, as células tumorais se apresentam disseminadas em meio ao tecido fibradiposo com aparência normal (**I**). (**B**, Cortesia do Dr. David Hicks, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY.)

Carcinomas maiores podem invadir o músculo peitoral, fixar-se à parede torácica ou invadir a derme e causar ulcerações na pele

Quando o tumor envolve a porção central da mama, pode ocorrer retração do mamilo. Raramente, o câncer de mama se apresenta como metástase linfonodal axilar ou metástases a distância antes de ser detectado na mama. Nesses casos, o carcinoma é pequeno ou está escondido por tecido mamário denso, ou produziu pouca reação desmoplásica, dificultando a detecção à palpação ou na mamografia. Na maioria dos casos, esses tumores primários “ocultos” podem ser detectados por estudos de imagem através de ultrassonografia ou RNM.

Todos os tipos de carcinomas invasivos são graduados pela classificação histológica de Nottingham

Os carcinomas são graduados baseando-se em pontuações que avaliam a diferenciação tubular, grau nuclear e índice mitótico. Essa pontuação é somada e eles são divididos em grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado). Os carcinomas **grau I** crescem em um padrão tubular com pequenos núcleos arredondados e têm baixo índice proliferativo (Fig. 23-23*A*). Carcinomas **grau II** também podem ter formações tubulares, mas grupamentos sólidos ou células infiltrantes isoladas também estão presentes. Exibem um grau maior de pleomorfismo nuclear e as figuras mitóticas estão presentes (Fig. 23-23*B*). Carcinomas **grau III** invadem na forma de ninhos desorganizados ou lâminas sólidas de células com núcleo aumentado e irregular. São comuns um alto índice proliferativo e áreas de necrose tumoral (Fig. 23-23*C*).

FIGURA 23-23 Graduação do carcinoma invasivo. **A,** Um carcinoma bem diferenciado sem outra especificação consiste em túbulos ou em um padrão cribriforme de células com pequeno núcleo monomórfico. **B,** Um carcinoma moderadamente diferenciado sem outra especificação mostra menos formações tubulares e mais ninhos sólidos de células com núcleos pleomórficos. **C,** Um carcinoma pouco diferenciado sem outra especificação infiltra-se em forma de camadas desorganizadas de células pleomórficas e contém várias figuras mitóticas e áreas centrais de necrose tumoral.

Carcinoma RE-positivo, HER2-negativo

Pode exibir vários padrões morfológicos, com graduação variando de bem diferenciados a pouco diferenciados. Esse grupo é formado essencialmente pelos carcinomas bem diferenciados. Padrões mucinoso, papilar, cribriforme e lobular podem estar presentes e podem ser proeminentes de forma a inspirar classificações como um tipo histológico especial (ver adiante).

Carcinoma HER2-positivo

A maioria desses carcinomas é pouco diferenciada, com apenas alguns classificados como moderadamente diferenciados. Não há padrões morfológicos específicos associados a esse tipo celular. Aproximadamente 50% dos carcinomas apócrinos e 40% dos carcinomas micropapilíferos (ver adiante) estão nesse grupo. O CDIS associado é geralmente mais extenso que o associado com outros tipos de carcinoma invasivo.

Carcinomas RE-negativos, HER2- negativos

Quase todos esses tumores são pouco diferenciados e vários padrões histológicos são reconhecidos. Muitos exibem margens abauladas e circunscritas com um centro fibrótico ou necrótico central. Outros têm um aspecto semelhante, mas mostram ainda um infiltrado linfocitário proeminente e são enquadrados no grupo de ”carcinomas com características medulares“ (ver adiante). Células fusiformes, escamosas e produção de matriz também podem ser observadas. O CDIS é geralmente muito limitado ou não está presente.

Tipos Histológicos Especiais do Carcinoma Invasivo

Vários subtipos de carcinomas invasivos são reconhecidos com características morfológicas e biológicas distintas e relativamente únicas. Assim como os carcinomas de mama ″sem outra especificação“, esses tumores especiais podem ser organizados em grupos baseando-se na expressão de RE e HER2, que direcionam suas condutas terapêuticas usuais. Contudo, tipos histológicos especiais de câncer de mama geralmente são portadores de aberrações únicas, às vezes possuem assinaturas genéticas distintas e frequentemente mostram associações com comportamentos clínicos e prognósticos que quebram as ″regras“ estabelecidas para os carcinomas de mama sem outra especificação. Embora relativamente incomuns, o estudo desses tumores forneceu descobertas importantes na patogenia do câncer de mama, algumas das quais merecem breves discussões.

O *carcinoma lobular* é o subtipo com a associação mais clara de fenótipo e genótipo. A maioria dos casos mostra uma perda bialélica da expressão *CDH1*, o gene que codifica a E-caderina. Devido à perda de E-caderina, o carcinoma lobular não é coeso e geralmente estimula pouca resposta desmoplásica. Eles também têm apresentações características de disseminação metastática, geralmente envolvendo o peritônio e retroperitônio, as leptomeninges (meningite carcinomatosa), o trato gastrointestinal e os ovários e útero. Homens e mulheres com mutações germinativas heterozigotas no *CDH1* também têm um risco aumentado do carcinoma de células em anel de sinete no estômago.

O *carcinoma medular* é de grande interesse devido à descoberta de que muitos tumores desse tipo exibem características associadas aos carcinomas com *BRCA1*. Entre os carcinomas que se originam nos portadores *BRCA1*, 13% são do tipo medular e quase 60% têm um subtipo com características medulares (Tabela 23-3). Apesar de a maioria dos carcinomas medulares não estar associada a mutações germinativas *BRCA1*, a hipermetilação do promotor de *BRCA1*, observada em 67% desses tumores, diminui a expressão do *BRCA1*. A base para o prognóstico relativamente melhor desse subtipo comparado com outros carcinomas pouco diferenciados não é conhecida, mas observou-se que a presença do infiltrado de linfócitos dentro dos tumores está associada a altas taxas de sobrevida e a uma resposta maior à quimioterapia, sugerindo que melhores resultados podem estar relacionados à resposta imune aos antígenos tumorais.

O *carcinoma micropapilífero* exibe um padrão característico de crescimento independente de ancoragem. Embora as células sejam aderentes umas às outras e expressem E-caderina, elas não mostram adesão estromática.

Muitos outros tipos histológicos de câncer de mama também exibem características biológicas, genéticas e clínicas únicas. Há muito para se aprender ainda sobre a biologia e patogenia desse tumor, conforme a descrição a seguir.

Morfologia

Alguns tipos histológicos especiais de carcinomas são quase sempre RE-positivos e têm perfis de expressão de genes que lembram os carcinomas luminais. São eles: carcinoma lobular, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular e carcinoma papilífero.

O **carcinoma lobular** geralmente forma uma massa irregular, semelhante aos outros carcinomas de mama, mas (conforme mencionado) também pode ter um padrão infiltrativo difuso, com desmoplasia mínima. Tais carcinomas podem ser difíceis de serem percebidos à palpação ou detectados por imagem. Esse é o tipo mais comum de carcinoma mamário que se apresenta como primário oculto. A marca histológica registrada é a presença de células tumorais infiltrativas não coesas, geralmente na forma de células em anel de sinete, contendo gotículas de mucina intracitoplasmática (Fig. 23-24*A*). Não há formação tubular. As variantes alveolar e sólida consistem em agrupamentos circunscritos de células tumorais.

FIGURA 23-24 Tipos histológicos especiais de carcinomas invasivos. **A**, Carcinoma lobular. **B,** Carcinoma mucinoso. **C,** Carcinoma tubular. **D,** Carcinoma papilífero. **E,** Carcinoma apócrino. **F,** Carcinoma micropapilífero. **G,** Carcinoma medular. **H,** Carcinoma secretor. Consulte o texto para descrições morfológicas.

O **carcinoma mucinoso (coloide)** é macio ou elástico e tem a consistência e o aspecto de uma gelatina pálida azul-acinzentada. As bordas são abauladas ou circunscritas. As células tumorais estão dispostas em ninhos e em pequenas ilhas de células dentro de grandes lagos de mucina (Fig. 23-24*B*).

Os **carcinomas tubulares** exibem exclusivamente túbulos bem formados, e algumas vezes são confundidos com lesões esclerosantes benignas (Fig. 23-24*C*). Um padrão cribriforme também pode estar presente. Focos apócrinos são típicos e calcificações luminais podem estar presentes nas luzes. Os carcinomas tubulares estão frequentemente associados com a atipia epitelial plana, hiperplasia lobular atípica, CLIS ou CDIS de baixo grau.

O **carcinoma papilífero**, como diz o nome, produz papilas reais, eixos de tecido fibrovascular recobertos por células tumorais (Fig. 23-24*D*).

Dois tipos histológicos especiais frequentemente superexpressam HER2. As células tumorais do **carcinoma apócrino** são semelhantes às células que revestem as glândulas sudoríparas. Essas células possuem um núcleo arredondado maior, com nucléolo proeminente e citoplasma eosinófilo abundante, ocasionalmente granular (Fig. 23-24*E*). O **carcinoma micropapilífero** (termo impróprio) forma bolas ocas com células que flutuam dentro do fluido intercelular, criando estruturas que se assemelham a uma papila real (Fig. 23-24*F*).

Os tumores RE-negativos, HER2-negativos geralmente correspondem a um dos vários tipos histológicos especiais. O principal deles é o carcinoma medular. O **carcinoma medular** é mais macio que outros carcinomas devido a uma desmoplasia mínima, e geralmente se apresenta como um nódulo bem circunscrito. Ele é caracterizado por (1) ninho sólido, de aspecto sincicial, composto por grandes células com núcleo pleomórfico, e proeminente nucléolo, que compõe mais de 75% da massa tumoral; (2) figuras mitóticas frequentes; (3) infiltrado linfoplasmocitário de moderado a intenso ao redor e dentro do tumor; e (4) uma borda abaulada (não infiltrativa) (Fig. 23-24*G*). O CDIS é mínimo ou ausente. Devido às dificuldades na definição desse subtipo, o sistema de classificação atual da Organização Mundial de Saúde recomenda o agrupamento dos carcinomas medulares com outros carcinomas semelhantes, em um grupo denominado "carcinomas com características medulares".

Outros tipos histológicos especiais RE-negativos, HER2-negativos incluem o carcinoma secretor, carcinoma de células fusiformes, carcinoma adenoescamoso de baixo grau e carcinoma adenoide cístico. O **carcinoma secretor** se assemelha à mama durante a lactação, ao formar espaços dilatados cheios de material eosinófilo (Fig. 23-24*H*).

Outro subtipo clínico e morfológico que merece um breve comentário é o **carcinoma inflamatório.** Conforme discutido, esse tumor exibe invasão e proliferação extensas dentro dos canais linfáticos, causando edema que mimetiza lesões inflamatórias não neoplásicas. Esses tumores geralmente são de alto grau, mas não

pertencem a nenhum subtipo molecular particular.

Câncer de Mama Masculino

A incidência do câncer de mama em homens é de apenas 1%, quando comparados às mulheres, o que se traduz em um risco de 0,11% durante a vida. Nos Estados Unidos existem cerca de 2.000 casos e 400 óbitos por ano. Os fatores de risco são semelhantes aos das mulheres, e incluem envelhecimento, parentes de primeiro grau com câncer de mama, exposição a estrogênios exógenos ou radiação ionizante, infertilidade, obesidade, doença mamária benigna anterior e residência em países ocidentais. Cerca de 3% a 8% dos casos estão associados à síndrome de Klinefelter e função testicular diminuída. A idade típica do diagnóstico é entre 60 e 70 anos. Em homens, 4% a 14% dos casos são atribuídos a mutações germinativas no *BRCA2*. Existe 60% a 70% de chance de uma mutação no *BRCA2* em famílias com no mínimo um homem afetado. O câncer de mama masculino também é observado em famílias *BRCA1*, embora não tão frequentemente (Tabela 23-2).

A patogenia do câncer de mama masculino é semelhante à dos tumores vistos em mulheres. Contudo, positividade do RE é mais comum (81% dos tumores). Os fatores prognósticos são semelhantes em homens e mulheres.

Como o epitélio mamário nos homens está limitado aos ductos maiores próximos ao mamilo, os carcinomas usualmente se apresentam como nódulos subareolares palpáveis, com 2 a 3 cm de tamanho e/ou como descargas papilares. O carcinoma está situado perto da pele de revestimento e da parede torácica subjacente, e mesmo carcinomas pequenos podem invadir essas estruturas e causar ulcerações. A disseminação segue o mesmo padrão das mulheres e o envolvimento de linfonodos axilares está presente em cerca de metade dos casos na época do diagnóstico. São comuns metástases a distância para pulmões, cérebro, ossos e fígado. Embora os homens se apresentem em estágios mais altos, o prognóstico é o mesmo em homens e mulheres quando eles têm o mesmo estágio. Muitos tumores são tratados localmente com mastectomia e linfadenectomia. A mesma diretriz do tratamento sistêmico é utilizada para homens e mulheres, e as taxas de resposta são semelhantes.

Fatores Prognósticos e Preditivos

O prognóstico para mulheres com câncer de mama depende das características biológicas do carcinoma (tipo histológico ou molecular) e da extensão da disseminação do câncer (estágio) no diagnóstico. Muitas mulheres com câncer de mama têm uma expectativa de vida normal, enquanto outras têm somente 10% de chance de estarem vivas em 5 anos. Os tumores que se apresentam com metástase a distância (<10% dos casos de câncer de mama) ou como carcinomas inflamatórios (<5%) têm prognósticos particularmente ruins. Para todas as mulheres, o prognóstico é determinado pelos exames histológicos do carcinoma primário e linfonodos axilares.

A informação do prognóstico é importante na orientação dos pacientes quanto à sobrevida, à escolha do tratamento apropriado e ao desenho dos ensaios clínicos. Fatores prognósticos caem em dois grupos: aqueles relacionados à extensão do carcinoma (grau ou carga tumoral), e os relacionados com a biologia subjacente do câncer. Os fatores prognósticos relacionados com a extensão do carcinoma são os seguintes:

- ***Carcinoma invasivo* versus *carcinoma* in situ**. Mulheres com carcinoma *in situ* possuem um prognóstico excelente. Raramente essas pacientes morrem devido ao desenvolvimento subsequente de carcinoma invasivo ou áreas de invasão que não foram detectadas na época do diagnóstico.
- ***Metástases a distância.*** Uma vez presentes, a cura é improvável, apesar de longos períodos remissivos e tratamentos paliativos poderem ser alcançados, especialmente em mulheres com tumores RE-positivos. Como discutido anteriormente, o tipo do tumor influencia o tempo e a localização das metástases (Tabela 23-3).
- ***Metástases linfonodais.* O status dos linfonodos axilares é o fator prognóstico mais importante para o carcinoma invasivo na ausência de metástases a distância.** O acompanhamento clínico para o *status* dos linfonodos é pouco confiável devido aos falso-positivos (p. ex., nódulos reativos palpáveis) e falso-negativos (p. ex., linfonodos com pequenos focos metastáticos). Além disso, a biópsia é necessária para uma avaliação precisa. Sem envolvimento ganglionar, a taxa de sobrevida livre de doença por 10 anos é perto de 70% a 80%; a taxa cai para 35% a 40% com um ou três linfonodos positivos, e para 10% a 15% quando mais de 10 linfonodos são positivos. Os vasos linfáticos, em muitos carcinomas de mama, drenam primeiro para um ou dois *linfonodos sentinelas*, que podem ser identificados com radioagentes ou corantes. Se uma biópsia restrita aos

linfonodos sentinelas é negativa para metástases, é improvável que outros linfonodos distantes estejam envolvidos, e a paciente pode ser poupada da morbidade de uma ressecção axilar completa. Aproximadamente 10% a 20% das mulheres sem linfonodos axilares apresentam recorrência com metástase a distância. Nessas pacientes, as metástases podem ocorrer através dos linfonodos da cadeia mamária interna ou por via hematogênica. Até recentemente, o comprometimento ganglionar era o principal determinante na escolha do tratamento. Como essa decisão começou a se basear no tipo molecular de carcinoma (ver adiante), a informação do comprometimento ganglionar está se tornando menos importante. É mais provável que, no futuro, muitas mulheres não sejam submetidas à avaliação do gânglio.

- ***Tamanho do tumor.*** O risco de metástases linfonodais axilares aumenta com o tamanho do tumor primário, mas ambos são fatores prognósticos independentes. Mulheres com carcinomas menores que 1 cm e gânglios negativos têm mais de 90% de chance de sobrevida em 10 anos, sendo que esta sobrevida cai para 77% nos carcinomas maiores que 2 cm. O tamanho é menos importante para carcinomas HER2-positivos e RE-negativos, já que esses carcinomas podem sofrer metástases mesmo quando ainda muito pequenos.
- ***Doença local avançada.*** Carcinomas que invadem a pele ou a musculatura esquelética são usualmente grandes e podem ser difíceis de tratar cirurgicamente. Com o aumento do conhecimento da detecção do câncer de mama, esses casos, por sorte, têm diminuído e raramente são observados.
- ***Carcinoma inflamatório.*** Carcinomas de mama que se apresentam com eritema mamário e espessamento cutâneo têm prognósticos muito ruins, já que a maioria das pacientes comprovadamente tem metástase a distância. A pele edemaciada se adere à mama pelos ligamentos de Cooper e mimetiza o aspecto de casca de laranja, uma aparência denominada *peau d'orange*. Esses sinais clínicos são causados pelos linfáticos cutâneos preenchidos por êmbolos metastáticos que bloqueiam a drenagem linfática. A taxa de sobrevida em 3 anos é de somente 3% a 10%. Menos de 3% dos carcinomas estão nesse grupo, mas a incidência é maior em mulheres afro-americanas e mulheres jovens. O carcinoma subjacente geralmente mostra infiltração difusa e, com frequência, não forma um nódulo palpável. O quadro clínico de uma mama edemaciada sem um nódulo pode ser confundido com infecções mamárias, levando a um diagnóstico tardio. Esses carcinomas não se enquadram num tipo histológico ou molecular específico e, portanto, são classificados como "inflamatórios" com base no quadro clínico. Mais da metade (60%) dos casos são RE-negativos e entre 40% e 50% superexpressam HER2.
- ***Invasão linfática e vascular.*** As células tumorais estão presentes nas luzes vasculares (tanto em linfáticos quanto em pequenos capilares) em cerca da metade dos carcinomas invasivos. Esse achado está fortemente associado à presença de metástases ganglionares. É um fator prognóstico ruim para a sobrevida global em mulheres sem metástases linfonodais e um fator de risco para recorrência local. Como já mencionado, a obstrução dos vasos linfáticos da pele pelas células neoplásicas (carcinoma inflamatório) indica um prognóstico ruim.

Outros fatores prognósticos estão relacionados com a biologia do tumor, como se segue:

- ***Subtipo molecular.*** O subtipo molecular, determinado pela expressão de RE e HER2 e proliferações, é um fator prognóstico importante.
- ***Tipos histológicos especiais.*** A taxa de sobrevida em mulheres com algum tipo especial de carcinoma invasivo (tubular, mucinoso, lobular, papilar, adenoide cístico) é maior que a de mulheres com carcinomas sem tipos especiais. De forma alternativa, mulheres com carcinoma metaplásico ou micropapilífero possuem um prognóstico pior. Em outros tipos especiais, em particular no carcinoma adenoide cístico, carcinoma adenoescamoso de baixo grau e carcinoma secretor em mulheres jovens, o tipo histológico está mais fortemente correlacionado com o prognóstico do que o tipo molecular.
- ***Grau histológico.*** Todos os carcinomas invasores recebem um grau através da graduação histológica de Nottingham (ver anteriormente). O grau nuclear, a formação tubular e o índice mitótico classificam os carcinomas invasivos em três grupos que estão altamente correlacionados com a cura da doença e sobrevida geral.
- ***Índice de proliferação.*** A proliferação pode ser obtida por contagem mitótica (p. ex., como parte da gradação histológica), por detecção imuno-histoquímica de proteínas que são expressas especificamente por células em divisão (p. ex., ciclinas, Ki-67). A proliferação é primordialmente importante para carcinomas RE-positivos, HER2-negativos, já que a maioria dos carcinomas RE-negativos e/ou HER2-positivos tem altas taxas de proliferação. Carcinomas com altas taxas proliferativas têm pior prognóstico, mas podem responder melhor à quimioterapia.

- ***Receptores de estrogênio e progesterona.*** Oitenta por cento dos carcinomas que são RE e RP-positivos respondem à manipulação hormonal, enquanto apenas cerca de 40% daqueles com RE ou RP sozinho respondem. Carcinomas RE-positivos têm menor probabilidade de responder à quimioterapia. Por outro lado, carcinomas que falham em expressar RE ou RP têm menos de 10% de probabilidade de resposta à terapia hormonal, mas apresentam maior probabilidade de responder à quimioterapia.
- ***HER2.*** A superexpressão HER2 está associada à baixa sobrevida, mas sua maior importância é como preditor da resposta a agentes-alvo desse receptor.

Por décadas, o prognóstico de pacientes com câncer de mama tem sido estimado através da avaliação da extensão da doença na mama, o envolvimento de linfonodos regionais e a presença de metástase a distância. Os cinco estádios (0 a IV) definidos pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e Union Contre Le Cancer (UICC) estão muito relacionados com a sobrevida (Tabela 23-4 e Fig. 23-25). Recentemente, alguns conhecimentos adquiridos por meio do estudo da biologia molecular do câncer de mama melhoraram a previsão do prognóstico (Fig. 23-26).

Tabela 23-4

Estadiamento segundo o American Joint Committee on Cancer and Union Contre Le Cancer[*]

Estádio	T: Tumor Primário	N: Linfonodos	M: Metástase a Distância	Sobrevida em 10 Anos (%)
0	CDIS ou CLIS	Sem metástase	Ausente	92
I	Carcinoma invasivo ≤2 cm	Sem metástase ou apenas micrometástases	Ausente	87
II	Carcinoma invasivo >2 cm e ≤5 cm	1 a 3 linfonodos positivos 0 a 3 linfonodos positivos	Ausente Ausente	
III	Carcinoma invasivo >5 cm Qualquer tamanho de carcinoma invasivo Carcinoma invasivo com envolvimento da pele ou tórax ou Carcinoma inflamatório	Linfonodos negativos ou positivos ≥4 linfonodos positivos Linfonodos negativos ou positivos	Ausente Ausente Ausente	65
IV	Carcinoma invasivo de qualquer tamanho	Linfonodos positivos ou negativos	Presente	40

CDIS, carcinoma ductal *in situ*; CLIS, carcinoma lobular *in situ.*

[*] Os grupos listados na tabela são baseados nas características do carcinoma primário e nos linfonodos axilares. Para casos raros de mulheres com linfonodos mamários internos envolvidos ou linfonodos supraclaviculares, existem critérios de estadiamento adicionais.

FIGURA 23-25 Sobrevida em 10 anos de acordo com o estadiamento pela AJCC/UICC (Tabela 23-4). A sobrevida está diretamente relacionada à extensão da doença na época do diagnóstico.

Favorável – sobrevida geral
Favorável – sobrevida livre da doença
Desfavorável – sobrevida geral
Desfavorável – sobrevida livre da doença

100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

0 2 4 6 8 10 12 14 16

Anos

FIGURA 23-26 O tipo biológico (intrínseco) do câncer de mama prediz o prognóstico. A sobrevida geral e a sobrevida livre da doença são observadas nos tipos biológicos mais favoráveis (bem diferenciados, RE-positivos, HER2-negativos, pouca proliferação) e nos tipos biológicos menos favoráveis (pouco diferenciados, RE-negativos e/ou HER2-positivos). Consulte o texto para outros detalhes.

Na ausência de cirurgias apropriadas, a maioria dos pacientes com câncer de mama morre devido à disseminação local da doença, causando ulceração da pele. O *carcinoma "en cuirasse"* (literalmente, "carcinoma em couraça") é uma temida complicação que deve ser evitada para que se mantenha a melhor qualidade de vida possível, mesmo em mulheres com doença metastática a distância. Infelizmente, esse ainda é um quadro clínico comum para mulheres que moram em áreas com recursos limitados. Com a detecção precoce, o controle local da doença pode ser alcançado na maioria das mulheres com cirurgia conservadora da mama e radiação. O carcinoma *in situ* e carcinomas invasivos pequenos com linfonodos negativos geralmente são curados com esse único tratamento. Para aquelas que necessitam de mastectomia, cirurgias que preservam o mamilo e a pele oferecem melhores resultados estéticos.

Conceitos-chave

Tipos de Carcinomas, Fatores Prognósticos

- O CDIS é tratado localmente, assim como os carcinomas invasivos subsequentes que geralmente acometem o mesmo local, enquanto o CLIS confere risco bilateral.
- Os carcinomas invasivos podem ser classificados em tipos moleculares, com base na expressão de receptores hormonais e HER2, juntamente com os índices proliferativos.

- Os tipos moleculares têm importância clínica, biológica e associações terapêuticas.
- Tipos histológicos especiais de carcinomas tendem a ter vias distintas de carcinogênese e fornecem informações adicionais, conectando alterações biológicas ao comportamento clínico.
- O prognóstico depende do tipo biológico do tumor (molecular ou histológico) e da extensão da doença no diagnóstico (estádio).
- Tratamentos eficazes requerem o controle local e sistêmico da doença.
- Melhores tratamentos estão sendo feitos com o desenvolvimento de terapias direcionadas e a compreensão das respostas ao tratamento.

Tumores Estromáticos

Os dois tipos de estroma mamário, intralobular e interlobular, originam tipos distintos de neoplasias. Os tumores bifásicos específicos da mama, fibradenoma e tumor filoide, originam-se do estroma intralobular. Esse estroma especializado pode fornecer fatores de crescimento para células epiteliais, resultando na proliferação do componente epitelial não neoplásico desses tumores. O estroma interlobular é a fonte dos mesmos tipos de tumores encontrados no tecido conjuntivo em outros locais do corpo (p. ex., lipomas e angiossarcomas), assim como tumores que se originam comumente na mama (p. ex., hiperplasia estromática pseudoangiomatosa, miofibroblastomas e tumores fibrosos).

Fibradenoma

O fibradenoma é o tumor benigno mais comum da mama feminina. Muitos acometem mulheres entre 20 e 30 anos, e são frequentemente múltiplos e bilaterais. Mulheres jovens geralmente apresentam uma massa palpável e mulheres idosas exibem densidade mamográfica (Fig. 23-27*A*) ou calcificações agrupadas. O componente epitelial responde ao estímulo hormonal, e há um aumento típico do tamanho devido às alterações de lactação durante a gravidez. Esses aumentos no tamanho podem ser complicados por infartos e inflamações, e podem levantar falsas suspeitas de carcinomas.

FIGURA 23-27 Fibroadenoma. **A,** A imagem radiológica exibe uma massa caracteristicamente bem circunscrita. **B,** Na macroscopia, um nódulo bem circunscrito, branco e elástico está claramente delimitado no tecido adiposo adjacente. A ausência de tecido adiposo se correlaciona com o aspecto radiodenso da lesão. **C,** A proliferação do estroma intralobular envolve, empurra e distorce o epitélio ductal associado. As margens são bem individualizadas do tecido adjacente.

Morfologia

Os fibradenomas variam em tamanho de menos de 1 cm a tumores grandes, que podem ocupar a maior parte da mama. Os tumores são bem circunscritos, elásticos, na forma de nódulos branco-acinzentados que abaulam o tecido circunjacente, e frequentemente contêm espaços em fendas (Fig. 23-27*B*).

O estroma delicado e frequentemente mixoide é semelhante ao estroma intralobular normal. O epitélio pode ser envolvido pelo estroma (padrão pericanalicular) ou comprimido e distorcido por ele (padrão intracanalicular)

(Fig. 23-27*C*). Em mulheres idosas, o estroma tipicamente se torna densamente hialinizado e o epitélio, atrófico.

Muitos fibradenomas são hiperplasias policlonais do estroma lobular. Por exemplo, quase metade das mulheres que recebem ciclosporina A depois de um transplante renal desenvolve fibradenomas bilaterais múltiplos que regridem depois do término do tratamento. Outros fibradenomas são neoplasias benignas associadas a alterações clonais citogenéticas, que estão confinadas ao componente estromático. Nenhuma alteração citogenética consistente foi encontrada.

Os fibradenomas são agrupados com "alterações proliferativas sem atipia" por conferirem um discreto risco de câncer subsequente. Entretanto, um estudo mostrou um aumento do risco em fibradenomas associados a cistos maiores que 0,3 cm, adenose esclerosante, calcificações epiteliais, ou alteração apócrina papilífera ("fibradenomas complexos") (Tabela 23-1).

Tumor *Phyllodes* (ou Filoide)

Tumores filoides, assim como os fibradenomas, originam-se do estroma intralobular, mas são menos comuns. Embora possam se desenvolver em qualquer idade, a maioria se apresenta depois dos 60 anos, entre 10 e 20 anos depois da idade de maior incidência dos fibradenomas. A maioria é detectada como massa palpável, mas alguns são descobertos em mamografias. O termo *cistossarcoma phyllodes*[2] é algumas vezes utilizado para se referir a essas lesões. Entretanto, o termo *tumor filoide* é preferido, já que a maioria exibe um comportamento benigno, e não é cística.

Os tumores filoides estão associados a alterações cromossômicas clonais adquiridas, com ganhos no cromossomo 1q sendo a mais frequente. O aumento no número de alterações cromossômicas e superexpressão do fator de transcrição *homeobox* HIXB13 está associado a tumores de grau maior e comportamento clínico mais agressivo.

Morfologia

Os tumores variam de lesões com poucos centímetros a lesões compactas envolvendo toda a mama. As lesões maiores geralmente têm protrusões bulbosas (*phyllodes* em grego significa "semelhante a folha"), devido à presença de nódulos de estroma proliferativo recobertos por epitélio (Fig. 23-28). Em alguns tumores, essas protrusões se alargam em espaços císticos. Esse padrão de crescimento pode, ocasionalmente, ser observado em fibradenomas grandes e não é um indicativo de malignidade. Os tumores filoides são diferenciados dos fibradenomas por apresentarem maiores celularidade e índice mitótico, pleomorfismo nuclear, crescimento excessivo do estroma e limites infiltrativos. Lesões de baixo grau se assemelham aos fibradenomas, mas são mais celulares e com maior atividade mitótica. Lesões de alto grau podem ser difíceis de serem distinguidas de outros sarcomas e podem exibir focos de diferenciação mesenquimatosa (p. ex., rabdomiossarcoma ou lipossarcoma).

FIGURA 23-28 Tumor filoide (*phyllodes*). Comparado com o fibradenoma, observamos um aumento da celularidade estromática e um crescimento excessivo, desenvolvendo a arquitetura típica de "folha".

A maioria dos tumores filoides é de baixo grau, com ocasionais recorrências locais mas sem metástase. Ao contrário, tumores filoides intermediários ou de alto grau geralmente mostram recorrências locais, a menos que sejam tratados com ampla excisão ou mastectomia. Independentemente do grau, a disseminação linfática é rara e a ressecção do linfonodo axilar é contraindicada. Raras lesões de alto grau originam metástase hematogênica a distância em aproximadamente um terço dos casos. Somente o componente estromático metastatiza.

Lesões do Estroma Interlobular

Tumores do estroma interlobular mamário são compostos de células estromáticas sem acompanhamento do componente epitelial. Eles incluem tumores benignos e também malignos, todos incomuns e, portanto, considerados brevemente. O *miofibroblastoma* consiste na proliferação de miofibroblastos e é incomum, já que é o único tumor mamário que é igualmente comum em homens. Os *lipomas* são frequentemente palpáveis, mas também podem ser detectados mamograficamente como lesões que contêm gordura. A única importância dessas lesões está em serem distinguidas de lesões malignas.

A fibromatose é uma proliferação clonal de fibroblastos e miofibroblastos. Apresenta-se como uma massa irregular, infiltrativa, e pode envolver tanto a pele quanto o músculo. Apesar de localmente agressiva, essa lesão não metastatiza. Alguns casos estão associados a trauma ou cirurgia anterior. Outros casos ocorrem como parte da polipose adenomatosa familiar, síndrome desmoide hereditária e síndrome de Gardner.

Tumores Malignos do Estroma Interlobular

Os tumores estromáticos malignos incluem angiossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, condrossarcoma e osteossarcoma. O único sarcoma que ocorre com alguma frequência na mama é o

angiossarcoma; contudo, ele representa menos de 0,05% das neoplasias malignas da mama. Os *angiossarcomas da mama* podem ser esporádicos ou se originar de complicações de tratamentos. A maioria dos angiossarcomas esporádicos ocorre no parênquima mamário de mulheres jovens (idade média de 35 anos), é de alto grau e tem prognóstico ruim. Tumores relacionados com tratamentos se originam depois da irradiação ou edema. Depois da terapia por radiação, aproximadamente 0,03% das mulheres desenvolve angiossarcomas na pele da mama, sendo que a maioria dos casos é diagnosticada entre 5 e 10 anos depois do tratamento.

Outros Tumores Malignos da Mama

Neoplasias malignas da mama que se originam dos linfócitos ou da pele, ou são metástases de outros locais, compreendem menos de 5% dos cânceres de mama. Os *linfomas não Hodgkin* podem ser primários da mama, ou a mama pode ter envolvimento secundário por doenças sistêmicas. A maioria dos linfomas da mama é de células B, enquanto raros linfomas de células T podem se originar na cicatriz capsular que está associada com o implante mamário, possivelmente devido a uma inflamação crônica, que é conhecida por estimular o desenvolvimento de linfomas em outros contextos. Mulheres jovens com linfoma de Burkitt podem apresentar envolvimento mamário bilateral maciço e frequentemente estão grávidas ou amamentando. Tumores malignos podem se originar da pele e da derme mamária; eles são idênticos aos equivalentes malignos encontrados em outras partes da pele (Cap. 15). Metástases para a mama são raras e mais comumente surgem a partir de melanomas e tumores ovarianos.

Conceitos-chave

Lesões Estromáticas e Outros Tumores Malignos

- O estroma intralobular é a origem dos tumores bifásicos, fibradenomas e tumores filoides.
- O fibradenoma é o tumor benigno mais comum da mama.
- Os tumores do estroma interlobular consistem apenas em células estromáticas e incluem tanto lesões benignas quanto malignas.
- O angiossarcoma é a neoplasia maligna estromática mais comum e pode tanto ser esporádico quanto estar associado com exposição à radiação ou linfedema.

Leituras sugeridas

Doença Benigna da Mama

Ellis, I. O. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol*. 2010; 23(Suppl 2):S1–7. *[As lesões mamárias benignas são classificadas de acordo com o risco subsequente de câncer com base em amplos estudos epidemiológicos. É uma revisão abrangente sobre diagnóstico, tratamento clínico e biologia subjacente desses achados comuns nas biópsias de mama.]*

Howard, B. A. In the beginning: the establishment of the mammary lineage during embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; 23:574. *[O mesênquima mamário precoce e o epitélio trabalham juntos para formar o primórdio mamário—essa interação fundamental possui papel-chave na patogenia de tumores estromáticos e carcinoma.]*

Raouf, A., Sun, Y., Chatterjee, S., et al. The biology of human breast epithelial progenitors. *Semin Cell Dev Biol*. 2012; 23:606. *[Células progenitoras ou células-tronco que originam as células mamárias maduras persistem na fase adulta e são ativadas durante a expansão do epitélio na gravidez. Esse resumo discute o estado atual dos conhecimentos sobre essa população celular difícil de estudar.]*

Yalom, M. History of the breast. *Ballantine Books*. 1998. *[Um trabalho acadêmico sobre a importância cultural, política, psicológica, artística, física e religiosa da mama.]*

Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Carcinoma

Benson, J. R., Jatoi, I. The global breast cancer burden. *Future Oncol*. 2012; 8:697. *[A incidência do câncer de mama está aumentando rapidamente nos países em desenvolvimento. Essa análise discute os possíveis fatores etiológicos e o desafio de diagnosticar e tratar o câncer em áreas com recursos limitados.]*

Fanale, D., Amodeo, V., Corsini, L. R., et al. Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers. *Oncogene*. 2012; 31:2121. *[Em adição aos genes conhecidos de alto risco, genes adicionais conferem um risco de câncer de mama menor, mas calculável. Esse resumo descreve alguns dos “suspeitos”.]*

Gage, N., Wattendorf, D., Henry, L. R. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *J Surg*

Oncol. 2012; 105:444. *[As principais mutações germinativas que conferem um risco maior de desenvolvimento de câncer de mama são discutidas juntamente com as diretrizes para teste e interpretação.]*

Hopper, J. L., Jenkins, M. A., Dowty, J. G., et al. Using tumour pathology to identify people at high genetic risk of breast and colorectal cancers. *Pathology*. 2012; 44:89. *[Descreve o modo como o uso histológico das características dos cânceres pode ajudar a identificar familiares com linhagens germinativas associadas a alto risco de câncer de mama.]*

Kurian, A. W., Fish, K., Shema, S. J., et al. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Research*. 2010; 12:R99. *[O câncer de mama deve ser agora analisado como um grupo de doenças relacionadas, porém distintas. Esse estudo mostra a variação do risco de diferentes subtipos de câncer nos diferentes grupos raciais.]*

Peres, J. Understanding breast density and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104:1345. *[A densidade, definida pela mamografia, é identificada como indicadora de risco aumentado e destaca a importância do ambiente tumoral na biologia do câncer.]*

Biologia do Carcinoma de Mama

Bombonati, A., Sgroi, D. C. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol*. 2011; 223:307. *[Novas técnicas permitem que as lesões precursoras do câncer da mama sejam identificadas e estudadas; essa revisão descreve os primeiros eventos no desenvolvimento do câncer de mama.]*

Boudreau, A., van't Veer, L. J., Bissell, M. J. An "elite hacker": breast tumors exploit the normal microenvironment program to instruct their progression and biological diversity. *Cell Adh Migr*. 2012; 6:236. *[O estroma é um parceiro importante na progressão do câncer, mas é difícil de ser estudado. Esse artigo revisa as alterações estromáticas durante o desenvolvimento da mama, a qual pode ser cooptada por células cancerosas, e a contribuição do microambiente nos resultados clínicos.]*

Gray, J., Druker, B. Genomics: the breast cancer landscape. *Nature*. 2012; 486:328. *[Esse artigo resume os resultados de cinco importantes artigos na análise genômica do câncer de mama; as descobertas incluem a identificação de novos subtipos de câncer de mama, mutações no câncer triplo-negativo, mutações-motorista adicionais e alterações genômicas associadas à resistência aos inibidores da aromatase.]*

Hernandez, L., Wilkerson, P. M., Lambros, M. B., et al. Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas in situ and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J Pathol*. 2012; 227:42. *[Um estudo detalhado que mostra a heterogeneidade genética no câncer de mama que está presente no estágio in situ.]*

Nik-Zainal, S., Alexandrov, L. B., Wedge, D. C., et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell*. 2012; 149:979. *[Este estudo do Projeto Genoma do Câncer analisa padrões específicos de mutação e descreve o fenômeno da "kataegis" ou hipermutação localizada.]*

Nik-Zainal, S., Van Loo, P., Wedge, D. C., et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell*. 2012; 149:994. *[Outro estudo do Projeto Genoma do Câncer usa sequenciamento de DNA de múltiplos subclones em um câncer para reconstruir a ordem em que as mutações se acumulam ao longo do tempo.]*

Stephens, P. J., Tarpey, P. S., Davies, H., et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. 2012; 486:400. *[O Welcome Trust Sanger Institute no Reino Unido criou o Projeto do Genoma do Câncer, análogo à Rede Atlas do Genoma do Câncer nos EUA. Este estudo de 100 cânceres de mama utiliza sequenciamento do exoma para identificar as mutações-motorista mais importantes.]*

The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490:61. *[Neste relatório estão descritos os dados sobre mais de 400 tipos de cânceres de mama invasivos, incluindo números de arranjos de cópias de DNA genômicos, metilação do DNA, sequenciamento do exoma, matrizes de arranjo de RNA, o microssequenciamento do RNA e arranjos de proteínas de fase reversa.]*

Classificação dos Cânceres de Mama

Caddo KA, McArdle O, O'Shea AM, et al: Management of unusual histologic types of breast cancer. *Oncologist* 17: 1135, 1012.[*Este estudo apresenta uma compilação de informações sobre os subtipos raros de câncer de mama*.]

International Agency for Research on Cancer. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. *July*. 2012. *[Mais de 100 especialistas em todo o mundo colaboram com a OMS para a publicação de diretrizes sobre a classificação dos cânceres de mama.]*

Masuda, S. Breast cancer pathology: the impact of molecular taxonomy on morphological taxonomy. *Pathol Internat*. 2012; 62:295. *[Os melhores sistemas de classificação combinam informações de morfologia, assim como a expressão gênica.]*

Aspecto Clínicos do Carcinoma de Mama

American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, ed 7. New York: Springer; 2009. *[O AJCC, em cooperação com a Union Internationale Contre le Cancer, publica diretrizes internacionais sobre estadiamento do câncer.]*

Kaufmann, M., et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19:1508. *[A terapia neoadjuvante é uma poderosa ferramenta tanto para os cuidados com o paciente quanto para a pesquisa, por ser atualmente o único método para medir diretamente o grau em que os carcinomas respondem a diferentes tipos de terapia.]*

Lester, S. C., Bose, S., Chen, Y. Y., et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133:1515. *[O College of American Pathologists desenvolveu padrões nacionais para o registro de carcinoma de mama e atualmente está trabalhando no desenvolvimento de um consenso global.]*

Mukherjee, S. The Emperor of All Maladies: A biography of cancer. *Scribner*. 2011. *[Traça a evolução da nossa compreensão do câncer, incluindo a história da descoberta do HER2 e o grande impacto da terapia dirigida de HER2.]*

Murphy, C. G., Morris, P. G. Recent advances in novel targeted therapies for HER2-positive breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2012; 23:765. *[Novos tratamentos para carcinomas da superexpressão do HER2 incluem anticorpos para diferentes epítopos, conjugados de anticorpos-fármaco, seleção de componentes a jusante e as terapias de combinação.]*

Olson, J. S. Bathsheba's breast: women, cancer, and history. *The Johns Hopkins University Press*. 2002. *[Este livro é um relato do câncer de mama nos últimos 2.000 anos, contados pelas mulheres que sofreram da doença, bem como uma história informativa dos marcos mais importantes no*

tratamento do câncer.]

Reis-Filho, J. S., Pusztai, L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011; 378:1812. *[O perfil da expressão gênica é um método de classificação dos tipos biológicos de cânceres, usados principalmente para identificar pacientes com cânceres positivos com receptores hormonais que não se beneficiam da quimioterapia.]*

Shah-Khan, M., Boughey, J. C. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control*. 2012; 19:267. *[Este artigo discute a redução da necessidade de amostras de nódulos em mulheres com câncer de mama que recebem terapia sistêmica.]*

Sharma, K., et al. A systematic review of barriers to breast cancer care in developing countries resulting in delayed patient presentation. *J Oncol 1012*. Aug 22 2012. [Epub]. *[Este estudo descreve os desafios para intervenções básicas de saúde, tais como controle local e tratamento sistêmico com agentes hormonais nos países em desenvolvimento.]*

Outros Tumores

Karim, R. Z., O' Toole, S. A., Scolyer, R. A. Recent insights into the molecular pathogenesis of mammary phyllodes tumours. *J Clin Pathol*. 2013 Feb 12. [[Epub anterior à versão impressa]]. *[Estudos moleculares de tumores filoides, conforme descritos neste artigo, permitem que os patologistas diagnostiquem recidivas e metástases raras com maior precisão.]*

Lucas, D. R. Angiosarcoma, radiation-associated angiosarcoma, and atypical vascular lesion. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133:1804. *[Esta revisão descreve a neoplasia maligna da mama mais importante depois do carcinoma e a associação de alguns casos com tratamento anterior.]*

---

[1]*Nota da Revisão Científica:* Utiliza-se também o termo "familial", para a ocorrência de doença hereditária dentro da linhagem familiar.

[2]*Nota da Revisão Científica:* No Brasil, o termo *cistossarcoma filoide* está em desuso e é antigo e inadequado, pelas razões expostas no texto.

CAPÍTULO 24

O Sistema Endócrino

Anirban Maitra

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O sistema endócrino consiste em um grupo de órgãos altamente integrados e distribuídos que orquestram um estado de equilíbrio metabólico, ou homeostase, entre os vários órgãos do corpo. A sinalização, através das moléculas secretadas, pode ser classificada em três tipos – autócrino, parácrino ou endócrino –, com base na distância em relação à qual os sinais atuam. **Na sinalização endócrina, as moléculas secretadas, também conhecidas como hormônios, atuam em células-alvo que estão distantes de seus locais de síntese**. Um hormônio endócrino é frequentemente carreado pelo sangue a partir de seu local de liberação até o alvo. Em resposta, o tecido-alvo secreta fatores que regulam negativamente a atividade da glândula produtora do hormônio estimulante, processo conhecido como inibição por retroalimentação (*feedback inhibition*).

Diversos processos perturbam a atividade normal do sistema endócrino, incluindo eventuais distúrbios na síntese ou liberação dos hormônios, interações anormais entre hormônios e seus tecidos-alvo e respostas anormais dos órgãos-alvo. Em geral, as doenças endócrinas podem ser classificadas como (1) doenças de *subprodução ou superprodução* de hormônios e suas consequências bioquímicas e clínicas resultantes e (2) doenças associadas ao desenvolvimento de *tumores*. Tais lesões podem ser não funcionantes ou podem simplesmente estar associadas à superprodução ou à subprodução de hormônios. O estudo das doenças endócrinas requer a integração dos achados morfológicos com as dosagens bioquímicas dos níveis dos hormônios, de seus reguladores e de outros metabólitos.

Hipófise

A hipófise (ou pituitária) é formada por dois componentes morfológica e funcionalmente distintos: o lobo anterior (adenoipófise) e o lobo posterior (neuroipófise). A *adenoipófise* constitui cerca de 80% da glândula. A produção da maioria dos hormônios hipofisários é controlada, em grande parte, por fatores estimulantes positivos e negativos secretados pelo hipotálamo (Fig. 24-1), os quais são carreados para a adenoipófise por um sistema vascular portal.

FIGURA 24-1 Hormônios liberados pela hipófise anterior. A adenoipófise (hipófise anterior) libera cinco hormônios que estão, por sua vez, sob o controle de vários fatores hipotalâmicos de liberação, estimuladores e inibidores. TSH, hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina); PRL, prolactina; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico (corticotropina); GH, hormônio do crescimento (somatotropina); FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante. Os fatores de liberação são estimulantes TRH (hormônio liberador de tireotrofina), CRH (hormônio liberador de corticotropina), GHRH (hormônio de liberação do hormônio do crescimento), GnRH (hormônio liberador de gonadotropina). As influências hipotalâmicas inibitórias compreendem PIF (fator inibidor de prolactina ou dopamina) e fator inibidor do hormônio do crescimento (GIH ou somatostatina).

Em cortes histológicos de rotina da adenoipófise, encontra-se um arranjo celular de colorações variadas que contêm células com citoplasma eosinófilo (*acidófilo*), citoplasma basofílico (*basófilo*) ou citoplasma fracamente corado (*cromófobo*) (Fig. 24-2). Existem seis tipos de células com diferenciação terminal na adenoipófise, incluindo:

FIGURA 24-2 **A**, Fotomicrografia da hipófise normal. A glândula é povoada por várias populações de células distintas, contendo uma variedade de hormônios estimulantes (tróficos). Cada um dos hormônios apresenta diferentes características de coloração, resultando em uma mistura de tipos de células em preparações histológicas de rotina. **B**, Imunomarcação para hormônio de crescimento humano.

- Somatotróficos, produtores do hormônio do crescimento (GH).
- Mamossomatotróficos, produtores de GH e prolactina (PRL).
- Lactotróficos, produtores de PRL.
- Corticotróficos, produtores do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e pró-opiomelanocortina (POMC), hormônio estimulante de melanócitos (MSH).
- Tireotróficos, produtores de hormônio estimulante da tireoide (TSH); e
- Gonadotróficos, produtores do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH). O FSH estimula a formação dos folículos de Graaf no ovário, enquano o LH induz a ovulação e a formação do corpo

lúteo no ovário. Os mesmos dois hormônios também regulam a espermatogênese e a produção de testosterona nos homens.

Foram identificados *fatores de transcrição* específicos que regulam a diferenciação de células-tronco pluripotentes dentro da bolsa. Por exemplo, somatotróficos, mamossomatotróficos e lactotróficos são derivados de células-tronco que expressam o fator de transcrição pituitária, PIT-1. Em contraste, o fator esteroidogênico 1 (SF-1) e o GATA-2 são fatores necessários à diferenciação gonadotrófica.

A *neuroipófise* consiste em células gliais modificadas (chamadas de *pituicitos*) e processos axonais que se estendem desde o hipotálamo, passando pela haste hipofisária, até o lobo posterior (*terminais axonais*). Dois hormônios peptídicos são secretados pela neuroipófise, *ocitocina* e *hormônio antidiurético* (ADH, também chamado *vasopressina*). Esses são, na verdade, sintetizados no hipotálamo e armazenados dentro dos terminais axônicos encontrados na neuroipófise Em resposta a um estímulo apropriado, os hormônios pré--formados formados são liberados diretamente na circulação sistêmica através dos canais venosos da hipófise. Por exemplo, a dilatação da cérvice na gravidez resulta em liberação massiva de ocitocina, levando à contração do músculo liso uterino, o que facilita o parto (trabalho uterino). De modo similar, a ocitocina liberada pela estimulação do mamilo no período pós-natal atua no músculo liso que circunda os ductos lactíferos das glândulas mamárias e facilita a lactação. A ocitocina sintética pode ser administrada a mulheres grávidas para induzir o parto. A função mais importante do ADH é conservar a água pela restrição da diurese em períodos de desidratação e hipovolemia. A pressão sanguínea diminuída, sentida pelos *barorreceptores* (receptores sensíveis à pressão) no átrio cardíaco e nas carótidas, estimula a liberação de ADH. Eventual aumento na pressão osmótica do plasma detectada pelos *osmorreceptores* também induz a secreção de ADH. De modo contrário, os estados de hipervolemia e de distensão atrial aumentada resultam em inibição da secreção do ADH.

Manifestações Clínicas da Doença Hipofisária

As manifestações dos distúrbios da hipófise estão relacionadas ao excesso ou deficiência de hormônios hipofisários, ou aos efeitos de massa.

Hiperpituitarismo: Surge do excesso de secreção dos hormônios tróficos. As causas do hiperpituitarismo incluem adenoma hipofisário, hiperplasia e carcinomas da adenoipófise, secreção de hormônios pelos tumores não hipofisários e certos distúrbios hipotalâmicos. Os sintomas do hiperpituitarismo são discutidos posteriormente no contexto individual dos tumores.

Hipopituitarismo: Surge da deficiência dos hormônios tróficos. As causas podem ser processos destrutivos, inclusive lesão isquêmica, cirurgia ou radiação, reações inflamatórias e adenomas hipofisários não funcionantes.

Efeitos de massa locais: Entre as primeiras alterações referidas como efeitos de massa, estão as alterações radiográficas da sela túrcica, inclusive expansão selar, erosão óssea e ruptura do diafragma da sela. Por causa da grande proximidade dos nervos ópticos e do quiasma da sela, as lesões hipofisárias expansivas geralmente comprimem as fibras cruzadas no quiasma óptico. Isso dá origem a *anormalidades no campo visual*, classicamente na forma de defeitos em ambos os campos visuais laterais (temporais), conhecidas como *hemianopsia bitemporal*. Além disso, uma variedade de outras alterações no campo visual pode ser causada pelo crescimento assimétrico de muitos tumores. Como qualquer outra massa intracraniana expansiva, os adenomas hipofisários podem produzir sinais e sintomas de *pressão intracraniana elevada*, inclusive dor de cabeça, náusea e vômito. Ocasionalmente, hemorragias agudas em um adenoma estão associadas a evidências clínicas de aumento rápido da lesão, uma situação apropriadamente chamada de *apoplexia hipofisária*. A apoplexia hipofisária aguda é uma emergência neurocirúgica que pode cursar com morte súbita (ver adiante).

Com frequência, as doenças da neuroipófise chamam a atenção clínica por causa da secreção aumentada ou diminuída de ADH.

Adenomas Hipofisários e Hiperpituitarismo

A causa mais comum de hiperpituitarismo é um adenoma que surge no lobo anterior. Esses tumores benignos são classificados com base nos hormônios produzidos pelas células neoplásicas, as quais são detectadas por reações imunoistoquímicas (Tabela 24-1). Alguns adenomas hipofisários podem secretar dois hormônios (GH

e prolactina são a combinação mais comum) e, raramente, os adenomas hipofisários são pluriormonais. Os adenomas hipofisários podem ser *funcionantes* (i.e., associados a excesso de hormônio e às respectivas manifestações clínicas) ou *não funcionantes* (i.e., sem sintomas clínicos do excesso de hormônio). Causas menos comuns de hiperpituitarismo incluem carcinomas hipofisários e alguns distúrbios hipotalâmicos. Grandes adenomas hipofisários e, particularmente, os não funcionantes podem causar hipopituitarismo por invadir e destruir o parênquima da hipófise adjacente.

Tabela 24-1

Classificação de Adenomas Hipofisários

Tipo de Célula Hipofisária	Hormônio	Subtipos de Adenoma	Síndrome Associada*
Lactotrófico	Prolactina	Adenoma lactotrófico	Galactorreia e amenorreia (em mulheres)
	Adenoma Lactotrófico		
	Silencioso		Disfunção sexual, infertilidade
Somatotrófico	GH	Adenoma somatotrófico densamente granulado	Gigantismo (crianças)
		Adenoma somatotrófico esparsamente granulado	Acromegalia (adultos)
		Adenoma somatotrófico silencioso	
Mamossomatotrófico	Prolactina, HC	Adenomas mamossomatotróficos	Características combinadas de GH e excesso de prolactina
Corticotróficos	ACTH e outros peptídeos derivados de POMC	Adenoma corticotrófico densamente granulado	Síndrome de Cushing
		Adenoma corticotrófico esparsamente granulado	Síndrome de Nelson
		Adenoma corticotrófico silencioso	
Tireotrófico	TSH	Adenomas tireotróficos	Hipertireoidismo
		Adenoma tireotrófico silencioso	
Gonadotrófico	FSH, LH	Adenomas gonadotróficos	Hipogonadismo, efeitos de massa e hipopituitarismo
		Adenomas gonadotróficos silenciosos ("célula nula", adenomas oncocíticos)	

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH, hormônio folículo-estimulante; GH, hormônio do crescimento; LH, hormônio luteinizante; POMC, pro-opiomelanocortina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

*Observe que os adenomas não funcionantes (silenciosos) em cada categoria expressam o(s) hormônio(s) correspondente(s) no interior das células neoplásicas, tal como determinado pela coloração imunoistoquímica em tecidos especiais. No entanto, esses adenomas não produzem a síndrome clínica associada e, tipicamente, apresentam efeitos de massa acompanhados de hipopituitarismo devido à destruição do parênquima hipofisário normal. Essas características são particularmente comuns em adenomas gonadotróficos.

Parcialmente adaptado de Asa SL, Essat S: The pathogenesis of pituitary tumors. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 4:97, 2009.

Os adenomas hipofisários são geralmente encontrados em adultos, com o pico de incidência ocorrendo dos 35 aos 60 anos. São designados, um tanto arbitrariamente, como *microadenomas* se tiverem menos de 1 cm em diâmetro e *macroadenomas* se excederem 1 cm em diâmetro. Os adenomas não funcionantes são mais suscetíveis a apresentarem evidências clínicas em um estágio mais avançado do que aqueles associados a alterações endócrinas, sendo, portanto, mais provável que constituam macroadenomas. Com base em estudos de autópsia, a prevalência de adenomas hipofisários na população é estimada em cerca de 14%, mas a maioria dessas lesões é clinicamente formada por microadenomas silenciosos ("incidentaloma hipofisário").

Com os recentes avanços nas técnicas moleculares, informações substanciais foram obtidas sobre as *anomalias genéticas associadas aos adenomas hipofisários* (Tabela 24-2):

Tabela 24-2

Alterações Genéticas em Tumores Hipofisários

Gene	Função da Proteína	Mecanismo de Alteração	Mais Comumente Associado ao Tumor Hipofisário
Ganho de Função			
GNAS	GNAS codifica para subunidade alfa da proteína-G estimuladora, Gsα. Mutação oncogênica de GNAS constitutivamente ativa Gsα, levando à regulação positiva da atividade intracelular do AMP cíclico (cAMP)	Mutação ativadora	Adenomas de GH
A proteína-cinase A, subunidade reguladora 1 (PRKAR1A)*	PRKAR1A codifica um regulador negativo da proteína-cinase A (PKA), um mediador decorrente de sinalização de cAMP. A perda de regulação PKA leva a uma atividade não apropriada de cAMP.	Inativação de mutações da linha germinativa de PRKAR1A estão presentes no complexo dominante autossômico Carney	Adenomas de GH e prolactina
Ciclina D1	Proteína regulatória do ciclo celular; promove a transição de G1-S	Superexpressão	Adenomas agressivos
HRAS	Ras regula várias vias oncogênicas, incluindo proliferação, sobrevivência celular e metabolismo	Mutação ativadora	Carcinomas hipofisários
Perda de Função			
MEN1*	MEN1 codifica menin, uma proteína com funções variáveis na supressão de tumores, incluindo a repressão do fator de transcrição oncogênico JunD, e na modificação de histona.	Mutações inativadoras na linha germinativa de MEN1 (neoplasia endócrina múltipla tipo 1)	Adenomas de GH, prolactina e ACTH
CDKN1B (p27/KIP1)*	A proteína p27 é um regulador negativo do ciclo celular	Inativação de mutações da linha germinativa de CDKN1B (síndrome "similar a MEN-1")	Adenomas de ACTH
Proteína interativa do receptor de hidrocarboneto de arilo (AIP)*	Receptor de hidrocarbonetos de arila e um fator de transcrição ativado por ligante	Mutações germinativas da AIP causa predisposição à síndrome do adenoma hipofisário [PAP]	Adenomas de GH (especialmente em pacientes com menos de 35 anos)
Retinoblastoma (RB)	A proteína retinoblastoma é um regulador negativo do ciclo celular (Cap. 7)	Metilação do promotor do gene RB	Adenomas agressivos

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; GH, hormônio do crescimento.

*Alterações genéticas associadas à predisposição familiar para adenomas hipofisários.

Parcialmente adaptado de Boikos SA, Stratakis CA: Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. Hum. Mol. Genet. 16:R80-R87, 2007.

- **As mutações na proteína G são algumas das alterações mais comuns nos adenomas hipofisários**. As proteínas G são descritas no Capítulo 1; aqui, serão revisadas suas funções no contexto da neoplasia endócrina. As proteínas G desempenham papel crítico na transdução de sinais, transmitindo sinais de *receptores específicos da superfície celular* (p. ex., o receptor para GHRH) para *efetores intracelulares* (p. ex., adenilciclase), que, então, geram *mensageiros secundários* (p. ex., o monofosfato de adenosina cíclico, cAMP). Esses mensageiros são proteínas heterotriméricas, compostas de uma subunidade-α específica que se liga ao nucleotídeo guanina e interage tanto com receptores da superfície celular quanto com efetores intracelulares (Fig. 24-3); as subunidades β e γ são ligadas não covalentemente à subunidade α específica. A G_s é uma proteína G estimulatória que desempenha papel fundamental na transdução de sinais em diversos órgãos endócrinos, inclusive a hipófise. A subunidade α da G_s ($G_s\alpha$) é codificada pelo gene *GNAS*, localizado no cromossomo 20q13.

FIGURA 24-3 Sinalização da proteína-G na neoplasia endócrina. As mutações que levam à hiperatividade da proteína-G são vistas em uma variedade de neoplasias do sistema endócrino, incluindo hipófise, tireoide e adenomas de paratireoides. As proteínas G (compostas de subunidades α e βγ) desempenham papel crítico na transdução de sinais, transmitindo sinais de receptores específicos de superfície celular (receptores GHRH, TSH ou PTH) para efetores intracelulares (p. ex., adenilciclase), que, então, geram mensageiros secundários (AMPc, adenosina monofosfato cíclico) que, por sua vez, estimulam as respostas celulares. GDP, guanosina difosfato; GTP, trifosfato de guanosina; Pi, fosfato inorgânico. Veja a Figura 24-1 para outras abreviaturas.

No estado basal, a G_s existe em estado inativo, com o difosfato de guanosina (GDP) vinculado ao sítio de ligação do nucleotídeo guanina da $G_s\alpha$. Ao interagir com o receptor de superfície aderido ao ligante, o GDP se dissocia, e o trifosfato de guanosina (GTP) se liga à $G_s\alpha$, ativando a proteína G. A ativação da $G_s\alpha$ resulta na geração de cAMP, o qual atua como um potente estímulo mitogênico para uma variedade de tipos celulares endócrinos (como as células somatotróficas e corticotróficas da hipófise, as células foliculares da tireoide e as células da paratireoide), promovendo proliferação celular, síntese e secreção hormonal. Normalmente, a ativação da Gsα é *transitória* devido à atividade intrínseca da GTPase na subunidade α, que hidrolisa GTP em GDP.

Aproximadamente 40% dos adenomas de células somatotróficas abrigam mutações no GNAS que anulam a atividade GTPásica da $G_s\alpha$, resultando em ativação contínua da $G_s\alpha$, geração persistente de cAMP e proliferação celular descontrolada (Tabela 24-2). As mutações no *GNAS* também foram descritas em uma minoria de adenomas corticotróficos; em contraste, as mutações no *GNAS* estão ausentes em adenomas tireotróficos, lactotróficos e gonadotróficos, porque seus respectivos hormônios de liberação hipotâmicos não agem através das vias dependentes de cAMP.

- A maioria dos adenomas hipofisários é esporádica em sua natureza, mas cerca de 5% dos casos surgem como resultado de um defeito genético hereditário. Quatro genes foram identificados até agora: *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A* e *AIP* (ver Tabela 24-2 para um resumo dessas aberrações e dos subtipos de tumor hipofisário mais comumente associados). É importante ressaltar que raramente são encontradas mutações somáticas desses quatro genes em adenomas hipofisários esporádicos.
- As anomalias moleculares associadas ao comportamento agressivo incluem aberrações nos genes do ponto de checagem do ciclo celular, como sobre-expressão de ciclina D1, mutações no TP53 e silenciamento epigenético do gene do retinoblastoma (*RB*). Além disso, observam-se mutações ativadoras do oncogene *HRAS* nos raros *carcinomas hipofisários* (Tabela 24-2).

Morfologia

O **adenoma hipofisário típico** é macio e bem circunscrito. Pequenos adenomas podem estar confinados à sela túrcica, mas, com a expansão, frequentemente provocam erosão na sela túrcica e nos processos clinoides anteriores. Em geral, lesões maiores se estendem superiormente através do diafragma da sela na região suprasselar, onde frequentemente comprimem o quiasma óptico e as estruturas adjacentes, como, por exemplo, alguns nervos cranianos (Fig. 24-4). Em até 30% dos casos, os adenomas não são macroscopicamente encapsulados e infiltram os tecidos vizinhos, como os seios cavernoso e esfenoide, a dura e, ocasionalmente, o próprio cérebro. Tais lesões são chamadas de **adenomas invasivos**. Como esperado, os macroadenomas são mais frequentemente invasivos que os tumores menores. Focos de hemorragia e necrose também são mais comuns nesses adenomas maiores.

FIGURA 24-4 Adenoma hipofisário. Esse adenoma maciço e não funcionante cresceu muito além dos limites da sela túrcica e distorceu o cérebro sobrejacente. Adenomas não funcionantes tendem a ser maiores no momento do diagnóstico do que aqueles que secretam hormônio.

Histologicamente, os adenomas hipofisários típicos são compostos de células poligonais e uniformes, arranjadas em lençóis ou cordões. O tecido conjuntivo de suporte, ou reticulina, é esparso, responsável pela

consistência gelatinosa e mole de muitas dessas lesões. A atividade mitótica é geralmente esparsa. O citoplasma das células pode ser acidofílico, basofílico ou cromófobo, dependendo do tipo e da quantidade de produtos secretórios nas células, mas, em geral, é uniforme por todo o tumor. **Esse monomorfismo celular e a ausência de uma rede de reticulina significativa distinguem os adenomas hipofisários do parênquima da adenoipófise não neoplásica** (Fig. 24-5). O comportamento biológico do adenoma não pode ser previsto sempre, de forma confiável, a partir de sua aparência histológica. Um subgrupo de adenomas hipofisários demonstra uma atividade mitótica intensa e expressão de p53 nuclear, característica que se correlaciona com a presença de mutações no *TP53*. Esses tumores apresentam maior propensão para o comportamento agressivo, incluindo invasão e recorrência, e são denominados **adenomas atípicos**.

FIGURA 24-5 Adenoma hipofisário. O monomorfismo dessas células contrasta marcadamente com a mistura de células vistas na hipófise anterior normal. Observe também a ausência da rede de reticulina.

Curso Clínico

Os sinais e sintomas dos adenomas hipofisários são relacionados às alterações endócrinas e aos efeitos de massa. Esses efeitos da secreção excessiva dos hormônios da adenoipófise são mencionados mais adiante, no ponto em que os tipos específicos de adenomas hipofisários são descritos. Efeitos de massa local podem ser produzidos por qualquer tipo de tumor hipofisário. Conforme já mencionado, esses efeitos incluem *anormalidades radiográficas da sela túrcica*, *anormalidades no campo visual*, sinais e sintomas da *pressão intracraniana elevada*, além de, ocasionalmente, *hipopituitarismo*. Eventual hemorragia aguda em um adenoma pode, algumas vezes, estar associada à *apoplexia hipofisária*, como já observado.

A seguir, encontra-se discussão sobre os diversos tipos de tumores.

Adenomas Lactotróficos

Os adenomas lactotróficos secretores de prolactina (prolactinomas) são o tipo mais frequente de adenoma hipofisário funcionante, responsável por cerca de 30% de todos os casos clinicamente reconhecidos. Essas lesões variam de pequenos microademonas a grandes tumores expansivos associados a

efeitos de massa substanciais.

Morfologia

A maioria dos adenomas lactotróficos é composta de células cromofóbas com localização próxima ao núcleo do fator de transcrição PIT-1; estes são conhecidos como **adenomas lactotróficos esparsamente granulados** (Fig. 24-6*A*). Muito mais raros são os **adenomas lactotróficos densamente granulados**, caracterizados por localização da expressão de PIT-1 difusa no citoplasma (Fig. 24-6*B*). A prolactina pode ser demonstrada nos grânulos secretores no citoplasma das células usando reação imunoistoquímica. Os adenomas lactotróficos tendem a sofrer calcificação distrófica, variando de corpos de psamomas isolados a calcificações extensivas de, virtualmente, toda a massa tumoral ("pedra hipofisária"). Em geral, a secreção de prolactina pelo adenoma funcionante é eficiente (até os microadenomas secretam prolactina suficiente para causar hiperprolactinemia) e proporcional, já que as concentrações séricas de prolactina tendem a se correlacionar com o tamanho do adenoma.

FIGURA 24-6 Características ultraestruturais de prolactinomas. **A**, Micrografia eletrônica de um prolactinoma esparsamente granulado. As células tumorais contêm abundante retículo endoplasmático rugoso (indicativo de síntese ativa de proteína) e um pequeno número de grânulos de secreção elétron-densos. **B**, Micrografia eletrônica de adenoma densamente granulado secretor de hormônio de crescimento. As células tumorais são preenchidas com numerosos grânulos de secreção, grandes e elétron-densos. (Cortesia da Dr. Eva Horvath, Hospital St. Michael, Toronto, Ontário, Canadá.)

Curso Clínico

Os níveis séricos aumentados da prolactina, ou *prolactinemia*, causam amenorreia, galactorreia, perda de libido e infertilidade. O diagnóstico de um adenoma é feito mais prontamente na mulher do que no homem, especialmente na faixa etária de 20 a 40 anos, presumivelmente por causa da sensibilidade de a menstruação vir a ser interrompida pela hiperprolactinemia. O adenoma lactotrófico representa praticamente um quarto dos casos de amenorreia. Em contraste, nos homens e mulheres mais velhas, as manifestações hormonais podem ser sutis, permitindo que os tumores alcancem um tamanho considerável (macroadenomas) antes de serem clinicamente detectados.

A hiperprolactinemia pode ter origem em outras causas que não os adenomas hipofisários secretores de prolactina. A hiperprolactinemia fisiológica ocorre na gravidez. Os níveis de prolactina também são elevados pelo estímulo do mamilo, como ocorre durante a sucção nas mulheres lactantes, e como resposta a muitos tipos de estresse. A hiperprolactinemia patológica pode surgir da *hiperplasia lactotrófica* causada pela perda de inibição mediada por dopamina da secreção de prolactina. Isso pode ocorrer com danos aos neurônios dopaminérgicos do hipotálamo, danos à haste da hipófise (p. ex., devido a um trauma na cabeça) ou na exposição a drogas que

bloqueiam os receptores de dopamina nas células lactotróficas. Qualquer massa no compartimento suprasselar (p. ex., adenoma hipofisário) pode perturbar a influência inibitória normal do hipotálamo na secreção de prolactina, resultando em hiperprolactinemia. Portanto, uma elevação leve na prolactina sérica em uma pessoa com adenoma hipofisário não indica necessariamente um tumor secretor de prolactina. Outras causas da hiperprolactinemia incluem falência renal e hipotireoidismo. Os adenomas lactotróficos são tratados por cirurgia ou, mais comumente, com bromocriptina, um agonista do receptor de dopamina que faz com que as lesões diminuam de tamanho.

Adenomas Somatotróficos

Os adenomas somatotróficos secretores de hormônio do crescimento (GH) são o segundo tipo mais comum de adenoma hipofisário funcionante e causam gigantismo em crianças e acromegalia em adultos. Os adenomas somatotróficos podem estar bem grandes no momento em que chamam a atenção clínica porque as manifestações do excesso de GH podem ser sutis.

Morfologia

Histologicamente, os adenomas somatotróficos puros também são classificados em **subtipos densamente granulados** e **esparsamente granulados**. Os adenomas densamente granulados são compostos de células monomórficas e acidófilas que têm forte reatividade ao GH citoplasmático na imunoistoquímica. Em contraste, as variantes esparsamente granuladas são compostas de células cromófobas com considerável pleomorfismo nuclear e citológico, além de marcação fraca e focal para o GH. Os adenomas **mamossomatotróficos** biormonais que sintetizam tanto GH quanto prolactina estão sendo crescentemente reconhecidos; morfologicamente, a maioria dos adenomas biormonais se parece com os adenomas somatotróficos puros, densamente granulados, mas são distinguíveis por apresentarem reatividade imunoistoquímica para prolactina e para GH.

Curso Clínico

Níveis persistentemente elevados de GH estimulam a secreção hepática do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), o que causa muitas das manifestações clínicas.

- Se o adenoma somatotrófico aparece em crianças antes de as epífises se fecharem, os níveis elevados de GH (e IGF-1) resultam em *gigantismo*, caracterizado pelo aumento generalizado no tamanho do corpo, com braços e pernas desproporcionalmente longos.
- Se os níveis aumentados de GH estiverem presentes após o fechamento das epífises, a *acromegalia* se desenvolve. Nessa condição, o crescimento é mais visível na pele e nos tecidos moles; vísceras (tireoide, coração, fígado e adrenais); e ossos da face, das mãos e dos pés. A densidade óssea pode aumentar (hiperostose) tanto na coluna vertebral quanto no quadril. O aumento do maxilar resulta em projeção (prognatismo), com alargamento da face inferior. Os pés e as mãos são alargados e os dedos se tornam espessos e com aparência de linguiça. Na maioria dos casos, o gigantismo também é acompanhado por evidência de acromegalia. Essas mudanças podem desenvolver-se por décadas antes de serem reconhecidas, o que justifica o fato de os adenomas alcançarem tamanhos substanciais.
- O excesso de GH também está associado a uma variedade de outros distúrbios, incluindo disfunção gonadal, diabetes melito, fraqueza muscular generalizada, hipertensão, artrite, insuficiência cardíaca congestiva e risco aumentado de câncer gastrointestinal.

O diagnóstico do excesso de GH hipofisário depende da documentação dos níveis séricos elevados de GH e de IGF-1. Além disso, a falha em suprimir a produção de GH em resposta a uma carga oral de glicose é um dos testes mais sensíveis para acromegalia. O adenoma hipofisário subjacente pode tanto ser removido cirurgicamente quanto tratado por meios farmacológicos. A última opção inclui os análogos da somatostatina (lembre-se que a somatostatina inibe a secreção hipofisária de GH) ou o uso de antagonistas do receptor de GH, o que evita que o hormônio se ligue aos órgãos-alvos, como, por exemplo, o fígado. Quando o controle efetivo dos altos níveis de GH é alcançado, o crescimento excessivo, característico do tecido, e os sintomas relacionados recuam gradualmente e as anormalidades metabólicas melhoram.

Adenomas Corticotróficos

A produção excessiva de ACTH pelos adenomas corticotróficos funcionantes leva à hipersecreção adrenal de cortisol e ao desenvolvimento de *hipercortisolismo* (também conhecido como *síndrome de Cushing*).

Morfologia

Os adenomas corticotróficos são geralmente pequenos microadenomas no momento do diagnóstico. Esses tumores são mais frequentemente basófilos (**densamente granulados**) e ocasionalmente cromófobos (**esparsamente granulados**). Ambas as variantes se coram positivamente com ácido periódico-Schiff (PAS), devido à presença de carboidratos na proopiomelanocortina (POMC), molécula precursora do ACTH; além disso, demonstram imunorreatividade variável para a POMC e seus derivados, inclusive ACTH e β-endorfina.

Curso Clínico

As manifestações clínicas da síndrome de Cushing serão discutidas em mais detalhes adiante, junto com as doenças da glândula adrenal. A síndrome pode ser causada por uma ampla variedade de condições, além dos tumores hipofisários produtores de ACTH. Quando o hipercortisolismo é decorrente da produção excessiva de ACTH pela hipófise, é designado *doença de Cushing*. Grandes adenomas hipofisários destrutivos podem desenvolver-se em pacientes após a remoção cirúrgica das glândulas adrenais para o tratamento da síndrome de Cushing. Essa condição, conhecida como *síndrome de Nelson*, ocorre mais frequentemente devido à perda do efeito inibitório dos corticosteroides adrenais no microadenoma corticotrófico preexistente. Como as adrenais estão ausentes em pessoas com esse distúrbio, o hipercortisolismo não se desenvolve, e pacientes apresentam efeitos de massa devido ao tumor na hipófise, podendo haver hiperpigmentação decorrente do efeito estimulatório de outros produtos da molécula precursora do ACTH nos melanócitos.

Outros Adenomas da Adenoipófise

Os adenomas hipofisários podem produzir mais de um hormônio (p. ex., adenomas mamossomatotróficos). Outros adenomas "pluriormonais" incomuns secretam múltiplos hormônios; em geral, esses tumores são agressivos. Alguns poucos comentários são feitos sobre diversos tumores funcionantes menos frequentes.

- Pode ser difícil reconhecer os *adenomas gonadotróficos* (*produtores de LH e produtores de FSH*) porque secretam hormônios ineficientemente com variabilidade e, em geral, os produtos secretórios não causam uma síndrome clínica reconhecida (*adenomas não funcionantes*, ver a seguir). Os adenomas gonadotróficos são mais frequentemente encontrados em homens e mulheres de meia-idade quando se tornam grandes o suficiente para causar sintomas neurológicos, como distúrbio visual, dores de cabeça, diplopia ou apoplexia hipofisária. As deficiências hormonais hipofisárias também podem ser encontradas, sendo mais frequente ocorrer uma secreção alterada de LH. Isso leva à dimunuição da energia e da libido no homem (devido à testosterona reduzida) e à amenorreia nas mulheres pré-menopáusicas. As células neoplásicas geralmente demonstram imunorreatividade para a subunidade α da gonadotropina comum e as subunidades FSH-β e LH-β específicas; em geral, o FSH é o hormônio predominantemente secretado. Os adenomas gonadotróficos costumam expressar o fator esteroidogênico 1 (SF-1) e o GATA-2, fatores de transcrição associados à diferenciação gonadotrófica normal.
- Os *adenomas tireotróficos (produtores de TSH)* são raros, representando aproximadamente 1% de todos os adenomas hipofisários. Os adenomas tireotróficos são uma causa rara de *hipertireoidismo*.
- Os *adenomas hipofisários não funcionantes* são um grupo heterogêneo que constitui aproximadamente 25% a 30% de todos os tumores hipofisários. Sua linhagem pode ser estabelecida por marcação imunoistoquímica para os hormônios ou por demonstração bioquímica de fatores de transcrição específicos de um tipo celular. No passado, muitos desses tumores foram chamados de *variantes silenciosas* ou *adenomas de células nulas*. De maneira não surpreendente, adenomas não funcionantes normalmente apresentam sintomas decorrentes de efeitos de massa. Essas lesões também podem comprometer extensivamente a adenoipófise residual, causando hipopituitarismo, que pode aparecer lentamente, devido ao aumento gradual do adenoma, ou abruptamente,

devido a uma hemorragia aguda (apoplexia hipofisária).

Os *carcinomas hipofisários* são bem raros e responsáveis por menos de 1% dos tumores hipofisários. A presença de metástases cranioespinhais e sistêmicas é a condição essencial de um carcinoma hipofisário. A maioria dos carcinomas hipofisários é funcionante, com a prolactina e o ACTH sendo os produtos secretados mais comuns. Em geral, as metástases aparecem tardiamente no curso, seguindo múltiplas recorrências locais.

Conceitos-chave

Hiperpituitarismo

- A causa mais comum de hiperpituitarismo é um adenoma que surge no lobo anterior da hipófise.
- Adenomas hipofisários podem ser *macroadenomas* (maiores que 1 cm de diâmetro) ou *microadenomas*.
- Adenomas funcionantes estão associados a sinais e sintomas endócrinos distintos, enquanto adenomas não funcionantes (silenciosos) geralmente apresentam efeitos de massa, incluindo distúrbios visuais.
- Adenomas lactotróficos secretam prolactina e podem apresentar-se com amenorreia, galactorreia, perda da libido e infertilidade.
- Adenomas somatotróficos secretam GH e se apresentam com gigantismo em crianças e acromegalia em adultos, intolerância a glicose e diabetes melito.
- Adenomas corticotróficos secretam ACTH e se apresentam com síndrome de Cushing e hiperpigmentação.
- As duas características morfológicas distintas da maioria dos adenomas são seu monomorfismo celular e a ausência de uma rede de reticulina.

Hipopituitarismo

O *hipopituitarismo* se refere à secreção diminuída de hormônios hipofisários, que pode resultar de doenças do hipotálamo ou da hipófise. A hipofunção da adenoipófise ocorre quando aproximadamente 75% do parênquima são perdidos ou estão ausentes. Isso pode ser congênito ou resultar de uma variedade de anomalias adquiridas que são intrínsecas à hipófise. O hipopituitarismo acompanhado por evidências de disfunção da neuroipófise na forma de diabetes insípida (ver adiante) é quase sempre de origem hipotalâmica.

A maioria dos casos de hipopituitarismo surge de processos destrutivos envolvendo diretamente a adenoipófise. As causas incluem:

- *Tumores e outras lesões de massa*: Adenomas hipofisários, outros tumores benignos que surgem da sela, malignidades primárias e metastáticas e cistos podem causar hipopituitarismo. Qualquer lesão de massa na sela pode causar dano, por exercer pressão nas células hipofisárias adjacentes.
- *Lesões cerebrais traumáticas e hemorragia subaracnoide* estão entre as causas mais comuns de hipofunção hipofisária.
- *Cirurgia da hipófise ou radiação*: A excisão cirúrgica de um adenoma hipofisário pode, inadvertidamente, estender-se para a hipófise não adenomatosa. Radioterapia da hipófise, utilizada para prevenir novo crescimento de tumor residual após a cirurgia, pode danificar a hipófise não adenomatosa.
- *Apoplexia da hipófise*: Como já mencionado, trata-se de uma hemorragia súbita na hipófise, ocorrendo, com mais frequência, no adenoma hipofisário. Nas apresentações mais dramáticas, a apoplexia causa início súbito de uma dor de cabeça martirizante, diplopia decorrente da pressão nos nervos oculomotores e hipopituitarismo. Nos casos graves, pode causar colapso cardiovascular, perda de consciência e até mesmo morte súbita. A combinação de efeitos de massa a partir da hemorragia e hipopituitarismo agudo faz da apoplexia hipofisária uma verdadeira emergência neurocirúrgica.
- *Necrose isquêmica da hipófise e síndrome de Sheehan*: A síndrome de Sheehan, mais conhecida como necrose pós-parto da adenoipófise, é a forma mais comum de necrose isquêmica clinicamente significativa da adenoipófise. Durante a gravidez, a adenoipófise aumenta para quase dobrar seu tamanho normal. Essa expansão fisiológica da glândula não é acompanhada por aumento no suprimento de sangue do sistema venoso de baixa pressão, razão pela qual há anoxia relativa. A redução adicional no suprimento de sangue causada pela hemorragia obstétrica ou pelo choque pode precipitar o infarto do lobo anterior. Devido ao fato de a neuroipófise receber

sangue diretamente dos ramos arteriais, é muito menos suscetível a uma lesão isquêmica e, portanto, geralmente não é afetada. A necrose hipofisária também pode ser encontrada em outras condições, como coagulação intravascular disseminada e (mais raramente) anemia falciforme, pressão intracraniana elevada, lesão traumática e choque de qualquer origem. Qualquer que seja a patogenia, a área isquêmica é reabsorvida e substituída por uma pequena formação de tecido fibroso aderido à parede de uma sela vazia.
- *Cisto da fenda de Rathke*: Esses cistos, revestidos por um epitélio cuboide ciliado com células caliciformes ocasionais e células hipofisárias anteriores, podem acumular fluido proteináceo e expandir-se, comprometendo a glândula normal.
- *Síndrome da sela vazia*: Qualquer condição que destrua parte da hipófise ou toda ela, como, por exemplo, uma ablação da hipófise por cirurgia ou radiação, pode resultar em uma *sela vazia* e na *síndrome da sela vazia*. Existem dois tipos: (1) Em uma sela vazia *primária*, há um defeito no diafragma da sela que permite que a aracnoide e o líquido cefalorraquidiano herniem para dentro da sela, expandindo a sela e comprimindo a hipófise. Classicamente, isso ocorre em mulheres obesas com história de múltiplas gestações. Com frequência, os indivíduos afetados apresentam defeitos do campo visual e, ocasionalmente, anormalidades endócrinas, como a *hiperprolactinemia*, resultado da interrupção dos efeitos hipotalâmicos inibitórios. Às vezes, eventual perda de parênquima funcionante é suficiente para produzir hipopituitarismo; (2) Em uma sela vazia *secundária*, uma massa, como, por exemplo, um adenoma hipofisário, expande a sela e, então, é cirurgicamente removido ou sofre necrose espontânea, levando à perda da função hipofisária.
- *Lesões hipotalâmicas*: Como já mencionado, as lesões hipotalâmicas também podem afetar a hipófise através da interferência na entrega de fatores que liberam os hormônios hipofisários. Ao contrário das doenças que envolvem a hipófise diretamente, as anormalidades hipotalâmicas também podem diminuir a secreção de ADH, resultando no diabetes insípido (ver adiante). As lesões hipotalâmicas que causam hipopituitarismo incluem *tumores*, que podem ser benignos (p. ex., craniofaringiomas), ou malignos; a maioria desses últimos são metástases de tumores, como os de mama e de pulmão. Insuficiência do hipotálamo também pode surgir após a irradiação de tumores cerebrais ou nasofaríngeos.
- *Distúrbios inflamatórios e infecções*, como as sarcoidoses ou a meningite tuberculosa, podem envolver o hipotálamo e causar deficiência dos hormônios da adenoipófise e diabetes insípido.
- *Defeitos genéticos*: A deficiência congênita dos fatores de transcrição requeridos para o funcionamento normal da hipófise é uma causa rara de hipopituitarismo. Por exemplo, a mutação do gene específico da hipófise *PIT-1* resulta em deficiência combinada de hormônios hipofisários, caracterizada pelas deficiências de GH, prolactina e TSH.

As manifestações clínicas do hipofuncionamento da adenoipófise podem ser muito variáveis, dependendo dos hormônios específicos que estão faltando.
- As crianças podem desenvolver falha no crescimento (*nanismo hipofisário*) devido a uma deficiência do hormônio do crescimento.
- A deficiência de gonadotrofina (LH e FSH) leva à amenorreia e à infertilidade em mulheres e diminuição da libido, impotência e perda de pelos pubianos e axilares nos homens.
- Deficiências de TSH e de ACTH resultam em sintomas de hipotireoidismo e hipoadrenalismo, respectivamente, e são discutidas posteriormente neste capítulo.
- Deficiência de prolactina resulta em falha da lactação pós-parto.
- A adenoipófise também é uma rica fonte de MSH, sintetizado a partir da mesma molécula precursora que produz o ACTH; portanto, uma das manifestações do hipopituitarismo inclui palidez decorrente da perda dos efeitos estimulatórios do MSH nos melanócitos.

Síndromes da Neuroipófise

As síndromes clinicamente relevantes da neuroipófise envolvem o ADH e incluem o diabetes insípido e a *secreção inapropriada de altos níveis de ADH*.
- ***Diabetes insípido*. A deficiência de ADH causa o *diabetes insípido*, uma condição caracterizada por micção excessiva (poliúria), decorrente da incapacidade de o rim absorver, de forma apropriada, a água da urina**. O diabetes insípido pode ocorrer em uma variedade de condições, incluindo traumas na cabeça, tumores, distúrbios inflamatórios do hipotálamo e da hipófise e complicações cirúrgicas. Essa condição

também pode surgir espontaneamente, na ausência de qualquer distúrbio subjacente identificável. O diabetes insípido decorrente da deficiência de ADH é designado de *central* para diferenciá-lo do diabetes insípido *nefrogênico*, que resulta da incapacidade de uma resposta tubular renal ao ADH circulante. As manifestações clínicas dessas duas doenças são similares e incluem a excreção de elevados volumes de urina diluída com densidade específica inferior à normal. O sódio sérico e a osmolalidade estão aumentados pela excessiva perda renal de água livre, resultando em sede e polidipsia. Em geral, os pacientes que podem beber água compensam as perdas urinárias; os pacientes que estão embotados, acamados ou limitados de outra forma em sua capacidade de obter água podem desenvolver desidratação com risco de vida.

- ***Síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH).* Excesso de ADH causa reabsorção de quantidades excessivas de água livre, resultando em *hiponatremia*.** As causas mais frequentes da SIADH são a secreção do ADH ectópico por neoplasias malignas (particularmente carcinomas de células pequenas do pulmão), drogas que aumentam a secreção de ADH e uma variedade de distúrbios do sistema nervoso central, inclusive infecções e traumas. As manifestações clínicas da SIADH são dominadas por hiponatremia, edema cerebral e disfunção neurológica resultante. Embora a água corporal total esteja aumentada, o volume sanguíneo permanece normal e não se desenvolvem edemas periféricos.

Tumores Hipotalâmicos Suprasselares

As neoplasias nessa localização podem induzir ao hipofuncionamento ou hiperfuncionamento da adenoipófise, diabetes insípido ou combinações dessas manifestações. As lesões mais comumente implicadas são os *gliomas* (algumas vezes surgindo no quiasma; ver Cap. 28) e os *craniofaringiomas*. Sabe-se que os craniofaringiomas surgem dos remanescentes vestigiais da fenda de Rathke. Esses tumores de crescimento lento representam 1% a 5% dos tumores intracranianos. Uma pequena minoria dessas lesões surge dentro da sela, e a maioria é suprasselar, com ou sem extensão intrasselar. Observa-se distribuição bimodal da idade, com um pico na infância (5 a 15 anos) e um segundo pico em adultos de 65 anos ou mais velhos. Em geral, os pacientes chamam a atenção por causa das dores de cabeça e dos distúrbios visuais, enquanto as crianças às vezes apresentam retardo no crescimento decorrente do hipofuncionamento da hipófise e da deficiência de GH. Anormalidades na *via de sinalização WNT*, inclusive mutações ativadoras do gene codificador da β-catenina, foram relatadas nos craniofaringiomas.

Morfologia

Os **craniofaringiomas** medem, em média, 3 a 4 cm de diâmetro; podem ser encapsulados e sólidos, porém, mais comumente, são císticos e, algumas vezes, multiloculados. Frequentemente invadem o quiasma óptico ou os nervos craniais e não raramente se projetam para o assoalho do terceiro ventrículo e para a base do cérebro. Duas variantes histológicas distintas são reconhecidas: o **craniofaringioma adamantinomatoso** (observado com mais frequência em crianças) e o **craniofaringioma papilar** (observado mais comumente em adultos). O tipo adamantinomatoso contém, com frequência, calcificações radiologicamente visíveis; a variante papilar raramente se calcifica.

O craniofaringioma adamantinomatoso consiste em ninhos ou cordões de epitélio pavimentoso estratificado, embebidos em um "retículo" esponjoso que se torna mais proeminente nas camadas internas. Com frequência, observa-se uma paliçada de epitélio pavimentoso na periferia. A formação de nódulos de queratina lamelar compacta ("*queratina úmida*") é uma característica diagnóstica desse tumor (Fig. 24-7). Como já mencionado, a **calcificação distrófica** é um achado frequente. Características adicionais incluem formação de cistos, fibrose e inflamação crônica. Os cistos do craniofaringioma adamantinomatoso geralmente contêm um fluido amarelo-pardacento, espesso e rico em colesterol, que é comparado com "óleo de máquina". Esses tumores estendem projeções de epitélio para o cérebro adjacente, onde evocam uma forte reação glial.

FIGURA 24-7 Craniofaringioma adamantinomatoso, demonstrando característica compacta e lamelar de queratina "molhada" (metade direita da fotomicrografia) e cordões de epitélio escamoso com paliçada periférica à esquerda. (Cortesia do Dr. Charles Eberhart, Departamento de Patologia da Universidade Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA.)

O craniofaringioma papilar contém tanto lâminas quanto papilas sólidas delimitadas por um epitélio pavimentoso bem diferenciado. Em geral, esses tumores não possuem queratina, calcificações ou cistos. As células pavimentosas dos cortes sólidos do tumor não apresentam paliçadas periféricas e, tipicamente, não geram um retículo esponjoso nas camadas internas.

Os pacientes com craniofaringiomas, especialmente aqueles com menos que 5 cm de diâmetro, apresentam baixa recorrência e excelente sobrevida global. Lesões maiores são mais invasivas, mas isso não afeta o prognóstico. A transformação maligna do craniofaringioma em carcinoma pavimentoso é excepcionalmente rara e costuma ocorrer após a irradiação.

Glândula tireoide

A glândula tireoide, em geral localizada abaixo e anteriormente à laringe, consiste em dois lobos laterais volumosos conectados por um istmo relativamente fino. A tireoide é dividida em lóbulos, compostos de 20 a 40 folículos uniformemente distribuídos por um septo fibroso e estreito, revestidos por um epitélio cuboide a colunar e repletos de tireoglobulina PAS-positiva. Em resposta aos fatores hipotalâmicos, o TSH (*tireotrofina*) é liberado pelos tireotrofos da adenoipófise para dentro da circulação. A ligação do TSH a seu receptor no epitélio folicular tireoidiano resulta em ativação do receptor, permitindo que se associe à proteína G_s (Fig. 24-8). A ativação da proteína G estimula a ativação dos componentes subjacentes na via, resultando em aumento dos níveis intracelulares do cAMP, o que acentua o crescimento da tireoide, a síntese e a liberação dos hormônios através das proteínas cinases dependentes do cAMP.

FIGURA 24-8 A homeostase no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e o mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos. A secreção dos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) é controlada por fatores tróficos secretados tanto pelo hipotálamo como pela hipófise anterior. A diminuição dos níveis de T_3 e T_4 estimula a liberação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) do hipotálamo e do hormônio estimulante da tireoide (TSH) da hipófise anterior, fazendo com que os níveis de T_3 e T_4 subam. Os níveis elevados de T_3 e T_4, por sua vez, retroalimentam a supressão da secreção de ambas TRH e TSH. O TSH liga-se ao receptor de TSH no epitélio folicular da tireoide, o que provoca a ativação de proteínas G, sendo mediada pela síntese de AMPc e a liberação de hormônios da tireoide (T_3 e T_4). Na periferia, T_3 e T_4 interagem com o receptor do hormônio da tireoide (TR) para formar um complexo receptor de hormônios que se translocam para o núcleo e se ligam aos elementos de resposta da tireoide (TREs) em genes-alvo para iniciar a transcrição.

As células epiteliais foliculares tireoidianas convertem a tireoglobulina em *tiroxina* (*T4*) e em quantidades menores de *tri-iodotironina* (T_3). O T_4 e o T_3 são liberados na circulação sistêmica, onde a maioria desses peptídeos está reversivelmente ligada às proteínas plasmáticas circulantes, como a globulina ligada à tiroxina e à transtiretina. As proteínas de ligação agem como um tampão que mantém as concentrações séricas de T_3 e T_4 não ligados (livres) dentro de limites rigorosos, assegurando ainda que os hormônios estejam prontamente disponíveis aos tecidos. Na periferia, a maior parte do T_4 livre está deiodinada a T_3; o último se liga aos receptores nucleares

do hormônio tireoidiano nas células-alvo com uma afinidade dez vezes maior que o T_4 e tem uma atividade proporcionalmente maior. A interação do hormônio tireoidiano com seu receptor nuclear do hormônio tireoidiano (TR) resulta na formação de um complexo hormônio multiproteico-receptor que se liga aos elementos de resposta ao hormônio tireoidiano (ERTs) em genes-alvo, regulando sua transcrição (Fig. 24-8). O hormônio da tireoide apresenta diversos efeitos celulares, incluindo a estimulação de carboidratos e catabolismo de lipídios e a estimulação da síntese proteica em uma ampla variedade de células. O resultado final é um aumento na taxa metabólica basal. Além disso, o hormônio tireoidiano desempenha papel fundamental no desenvolvimento cerebral do feto e do recém-nascido (ver adiante).

O funcionamento da glândula tireoide pode ser inibido por uma variedade de agentes químicos coletivamente conhecidos como *bociogênicos*. Como esses agentes suprimem a síntese de T_3 e T_4, o nível de TSH se acentua e ocorre um subsequente aumento hiperplásico da glândula (*bócio*). O agente antitireoidiano propiltiouracil inibe a oxidação do iodeto e, por isso, bloqueia a produção dos hormônios tireoidianos; além disso, o propiltiouracil também inibe a deiodinação periférica do T_4 circulante em T_3, melhorando, portanto, os sintomas do excesso de hormônio tireoidiano (ver adiante). O iodeto, quando administrado a indivíduos com hiperfuncionamento da *tireoide*, também bloqueia a liberação dos hormônios tireoidianos ao inibir a proteólise da tireoglobulina. O hormônio tireoidiano, então, é sintetizado e incorporado ao interior do coloide, mas não é liberado para o sangue.

Os folículos da glândula *tireoide* também contêm uma população de *células parafoliculares*, ou células C, as quais sintetizam e secretam o hormônio *calcitonina*. Esse hormônio promove a absorção de cálcio pelo sistema esquelético e inibe a reabsorção de osso pelos osteoclastos.

As doenças da tireoide incluem condições associadas a liberação excessiva de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo), deficiência do hormônio tireoidiano (hipotireoidismo) e lesões de massa da tireoide. Inicialmente, consideraremos as consequências clínicas da alteração da função tireoidiana e, só então, iremos nos focar nos distúrbios geradores desses problemas.

Hipertireoidismo

A *tirotoxicose* é um estado hipermetabólico causado por níveis circulantes elevados de T_3 e T_4 livres. Como, em geral, essa condição é causada pelo hiperfuncionamento da glândula tireoide, é frequentemente conhecida como *hipertireoidismo*. No entanto, em certas condições, o suprimento excessivo está relacionado tanto com a liberação excessiva do hormônio tireoidiano preformado (p. ex., na tireoidite) quanto com uma fonte extratireoidiana, mais que com o hiperfuncionamento da glândula (Tabela 24-3). Portanto, falando estritamente, o hipertireoidismo é somente uma (embora a mais comum) das causas da tireotoxicose. Os termos *hipetireoidismo primário* e *secundário* são algumas vezes utilizados para designar o hipertireoidismo que surge de uma anomalia intrínseca da tireoide e aquele que surge de processos externos à tireoide, como, por exemplo, um tumor hipofisário secretor de TSH. Sabendo disso, seguiremos a prática comum de, indistintamente, usar os termos *tireotoxicose* e *hipertireoidismo*. **As três causas mais comuns de tireotoxicose estão associadas ao hiperfuncionamento da glândula e incluem o seguinte**:

Tabela 24-3

Distúrbios Associados à Tireotoxicose

Associado ao Hipertireoidismo
Primário
Hiperplasia difusa (doença de Graves)
Bócio multinodular hiperfuncionante (“tóxico”)
Adenoma hiperfuncionante (“tóxico”)
Hipertireoidismo induzido por iodo
Tireotoxicose neonatal associada à doença de Graves materna
Secundária
Adenomas hipofisários secretores de TSH (raro)*
Não Associado ao Hipertireoidismo
Tireoidite Granulomatosa (de Quervain) (dolorosa)

Tireoidite subaguda linfocítica (indolor)
Struma ovarii (teratoma ovariano com tireoide ectópica)
Tireotoxicose factícia (ingestão de tiroxina exógena)
*Associada ao aumento do hormônio estimulante da tireoide (TSH); todas as outras causas de tireotoxicose estão associadas à diminuição do TSH.

- *Hiperplasia difusa* da tireoide associada à doença de Graves (aproximadamente 85% dos casos).
- *Bócio multinodular* hiperfuncionante.
- *Adenoma* hiperfuncionante da tireoide.

Curso Clínico

As manifestações clínicas do hipertireoidismo são variáveis e incluem mudanças conhecidas como *estado hipermetabólico* induzido pelo excesso de hormônio tireoidiano e pela exacerbação da atividade do *sistema nervoso simpático* (ou seja, aumento no "tônus" β-adrenérgico).

- Os níveis excessivos do hormônio tireoidiano resultam em *aumento da taxa metabólica basal*. A *pele* dos pacientes tireotóxicos tende a ser macia, quente e ruborizada por causa do fluxo sanguíneo aumentado e da vasodilatação periférica, adaptações que servem para acentuar a perda de calor. A *intolerância ao calor* é comum. A sudorese é aumentada por causa dos altos níveis de calorigênese. O metabolismo catabólico intensificado resulta em *perda de peso, a despeito do apetite aumentado*.
- *As manifestações cardíacas estão entre as características mais precoces e mais consistentes*. Indivíduos com hipertireoidismo podem apresentar contratilidade cardíaca e débito cardíaco elevados, em resposta à necessidade periférica de oxigênio aumentada. Taquicardia, palpitações e cardiomegalia são comuns. As arritmias, particularmente fibrilação atrial, ocorrem com mais frequência e são mais comuns em pacientes idosos. Pode haver insuficiência cardíaca congestiva, especialmente em pacientes idosos com doença cardíaca preexistente. Foram descritas mudanças miocárdicas, como focos de infiltração linfocítica e eosinofílica, fibrose leve, degeneração gordurosa nas miofibras e aumento no tamanho e no número de mitocôndrias. Alguns indivíduos com tireotoxicose desenvolvem *disfunção ventricular esquerda* reversível e insuficiência cardíaca "de baixo débito", conhecidas como *miocardiopatias tireotóxicas ou hipertireoidianas*.
- *A superatividade do sistema nervoso simpático* produz tremor, hiperatividade, labilidade emocional, ansiedade, incapacidade de concentração e insônia. Fraqueza muscular proximal e massa muscular diminuída são comuns (*miopatia tireoidiana*). No *sistema gastrointestinal*, a hiperestimulação sistêmica do intestino resulta em hipermotilidade, má absorção e diarreia.
- *Mudanças oculares* frequentemente chamam a atenção para o hipertireoidismo. Um olhar fixo e arregalado, além de movimentos lentos da pálpebra superior, estão presentes por causa da superestimulação simpática do músculo tarsal superior (também conhecido como *músculo de Müller*), que funciona junto do músculo levantador palpebral para levantar a pálpebra superior (Fig. 24-9). No entanto, a verdadeira *oftalmopatia tireoidiana* associada à proptose ocorre somente na doença de Graves (ver adiante).

FIGURA 24-9 Pessoa com hipertireoidismo. Olhar fixo com olhos arregalados, causado pela hiperatividade do sistema nervoso simpático, é uma das características desse transtorno. Na doença de Graves, uma das causas mais importantes de hipertireoidismo, o acúmulo de tecido conjuntivo frouxo atrás dos globos oculares também contribui para a aparência protuberante dos olhos.

- O *sistema esquelético* também é afetado. O hormônio tireoidiano estimula a reabsorção óssea, aumentando a porosidade do osso cortical e reduzindo o volume do osso trabecular. O efeito final é osteoporose e risco aumentado de fraturas em pacientes com hipertireoidismo crônico. Outros achados incluem atrofia do músculo esquelético, com infiltração gordurosa e infiltrados linfocíticos intersticiais focais; hepatomegalia discreta, devido às alterações adiposas nos hepatócitos; hiperplasia linfoide generalizada e linfadenopatia em pacientes com doença de Graves.
- O termo *tempestade tireoidiana* se refere ao início abrupto de hipertireoidismo severo. Essa condição ocorre com mais frequência em pacientes com doença de Graves subjacente e provavelmente resulta de uma elevação aguda nos níveis das catecolaminas, que pode ser encontrada durante infecção, cirurgia, interrupção de medicamentos antitireoidianos ou qualquer forma de estresse. Os pacientes estão frequentemente febris e apresentam taquicardia fora da proporção da febre. A tempestade tireoidiana é uma emergência médica. Um número significativo de pacientes não tratados morre de arritmia cardíaca.
- O *hipertireoidismo apático* se refere à tireotoxicose em idosos, nos quais a idade avançada e as várias comorbidades podem ofuscar as características típicas do excesso de hormônio tireoidiano visto em pacientes mais jovens. Nesses indivíduos, o diagnóstico de tireotoxicose é frequentemente feito durante a busca laboratorial por perda de peso inexplicada ou piora de doença cardiovascular.

O diagnóstico de hipertireoidismo é feito tanto através de achados clínicos quanto por meio de achados laboratoriais. A mensuração da concentração sérica de TSH é o teste de mapeamento simples mais útil para o hipertireoidismo, porque seus níveis estão diminuídos mesmo em estágios mais iniciais, quando a doença ainda pode ser subclínica. Em geral, valores baixos de TSH são confirmados com a mensuração do T_4 livre, o qual está esperadamente aumentado. Em alguns pacientes, o hipertireoidismo resulta predominantemente de níveis circulantes de T_3 aumentados ("toxicose de T_3"). Nesses casos, os níveis de T_4 livres podem estar diminuídos, e a mensuração direta do T_3 sérico pode ser útil. Em casos raros de hipertireoidismo associados à hipófise (secundários), os níveis de TSH estão normais ou aumentados. A determinação dos níveis de TSH após a injeção do hormônio liberador de tireotrofina (teste de estimulação do TRH) é usada na avaliação dos casos de hipertireoidismo com mudanças equivocadas no nível sérico basal de TSH. Um aumento normal no TSH após a

administração de TRH exclui hipertireoidismo secundário. Uma vez que o diagnóstico de tireotoxicose tenha sido confirmado por uma combinação de ensaios de TSH e níveis do hormônio tireoidiano livre, a mensuração da captação do iodeto radioativo pela glândula tireoidiana ajuda a determinar a etiologia. Por exemplo, pode haver captação difusamente aumentada em toda a glândula (doença de Graves), captação aumentada em um nódulo solitário (adenoma tóxico) ou captação diminuída (tireoidite).

As opções terapêuticas para o hipertireoidismo incluem medicações múltiplas, cada qual com um mecanismo diferente de ação. Tipicamente, esses mecanismos incluem um betabloqueador para controlar os sintomas induzidos pelo tônus adrenérgico aumentado, uma tionamida para bloquear a síntese de novos hormônios, uma solução de iodo para bloquear a liberação do hormônio tireoidiano e agentes que inibam a conversão periférica de T_4 em T_3. O radioiodo, que é incorporado em tecidos tireoidianos, resultando em ablação da função tireoidiana por um período de 6 a 18 semanas, também pode ser usado.

Hipotireoidismo

***Hipotireoidismo* é uma condição causada por um desarranjo estrutural ou funcional que interfere na produção de níveis adequados do hormônio tireoidiano**. Hipotireoidismo é um distúrbio bastante comum. Pela estimativa de alguns, a prevalência do hipotireoidismo aparente na população é de 0,3%, enquanto o hipotireoidismo subclínico pode ser encontrado em mais de 4%. A prevalência aumenta com a idade e é aproximadamente dez vezes mais comum em mulheres que em homens. Esse distúrbio pode resultar de um defeito em algum lugar do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. Como no caso do hipertireoidismo, essa alteração é dividida nas categorias *primária* e *secundária*, dependendo de o hipotireoidismo surgir de uma anomalia intrínseca na própria tireoide ou de decorrer de uma doença hipofisária ou hipotalâmica (Tabela 24-4). O hipotireoidismo primário é responsável pela maioria dos casos de hipotireoidismo e pode ser acompanhado por aumento no tamanho da glândula tireoide (bócio).

Tabela 24-4

Causas de Hipotireoidismo

Primário
Defeitos genéticos no desenvolvimento da tireoide (*PAX8*, *FOXE1*, mutações no receptor de TSH) (raros)
Síndrome de resistência ao hormônio da tireoide (mutações*THRB*) (rara)
Pós-ablativo
Cirurgia, iodoterapia, ou irradiação externa
Hipotireoidismo autoimune
Tireoidite de Hashimoto*
Deficiência de iodo*
Remédios (lítio, iodetos, ácido *p*-aminossalicílico)*
Defeito biossintético congênito (bócio disormonogênico) (raro)*
Secundário (Central)
Falha hipofisária (rara)
Insuficiência hipotalâmica (rara)

*Associado ao aumento da tireoide ("bócio e hipotireoidismo"). Tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo pós-ablativo são responsáveis pela maioria dos casos de hipotireoidismo nos países desenvolvidos. *FOXE1*, caixa forkhead E1; *PAX8*, caixa pareada 8; *THRB*, receptor do hormônio da tireoide β.

O hipotireoidismo primário pode ser congênito, autoimune ou iatrogênico.

Hipotireoidismo congênito

Em todo o mundo, o hipotireoidismo congênito é mais frequentemente resultante de uma *deficiência endêmica de iodo* na dieta (ver adiante). Outras formas raras de hipotireoidismo congênito incluem *erros inatos*

do metabolismo tireoidiano (*bócio disormonogenético*), em que qualquer um dos múltiplos passos que levam à síntese do hormônio da tireoide pode estar deficitário, como (1) transporte do iodo para dentro dos tireócitos, (2) "organificação" do iodo (ligação do iodo aos resíduos de tirosina da proteína de armazenamento, tiroglobulina) e (3) acoplamento de iodotirosina para formar T_3 e T_4 hormonalmente ativos. Em casos raros, pode haver completa ausência de parênquima da tireoide (*agenesia da tireoide*), ou a glândula pode ser significativamente reduzida em tamanho (*hipoplasia da tireoide*), devido a mutações da linha germinativa em genes responsáveis pelo desenvolvimento da tireoide (Tabela 24-4).

Hipotireoidismo autoimune

O hipotireoidismo autoimune é a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas do mundo com iodo suficiente. A maioria dos casos de hipotireoidismo autoimune é decorrente da tireoidite de Hashimoto. Anticorpos circulantes, incluindo anticorpos *antimicrossomais*, *antiperoxidase tireoidiana* e *antitiroglobulina*, são encontrados nesse distúrbio, e a tireoide está geralmente aumentada (bócio). O hipotireoidismo autoimune pode ocorrer de forma isolada ou em conjunto com a síndrome poliendócrina autoimune (APS), tipos 1 e 2 (ver a discussão em "Glândulas Adrenais").

Hipotireoidismo iatrogênico

Isso pode ser causado por uma *ablação tanto cirúrgica quanto induzida por radiação*. Uma grande ressecção da glândula (tireoidectomia total) para o tratamento do hipertireoidismo de uma neoplasia primária pode levar ao hipotireoidismo. A glândula também pode sofrer ablação pela radiação, seja na forma de radioiodo administrado para tratamento do hipertireoidismo, ou por radiação exógena, como uma terapia de radiação externa para o pescoço. *Drogas* administradas intencionalmente para diminuir a secreção da tireoide (p. ex., metimazol e propiltiouracil) podem causar hipotireoidismo adquirido, assim como agentes usados para tratar condições não tireoidianas (p. ex., lítio, ácido *p*-aminosalicílico).

O hipotireoidismo secundário (ou central) é causado pela deficiência de TSH e, muito mais raramente, TRH. Qualquer uma das causas do hipopituitarismo (p. ex., tumor hipofisário, necrose hipofisária pós-parto, trauma e tumores não hipofisários) ou de danos hipotalâmicos por tumores, trauma, terapia de radiação ou doenças infiltrativas pode causar hipotireoidismo central.

Cretinismo

O *cretinismo* se refere ao hipotireoidismo que se desenvolve no período precoce da infância. O termo *cretino* foi derivado do francês *chrétien*, que significa "cristão" ou "semelhante a Cristo", e foi aplicado a esses desafortunados indivíduos, porque eram considerados tão mentalmente retardados que seriam incapazes de pecar. No passado, esse distúrbio ocorreu com muito mais frequência em áreas do mundo em que a deficiência alimentar de iodo era endêmica, como o Himalaia, o interior da China, a África e outras áreas montanhosas. Nos últimos anos, é muito menos prevalente, como resultado da suplementação mundial de alimentos com iodo. Em raras ocasiões, o cretinismo também pode resultar de defeitos genéticos que interferem na biossíntese dos níveis normais do hormônio tireoidiano (bócio disormonogênico, ver anteriormente).

Os aspectos clínicos do cretinismo incluem desenvolvimento prejudicado do sistema esquelético e do sistema nervoso central, manifestado por retardo mental grave, estatura baixa, características faciais grosseiras, língua projetada e hérnia umbilical. A gravidade do prejuízo mental parece estar relacionada com o tempo em que a deficiência tireoidiana ocorreu no útero. Em geral, hormônios maternos, inclusive T_3 e T_4, atravessam a placenta e são críticos para o desenvolvimento cerebral do feto. Se há uma deficiência tireoidiana materna antes do desenvolvimento da glândula tireoide fetal, o retardo mental é grave. Em contraste, a deficiência dos hormônios tireoidianos maternos mais tardiamente na gravidez, após o desenvolvimento da tireoide fetal, não afeta o desenvolvimento normal do cérebro.

Mixedema

O termo *mixedema* é aplicado ao hipotireoidismo que se desenvolve em crianças mais velhas ou em adultos. Inicialmente, o mixedema foi ligado à disfunção tireoidiana, em 1873, por Sir William Gull, em um artigo voltado ao desenvolvimento de um "estado cretinoide" em adultos. As manifestações clínicas variam de

acordo com a idade em que a deficiência tem início. As crianças mais velhas mostram sinais e sintomas intermediários entre aqueles dos cretinos e aqueles de adultos com hipotireoidismo. No adulto, a condição aparece insidiosamente e pode levar anos antes de despertar um nível de suspeita clínica.

O mixedema é caracterizado pela lentidão das atividades física e mental. Os sintomas iniciais incluem fadiga generalizada, apatia e preguiça mental, o que pode mimetizar a depressão. As funções intelectuais se tornam lentas. Os pacientes com mixedema são apáticos, intolerantes ao frio e frequentemente estão acima do peso. A atividade simpática diminuída resulta em constipação e sudorese diminuída. A pele é fria e pálida devido à redução do fluxo sanguíneo. O débito cardíaco reduzido provavelmente contribui para o encurtamento da respiração e a reduzida capacidade de exercício, duas reclamações frequentes. Os hormônios tireoidianos regulam a transcrição de diversos genes sarcolemais, como as ATPases de cálcio e o receptor β-adrenérgico, e a baixa expressão desses genes resulta em diminuição do débito cardíaco. Além disso, o hipotireoidismo promove um perfil aterogênico – aumento dos níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) –, o que provavelmente contribui para a mortalidade cardiovascular aumentada nessa doença. Histologicamente há acúmulo de substâncias da matriz extracelular, como os glicosaminoglicanos e o ácido hialurônico, na pele, no tecido subcutâneo e em vários pontos viscerais. Isso resulta em edema não depressível, alargamento e engrossamento das características faciais, aumento da língua e engrossamento da voz.

A avaliação laboratorial desempenha papel vital no diagnóstico do hipotireoidismo suspeitado devido à natureza não específica dos sintomas. Pacientes com aumento inexplicado no peso corporal ou hipercolesterolemia devem ser avaliados para potencial hipotireoidismo. **A mensuração dos níveis séricos de TSH é o teste de mapeamento mais sensível para esse distúrbio**. O nível de TSH está aumentado no hipotireoidismo primário como resultado da perda da inibição retroativa do TRH e da produção de TSH pelo hipotálamo e pela hipófise, respectivamente. O nível de TSH não está aumentado em pessoas com hipotireoidismo decorrente de doença hipotalâmica ou hipófise primária. Os níveis de T_4 estão diminuídos em indivíduos com hipotireoidismo de qualquer origem.

Tireoidite

A tireoidite, ou inflamação da glândula tireoide, abrange um grupo diverso de distúrbios caracterizados por algumas formas de inflamação da tireoide.

Embora existam múltiplas entidades sob o mesmo leque de diagnósticos, essa discussão se foca em três dos subtipos clínicos mais significativos: (1) tireoidite de Hashimoto, (2) tireoidite granulomatosa (de Quervain) e (3) tireoidite linfocítica subaguda.

Tireoidite de Hashimoto

A tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune que resulta na destruição da glândula tireoide e na falência progressiva e gradual da tireoide. É a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas do mundo onde os níveis de iodo são suficientes. O nome é derivado do relato de Hashimoto, de 1912, descrevendo pacientes com bócio e intenso infiltrado linfocitário da tireoide (*struma lymphomatosa*). É mais prevalente na faixa etária de 45 a 65 anos e mais comum em mulheres que em homens, com predominância do gênero feminino de 10:1 a 20:1. Também pode ocorrer em crianças e é uma das principais causas de bócio não endêmico na população pediátrica.

Patogenia

A tireoidite de Hashimoto é causada por uma falha na autotolerância aos autoantígenos tireoidianos. Isso é exemplificado pela presença de autoanticorpos circulantes contra a tiroglobulina e a peroxidase tireoidiana na maioria dos pacientes com Hashimoto. Esses eventos incitantes ainda não foram completamente elucidados, mas as possibilidades incluem anormalidade das células T regulatórias (Tregs) ou exposição de antígenos tireoidianos normalmente sequestrados (Cap. 6). De modo similar a outras doenças autoimunes, a tireoidite de Hashimoto tem um forte componente genético. O aumento da suscetibilidade à tireoidite de Hashimoto está associado a polimorfismos em genes associados à regulação do sistema imunológico, incluindo o *antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA4)* e *proteína tirosina fosfatase-22 (PTPN22)*, ambos os quais codificam para reguladores de respostas de células T. A suscetibilidade a outras doenças autoimunes, como o diabetes tipo 1

(ver a seguir), tem sido associada a polimorfismos tanto no *CTLA4* quanto no *PTNP22*.

A indução da autoimunidade tireoidiana é acompanhada por depleção progressiva das células epiteliais da tireoide por apoptose e substituição do parênquima tireoidiano por infiltração celular mononuclear e fibrose. Múltiplos mecanismos imunológicos podem contribuir para a morte da célula tireoidiana, incluindo (Fig. 24-10):

FIGURA 24-10 Patogênese da Tireoidite de Hashimoto. Composição da tolerância periférica para autoantígenos da tireoide, resultando em destruição autoimune progressiva de células da tireoide por infiltração de células T citotóxicas, citocinas liberadas localmente ou por citotoxicidade dependente de anticorpos.

- *Morte celular mediada por linfócito T citotóxico CD8+*: células T citotóxicas CD8+ podem causar destruição das células foliculares da tireoide.
- *Morte celular mediada por citocinas*: A ativação excessiva de células CD4+ leva à produção de citocinas inflamatórias, como o interferon-γ na glândula tireoide, resultando em recrutamento e ativação de macrófagos e danos aos folículos.
- Um mecanismo menos provável envolve a ligação de anticorpos antitireoidianos (anticorpos antitiroglobulina e antiperoxidase tireoidiana) seguida por citotoxicidade mediada por célula, dependente de anticorpos (Cap. 6).

Morfologia

A tireoide está, com frequência, difusamente aumentada, embora, em alguns casos, seja possível observar aumento mais localizado. A cápsula intacta e a glândula estão bem demarcadas das estruturas adjacentes. A superfície de corte é pálida, amarelo-amarronzada, firme e um tanto nodular. Há extensiva infiltração do parênquima por um **infiltrado inflamatório mononuclear** contendo pequenos linfócitos, plasmócitos e **centros germinativos** bem desenvolvidos (Fig. 24-11). Os folículos tireoidianos são atróficos e revestidos, em muitas áreas, por células epiteliais que se distinguem pela presença de citoplasma abundante, eosinófilo e granular, chamadas de **células de Hürthle**. Essas células são uma resposta metaplásica do epitélio folicular cuboide baixo normal à lesão em andamento. Em amostras de biópsia aspiradas com uma agulha fina, a presença de células de Hürthle, em conjunto com uma população heterogênea de linfócitos, é característica da tireoidite de Hashimoto. Na tireoidite de Hashimoto “clássica”, o tecido conjuntivo intersticial está aumentado e

pode ser abundante. Diferentemente da tireoidite de Reidel (ver a seguir), a fibrose não se estende além da cápsula da glândula.

FIGURA 24-11 Tireoidite de Hashimoto. O parênquima da tireoide contém denso infiltrado linfocitário com centros germinativos. Os folículos tireoidianos residuais revestidos por células de Hürthle profundamente eosinófilas também são vistos.

Curso Clínico

A tireoidite de Hashimoto chama a atenção clínica, com mais frequência, pelo aumento indolor da tireoide, geralmente associado a algum grau de hipotireoidismo, em uma mulher de meia-idade. Em geral, o aumento da glândula é simétrico e difuso, mas, em alguns casos, pode ser suficientemente localizado para provocar suspeita de neoplasia. Nos casos mais comuns, o hipotireoidismo se desenvolve gradualmente. Em alguns pacientes, contudo, pode ser precedido por tirotoxicose transitória causada pelo rompimento dos folículos tireoidianos, levando à liberação secundária dos hormônios tireoidianos ("*hashitoxicose*"). Durante essa fase, os níveis de T_3 e T_4 livres estão elevados, o TSH está diminuído e a captação de iodo radioativo está reduzida. Com a manutenção do hipotireoidismo, os níveis de T_3 e T_4 têm uma queda, acompanhada de aumento compensatório no TSH.

Indivíduos com tireoidite de Hashimoto estão sob risco aumentado de desenvolver outras doenças autoimunes, tanto endócrinas (diabetes tipo 1, adrenalite autoimune) quanto não endócrinas (lúpus eritematoso sistêmico, miastenia grave e síndrome de Sjögren; consultar Cap. 6). Também estão sob risco aumentado de desenvolver linfomas de células B na zona marginal extranodal, dentro da glândula tireoide (Cap. 13). A relação entre a doença de Hashimoto e os cânceres epiteliais tireoidianos permanece controversa, com alguns estudos morfológicos e moleculares sugerindo predisposição para os carcinomas papilíferos.

Tireoidite Linfocítica (Indolor) Subaguda

A *tireoidite linfocítica subaguda*, que também é chamada de *tireoidite indolor*, geralmente chama a atenção clínica por causa do hipertireoidismo leve, do aumento da glândula, ou de ambos. Embora possa ocorrer em qualquer idade, é mais frequentemente observada em adultos de meia-idade e mais comum em mulheres. Um processo da doença semelhante à tireoidite indolor pode ocorrer no período pós-parto em mais de 5% das

mulheres (*tireoidite pós-parto*). As tireoidites indolor e pós-parto são variantes da tireoidite autoimune. A maioria dos pacientes tem anticorpos antiperoxidase tireoidiana circulantes ou histórico familiar de outros distúrbios autoimunes. Um terço dos casos pode evoluir para hipotireoidismo aparente ao longo do tempo, e a histologia da tireoide pode assemelhar-se à tireoidite de Hashimoto.

Morfologia

Exceto por eventual aumento simétrico leve, a tireoide parece grosseiramente normal. Exames ao microscópio revelam infiltração linfocitária, com grandes centros germinativos dentro do parênquima tireoidiano, apresentando distribuição focal e colapso dos folículos tireoidianos. Diferentemente da tireoidite de Hashimoto, a fibrose e a metaplasia das células de Hürthle não são características proeminentes.

Curso Clínico

Indivíduos afetados podem apresentar bócio indolor, hipertireoidismo aparente, ou ambos. Alguns pacientes mudam de hipertireoidismo para hipotireoidismo antes da recuperação. Como já declarado, até um terço dos indivíduos afetados eventualmente progridem para hipotireoidismo aparente em um período de 10 anos.

Tireoidite Granulomatosa

A *tireoidite granulomatosa* (que também é conhecida como *tireoidite de De Quervain*) ocorre com muito menos frequência que a doença de Hashimoto. Esse distúrbio é mais comum na faixa etária de 40 a 50 anos e, como outras formas de tireoidite, afeta significativamente com mais frequência mulheres do que homens (4:1).

Patogenia

Acredita-se que a tireoidite subaguda seja provocada por uma infecção viral. A maioria dos pacientes apresenta um histórico de infecções do trato respiratório superior pouco antes do início da tireoidite. A doença tem incidência sazonal, com seu pico no verão, e grupos de casos têm sido relatados em associação com coxsackievírus, caxumba, sarampo, adenovírus e outras infecções virais. Embora a patogênese da doença não esteja clara, um modelo sugere que resulta de uma infecção viral que conduza à exposição a um antígeno tireoidiano ou viral, causando danos no tecido hospedeiro pela presença do vírus. Esse antígeno estimula os linfócitos T citotóxicos, os quais, então, danificam as células foliculares tireoidianas. Em contraste com a doença tireoidiana autoimune, a resposta imunológica é iniciada pelo vírus e não é autoperpetuadora, sendo o processo, portanto, limitado.

Morfologia

A glândula pode estar unilateral ou bilateralmente aumentada e firme, com a cápsula intacta, a qual pode aderir às estruturas adjacentes. Em um corte, as áreas envolvidas são firmes e amarelo-esbranquiçadas e se sobressaem da substância tireoidiana marrom, normal e mais flexível. Alterações histológicas são pontuais e dependem do estágio da doença. No início da fase inflamatória ativa, folículos afetados podem ser destruídos e substituídos por neutrófilos formadores de abscessos. Posteriormente, os aspectos mais característicos aparecem na forma de agregados de linfócitos, macrófagos ativados e plasmócitos associados a folículos tireoidianos colapsados e danificados. **Células gigantes multinucleadas** envolvem lagos ou fragmentos de coloide (Fig. 24-12), dando origem à designação de **tireoidite granulomatosa**. Em estágios mais tardios da doença, um infiltrado inflamatório crônico e fibrose podem substituir o foco da lesão. Estágios histológicos diferentes são, às vezes, encontrados na mesma glândula, sugerindo ondas de destruição ao longo do tempo.

FIGURA 24-12 Tireoidite Granulomatosa. O parênquima da tireoide contém um infiltrado inflamatório crônico com uma célula gigante multinucleada (canto superior esquerdo) e um folículo coloide (canto inferior direito).

Curso Clínico

A tireoidite granulomatosa é a causa mais comum de *dor tireoidiana*. Há um aumento variável da tireoide. A inflamação tireoidiana e o hipertireoidismo são transitórios, geralmente diminuindo em 2 a 6 semanas, mesmo que o paciente não seja tratado. Quase todos os pacientes apresentam níveis séricos altos de T_3 e T_4 e níveis séricos baixos de TSH nessa fase. No entanto, diferentemente dos estados hipertireoidianos, como a doença de Graves, a captação de iodo radioativo está diminuída. Após a recuperação, geralmente em 6 a 8 semanas, a função tireoidiana volta ao normal.

Outras formas menos comuns de tireoidite incluem a *tireoidite de Reidel*, um distúrbio raro caracterizado por extensiva fibrose envolvendo a tireoide e as estruturas contíguas do pescoço. A presença de uma massa tireoidiana dura e fixa simula clinicamente um carcinoma tireoidiano. Essa massa pode estar associada à fibrose idiopática em outros locais do corpo, como o retroperitônio, e parece ser outra manifestação de uma doença sistêmica autoimune relacionada a IgG4, que está associado a fibrose e infiltração do tecido por células plasmáticas que produzem IgG4 (Cap. 6).

Conceitos-chave

Tireoidite

- A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas do mundo onde os níveis de iodo na dieta são suficientes.
- A tireoidite de Hashimoto é uma tireoidite *autoimune* caracterizada por progressiva destruição do parênquima da tireoide, presença das células de Hürthle e infiltrados mononucleares (linfoplasmocitário), com centros germinativos e com ou sem fibrose extensa.
- A tireoidite linfocítica subaguda ocorre frequentemente após uma gestação (*tireoidite pós-parto*), em geral é indolor e se caracteriza por inflamação linfocitária na tireoide. É também um tipo de tiroidite autoimune.

■ A tireoidite granulomatosa (de Quervain) é uma doença autolimitada, provavelmente secundária a uma infecção viral, caracterizando-se por dor e pela presença de uma inflamação granulomatosa na tireoide.

Doença de Graves

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno. Graves relatou, em 1835, sua observação de uma doença caracterizada por "palpitações contínuas violentas e longas em mulheres", associadas ao aumento da glândula tireoide. A doença é caracterizada por uma *tríade* de achados clínicos:

- *Hipertireoidismo* associado ao aumento difuso da glândula.
- *Oftalmopatia* infiltrativa com exoftalmia resultante.
- *Dermopatia* infiltrativa localizada, algumas vezes chamada de *mixedema pré-tibial*, que está presente em uma minoria de pacientes.

A doença de Graves tem seu pico de incidência na faixa etária de 20 a 40 anos. As mulheres são afetadas até 10 vezes mais frequentemente que os homens. Acredita-se que esse distúrbio afete cerca de 1,5% a 2,0% das mulheres nos Estados Unidos.

Patogênese

A doença de Graves é um distúrbio autoimune caracterizado pela produção de autoanticorpos contra múltiplas proteínas de tireoide, sendo a mais importante delas o receptor de TSH. Uma variedade de anticorpos que podem estimular ou bloqueiar o receptor de TSH é detectada na circulação. O subtipo de anticorpo mais comum, conhecido como *imunoglobulina estimuladora da* tireoide (TSI), é observado em aproximadamente 90% dos pacientes com a doença de Graves. Ao contrário dos anticorpos reativos contra tireoglobulina e peroxidase da tireoide, raramente se observa TSI em outras doenças autoimunes da tireoide. O TSI se liga ao receptor de TSH e mimetiza sua ação, estimulando a adenilciclase e aumentando a liberação de hormônios tireoidianos. Tal como discutido, alguns pacientes têm também o receptor de TSH *bloqueando anticorpos* na circulação e, em uma minoria, estes podem levar a hipotireoidismo.

A doença de Graves (hipertireoidismo) e a tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo) representam os dois extremos dos distúrbios tireoidianos autoimunes e, não surpreendentemente, compartilham muitas características subjacentes. Por exemplo, de forma semelhante à tireoidite de Hashimoto, os fatores genéticos também são importantes na etiologia da doença de Graves. A taxa de concordância em gêmeos monozigóticos é de 30% a 40%, em comparação com os menos de 5% de indivíduos dizigóticos, e, tal como ocorre na tireoidite de Hashimoto, a suscetibilidade genética está ligada aos polimorfismos de genes de função imunológica, como o *CTlA4* e o *PTPN22* e o alelo HLA-DR3.

A autoimunidade também desempenha papel relevante no desenvolvimento da *oftalmopatia infiltrativa*, que é característica da doença de Graves. Na oftalmopatia de Graves, a protusão do globo ocular (exoftalmia) está associada ao aumento de volume dos tecidos conjuntivos retro-orbitários e dos músculos extraoculares, por várias razões, que incluem: (1) infiltração marcante do espaço retro-orbitário por células mononucleares, predominantemente células T; (2) inflamação com edema e inchaço dos músculos extraoculares; (3) acúmulo de componentes da matriz extracelular, especificamente glicosaminoglicanos hidrofílicos, como o ácido hialurônico e o sulfato de condroitina; e (4) número aumentado de adipócitos (infiltração gordurosa). Essas alterações deslocam o globo ocular para a frente e podem interferir na função dos músculos extraoculares. Estudos realizados em modelos animais sugerem que os fibroblastos orbitais, que expressam o receptor de TSH, parecem estimular a reação autoimune. As células T CD4+ auxiliares ativadas secretam citocinas que estimulam a proliferação fibroblástica e a síntese de proteínas da matriz extracelular (glicosaminoglicanos), levando à infiltração progressiva do espaço retro-orbital e à oftalmopatia.

Morfologia

Em geral, a glândula tireoide está simetricamente aumentada por causa da **hipertrofia e da hiperplasia difusas** das células epiteliais foliculares da tireoide (Fig. 24-13*A*). Aumentos do peso acima de 80 g não são incomuns. Em corte, o parênquima tem uma aparência macia e carnosa, assemelhando-se ao músculo.

Histologicamente, as células epiteliais foliculares, em casos não tratados, são altas e mais populosas do que o normal. Essa superpopulação frequentemente resulta na formação de pequenas papilas, que se projetam na luz folicular, invadindo o coloide e, algumas vezes, enchendo os folículos (Fig. 24-13*B*). Essas papilas não apresentam eixo fibrovascular, contrariamente às do carcinoma papilífero (ver adiante). O coloide na luz folicular é pálido, com margens recortadas. Os infiltrados linfoides, constituídos predominantemente de células T, com poucas células B e plasmócitos maduros, estão presentes por todo o interstício. Centros germinativos são comuns.

A B

FIGURA 24-13 Doença de Graves. **A**, Há um aumento simétrico e difuso da glândula, com parênquima carnoso e vermelho-escuro. Compare com a fotografia macroscópica de bócio multinodular na Figura 24-15. **B**, Tireoide difusamente hiperplásica em um caso de doença de Graves. Os folículos são revestidos por um epitélio alto e colunar. As células epiteliais, aumentadas e amontoadas, projetam-se sobre a luz dos folículos. Essas células reabsorvem ativamente o coloide nos centros dos folículos, o que resulta na aparência recortada das bordas do coloide. (**A**, Reproduzido com a permissão de Lloyd RV, *et al.* (orgs.): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

A terapia pré-operatória altera a morfologia da tireoide na doença de Graves. A administração de iodo causa involução do epitélio e acúmulo de coloide pelo bloqueio da secreção de tireoglobulina. O tratamento com a droga antitireoidiana propiltiouracil exacerba a hipertrofia e a hiperplasia epitelial através do estímulo da secreção de TSH.

Alterações no tecido extratireoidiano incluem hiperplasia linfoide, especialmente alargamento do timo em pacientes mais jovens. O coração pode estar hipertrofiado e mudanças isquêmicas podem estar presentes, particularmente em pacientes com doença arterial coronariana preexistente. Em pacientes com oftalmopatia, os tecidos da órbita estão edematosos devido à presença de mucopolissacarídeos hidrofílicos. Além disso, há infiltração de linfócitos e fibrose. Os músculos orbitais estão edematosos no início, mas podem sofrer fibrose tardiamente, no curso da doença. A dermopatia, se presente, é caracterizada pelo espessamento da derme devido à deposição de glicosaminoglicanos e à infiltração de linfócitos.

Curso Clínico

Os achados clínicos na doença de Graves incluem alterações relacionadas à *tireotoxicose* e outras associadas unicamente à doença de Graves, como, por exemplo, *hiperplasia difusa da tireoide, oftalmopatia* e *dermopatia*. O grau de tireotoxicose varia de caso para caso e, algumas vezes, é menos visível do que outras manifestações da doença. O aumento difuso da tireoide está presente em todos os casos. O *aumento da* tireoide pode ser acompanhado pelo fluxo sanguíneo aumentado através da glândula hiperativa, frequentemente produzindo um sopro audível. A *superatividade simpática* produz um olhar fixo e arregalado, além de pálpebra superior lenta. A oftalmopatia da doença de Graves resulta em projeção anormal do globo ocular (*exoftalmos*). Em geral, os músculos extraoculares estão fracos. A exoftalmia pode persistir ou progredir, a despeito do tratamento bem-sucedido da tireotoxicose, algumas vezes resultando em lesão da córnea. A dermopatia infiltrativa, ou *mixedema*

pré-tibial, é mais comum na pele que recobre as tíbias, onde se apresenta como um espessamento escamoso e um endurecimento. A base dessa localização não é clara, e está presente apenas em uma minoria de pacientes. Algumas vezes, os indivíduos desenvolvem espontaneamente um hipofuncionamento da tireoide. Os pacientes estão sob risco aumentado de outras doenças autoimunes, anemia perniciosa, diabetes tipo 1 e doença de Addison.

Os achados laboratoriais na doença de Graves incluem *níveis elevados de* T_3 *e* T_4 *livres* e níveis *diminuídos de TSH*. Devido ao estímulo contínuo dos folículos tireoidianos pelas imunoglobulinas estimuladoras da tireoide, o mapeamento do radioiodo mostra captação difusa e aumentada de iodo.

A doença de Graves é tratada com β-bloqueadores, os quais são direcionados para os sintomas relacionados ao aumento do tônus β-adrenérgico (p. ex., taquicardia, palpitações, tremores e ansiedade), e com medidas que visam à diminuição da síntese do hormônio tireoidiano, como administração de tionamidas (p. ex., propiltiouracil), ablação por radioiodo e intervenção cirúrgica. A cirurgia é usada principalmente em pacientes que apresentam grandes bócios que estão comprimindo as estruturas adjacentes.

Conceitos-chave

Doença de Graves

- A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno, caracterizando-se pela tríade de tireotoxicose, oftalmopatia e dermopatia.
- A doença de Graves é um distúrbio autoimune caracterizado pela ativação das células epiteliais por autoanticorpos contra o receptor de TSH que mimetiza a ação do TSH (*imunoglobulinas estimuladoras da tireoide*).
- A tireoide na doença de Graves é caracterizada por hipertrofia e hiperplasia difusa de folículos e infiltrados linfoides; deposição de glicosaminoglicanos e infiltrados linfocitários são responsáveis por oftalmopatia e dermopatia.
- Características laboratoriais incluem elevações em T_3 e T_4 livre sérico e diminuição de TSH sérico.

Bócio Difuso e Multinodular

O aumento da tireoide, ou *bócio*, é causado por uma síntese prejudicada de hormônio tireoidiano, mais frequentemente causada pela deficiência alimentar de iodo. O dano na síntese do hormônio tireoidiano leva ao aumento compensatório no nível sérico do TSH, o qual, por sua vez, causa hipertrofia e hiperplasia das células foliculares tireoidianas e, por fim, aumento macroscópico da glândula tireoidiana. O aumento compensatório na massa funcional da glândula supera a deficiência hormonal, garantindo o estado metabólico *eutireoidiano* na maioria dos indivíduos. Quando o distúrbio é suficientemente grave (p. ex., defeito biossintético congênito ou deficiência de iodo endêmica, ver a seguir), as respostas compensatórias podem ser inadequadas, resultando em *hipotireoidismo bocioso*. O grau de aumento da tireoide é proporcional ao nível e à duração da deficiência do hormônio tireoidiano. Bócios podem ser divididos em dois tipos: *difuso não tóxico* e *multinodular*.

Bócio Difuso não Tóxico (Simples)

O bócio difuso não tóxico (simples) causa aumento da glândula inteira sem produzir nodularidade. Como os folículos aumentados estão repletos de coloide, o termo *bócio coloide* foi aplicado a essa condição. Tal distúrbio ocorre tanto na distribuição endêmica quanto na esporádica.

- O *bócio endêmico* ocorre em áreas geográficas onde o solo, a água e o suprimento de comida contêm baixos níveis de iodo. O termo endêmico é usado quando bócios estão presentes em mais de 10% da população em determinada região. Tais condições são particularmente comuns em áreas montanhosas do mundo, incluindo os Andes e o Himalaia, onde a deficiência de iodo é generalizada. A falta de iodo leva à síntese diminuída do hormônio tireoidiano e ao aumento compensatório no TSH, levando à hipertrofia e à hiperplasia das células foliculares e ao bócio. Com o aumento da suplementação de iodo na dieta, a frequência e a gravidade do bócio endêmico declinaram significativamente, embora até 200 milhões de pessoas pelo mundo continuem sob risco

de sofrer uma grave deficiência de iodo.

Variações na prevalência do bócio endêmico em regiões com níveis similares de deficiência de iodo apontam para a existência de outras influências causadoras, particularmente substâncias da dieta, conhecidas como *bociogênicas*. Eventual ingestão de substâncias que interferem na síntese do hormônio tireoidiano em algum nível, como os vegetais pertencentes à família *Brassicaceae* (*Cruciferae*) (p. ex., repolho, couve-flor, couve-de-bruxelas, nabo e mandioca), foi documentada como bociogênica. As populações nativas que subsistem da raiz de mandioca estão particularmente sob risco. A mandioca contém tiocianato, substância que inibe o transporte de iodo para dentro da tireoide, agravando qualquer deficiência de iodo possivelmente coincidente.

- O *bócio esporádico* ocorre com menos frequência que o bócio endêmico. Há uma preponderância feminina surpreendente e um pico de incidência na puberdade ou na vida adulta jovem. O bócio esporádico pode ser causado por diversas condições, incluindo a ingestão de substâncias que interferem na síntese do hormônio tireoidiano. Em outros casos, o bócio pode resultar de defeitos enzimáticos hereditários que interferem na síntese do hormônio tireoidiano, todos transmitidos como condições autossômicas recessivas (bócio disormonogenético; ver anteriormente). Na maioria dos casos, contudo, a causa do bócio esporádico não está aparente.

Morfologia

Duas fases podem ser identificadas na evolução do bócio difuso não tóxico: a **fase hiperplásica** e a fase da **involução coloide**. Na fase hiperplásica, a glândula tireoide está difusa e simetricamente aumentada, embora, em geral, o aumento seja modesto e a glândula raramente exceda 100 a 150 g. Os folículos são revestidos por uma grande quantidade de células colunares, as quais podem acumular-se e formar projeções similares àquelas vistas na doença de Graves. O acúmulo não é uniforme através da glândula e alguns folículos estão significativamente distendidos, enquanto outros permanecem pequenos. Se o iodo da alimentação aumentar subsequentemente ou se a demanda pelo hormônio tireoidiano diminuir, o epitélio folicular estimulado involui para formar uma glândula aumentada, rica em coloide **(bócio coloide)**. Nesses casos, a superfície de corte da tireoide é geralmente marrom, um tanto transparente e translúcida. Histologicamente, o epitélio folicular está achatado e cuboidal, e o coloide é abundante no período da involução.

Curso Clínico

Como já declarado, a maioria das pessoas com bócio simples são clinicamente eutireoideas. Portanto, as manifestações clínicas estão primariamente relacionadas aos *efeitos de massa* da glândula tireoide aumentada (Fig. 24-14). Embora os níveis de T_3 e T_4 sejam normais, o TSH sérico está, em geral, elevado ou no limite máximo do normal, como se espera em indivíduos marginalmente eutireoideos. Em crianças, o bócio disormonogênico, causado por um defeito biossintético congênito, pode levar ao cretinismo.

FIGURA 24-14 Mulher de 52 anos, com um enorme bócio coloide que desenvolveu sintomas compressivos. (Reproduzido com a permissão de Lloyd RV, *et al.* (orgs.): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

Bócio Multinodular

Com o tempo, episódios recorrentes de hiperplasia e involução se associam para produzir aumento mais irregular da tireoide, chamado de *bócio multinodular*. Praticamente todos os bócios simples de longa duração se convertem em bócios multinodulares. **Os bócios multinodulares produzem os aumentos mais extremos da tireoide e são confundidos mais frequentemente com neoplasias do que qualquer outra forma de doença tireoidiana**. Como derivam do bócio simples, ocorrem tanto na forma esporádica quanto na endêmica, apresentando a mesma distribuição entre homens e mulheres e, presumivelmente, as mesmas origens, embora afetem indivíduos mais velhos, por se tratar de uma complicação tardia.

Acredita-se que o bócio multinodular apareça por causa das variações entre as células foliculares em suas respostas aos estímulos externos, como os hormônios tróficos. Se algumas células em um folículo têm vantagem no crescimento, talvez por causa das anomalias genéticas intrínsecas, similares àquelas que dão origem aos adenomas, tais células podem dar origem a clones de células proliferantes. Isso pode resultar na formação de um nódulo cujo crescimento contínuo é autônomo, sem um estímulo externo. De forma consistente com esse modelo, nódulos policlonais e monoclonais coexistem no mesmo bócio multinodular e, presumivelmente, os últimos surgiram por causa da aquisição de uma anomalia genética que favorece o crescimento. Não surpreendentemente, mutações ativadoras que afetam as proteínas da via de sinalização do TSH foram identificadas em um subgrupo de nódulos tireoidianos autônomos (as mutações na via de sinalização do TSH e suas implicações são discutidas em "Adenomas"). A hiperplasia folicular irregular, a geração de novos folículos e o acúmulo de coloide produzem um estresse físico que pode levar à ruptura de folículos e vasos, seguido de

hemorragias, cicatrização e, algumas vezes, calcificações. Com a cicatrização, aparece a nodularidade, o que pode ser acentuado pela estrutura estromal original da glândula.

Morfologia

Os bócios multinodulares são glândulas multilobuladas assimetricamente aumentadas que podem alcançar peso superior a 2.000 g. O padrão de aumento é um tanto imprevisível e pode envolver um lobo muito mais que o outro, produzindo uma pressão lateral nas estruturas da linha média, como, por exemplo, traqueia e esôfago. Em outros casos, o bócio cresce atrás do esterno e das clavículas para produzir o chamado **bócio intratorácico** ou **bócio mergulhante**. Ocasionalmente, a maioria está escondida atrás da traqueia e do esôfago; em outros casos, um nódulo pode sobressair, conferindo a aparência clínica de um nódulo solitário. Em um corte, os nódulos irregulares contendo quantidades variáveis de coloide marrom e gelatinoso estão presentes (Fig. 24-15*A*). Lesões mais antigas apresentam áreas de hemorragia, fibrose, calcificações e mudança cística. A aparência microscópica inclui folículos ricos em coloide, revestidos por um epitélio achatado e inativo, e áreas de **hiperplasia folicular**, acompanhadas pelas mudanças degenerativas anteriormente observadas. Em contraste com as neoplasias foliculares, não está presente uma cápsula proeminente entre os nódulos hiperplásicos e o parênquima tireoidiano residual (Fig. 24-15*B*).

FIGURA 24-15 Bócio multinodular. **A**, Morfologia macroscópica demonstrando uma glândula grosseiramente nodular, contendo áreas de fibrose e degeneração cística. **B**, Fotomicrografia de um nódulo hiperplásico, com o parênquima residual da tireoide comprimido na periferia. Observe a ausência de cápsula proeminente, característica distintiva das neoplasias foliculares. (**B**, Cortesia do Dr. William Westra, Departamento de Patologia da Universidade Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA.)

Curso Clínico

As características clínicas dominantes do bócio multinodular são aquelas causadas pelos *efeitos de massa*. Além dos efeitos cosméticos óbvios, o bócio pode causar obstrução das vias aéreas, disfagia e compressão dos grandes vasos no pescoço e no tórax superior (*síndrome da veia cava superior*). A maioria dos pacientes é eutireoidea ou apresenta hipertireoidismo subclínico (identificado somente pelos níveis reduzidos de TSH), mas, em uma minoria substancial, um nódulo autônomo pode desenvolver-se em um bócio de longa duração e produzir hipertireoidismo (*bócio multinodular tóxico*). Essa condição, conhecida como *síndrome de Plummer*, não é acompanhada por oftalmopatia infiltrativa ou dermopatia da doença de Graves. Estima-se que os nódulos autônomos clinicamente aparentes se desenvolvam em aproximadamente 10% dos bócios multinodulares em 10 anos de acompanhamento. A incidência de malignidade nos bócios multinodulares de longa duração é baixa (< 5%), mas não é nula, e a preocupação com a malignidade surge nos bócios que demonstram mudança súbita no tamanho ou nos sintomas (p. ex., rouquidão). Os nódulos dominantes em um bócio multinodular podem apresentar-se como um "nódulo tireoidiano solitário" (ver adiante), mimetizando uma neoplasia tireoidiana. Um mapeamento de radioiodo demonstra captação de iodo desigual (incluindo o nódulo autônomo "quente"),

consistente com o envolvimento difuso do parênquima, e mistura da hiperplasia e dos nódulos involutivos. Uma biópsia por aspiração com agulha fina é útil e pode frequentemente, embora nem sempre, facilitar a distinção da hiperplasia folicular de uma neoplasia folicular (ver adiante).

Neoplasias da Tireoide

O nódulo tireoidiano solitário é um aumento discreto e palpável na glândula tireoide supostamente normal. A incidência estimada dos nódulos palpáveis solitários na população adulta dos Estados Unidos varia entre 1% e 10%, mas é significativamente elevada nas regiões de bócio endêmico. Os nódulos simples são cerca de quatro vezes mais comuns em mulheres que em homens. A incidência de nódulos tireoidianos aumenta ao longo da vida.

Do ponto de vista clínico, a principal preocupação em pessoas que apresentam nódulos na tireoide é a possibilidade de neoplasia maligna. Felizmente, a maioria dos nódulos solitários da tireoide se mostra como lesões não neoplásicas localizadas (p. ex., nódulo dominante no bócio multinodular, cistos simples ou focos de tireoidite) ou neoplasias benignas, tais como os adenomas foliculares. De fato, as *neoplasias benignas se sobrepõem numericamente aos carcinomas tireoidianos na razão de aproximadamente 10:1*. Embora menos de 1% dos nódulos tireoidianos solitários sejam malignos, ainda representam cerca de 15 mil novos casos de carcinoma tireoidiano por ano nos Estados Unidos. Felizmente, a maioria desses cânceres é indolente, e mais de 90% dos pacientes afetados estão vivos 20 anos após serem diagnosticados.

Diversos critérios clínicos fornecem pistas sobre a natureza de um nódulo tireoidiano:

- *Nódulos solitários*, em geral, são mais suscetíveis à neoplasia que nódulos múltiplos.
- *Nódulos em pacientes jovens* são mais suscetíveis de neoplasia que os encontrados em pacientes mais velhos.
- *Nódulos em homens* são mais suscetíveis de neoplasia que os de mulheres.
- Um histórico de tratamento por *radiação* da cabeça e do pescoço está associado a uma incidência aumentada de malignidade tireoidiana.
- Nódulos funcionantes que captam iodo radioativo nos estudos de imagem (*nódulos quentes*) são muito mais suscetíveis de benignidade que de malignidade.

Essas associações e estatísticas, contudo, são de pouco consolo para um paciente no qual o reconhecimento oportuno da malignidade pode salvar sua vida. Em última análise, a avaliação morfológica de determinado nódulo tireoidiano, por aspiração com agulha fina e ressecção cirúrgica, fornece a informação mais definitiva sobre sua natureza. Nas seções seguintes, consideraremos os principais tumores tireoidianos, inclusive os adenomas e carcinomas em suas diversas formas.

Adenomas

Os adenomas da tireoide são tipicamente massas solitárias, discretas e derivadas do epitélio folicular, razão pela qual são conhecidos como *adenomas foliculares*. Clinicamente, pode ser difícil distinguir os adenomas foliculares dos nódulos dominantes da hiperplasia folicular ou dos carcinomas foliculares, que são menos comuns. Em geral, os adenomas foliculares *não* são precursores dos carcinomas; apesar disso, alterações genéticas compartilhadas suportam a possibilidade de que pelo menos um subgrupo de carcinomas foliculares se desenvolva em adenomas preexistentes (ver adiante). Embora, em sua maioria, os adenomas sejam não funcionantes, um pequeno subconjunto produz hormônios tireoidianos e causa tireotoxicose clinicamente aparente. A produção hormonal em adenomas funcionantes ("adenomas tóxicos") é independente da estimulação de TSH.

Patogênese

As mutações somáticas da *via de sinalização do receptor de TSH* são encontradas nos adenomas tóxicos, assim como no bócio multinodular tóxico. As mutações de ganho de função em um dos dois componentes desse sistema de sinalização – mais frequentemente, o próprio gene codificador do receptor de TSH (TSHR) ou na subunidade-α de G_s (*GNAS*) – fazem com que as células foliculares secretem o hormônio tireoidiano independentemente da estimulação de TSH ("autonomia tireoidiana"). Isso leva a sintomas de hipertireoidismo e produz um nódulo tireoidiano "quente" na imagem. Em geral, as mutações na via de sinalização do receptor de

TSH estão presentes em pouco mais da metade dos nódulos tireoidianos tóxicos. De forma notável, as mutações em *TSHR* ou *GNAS* são raras nos carcinomas foliculares, portanto os adenomas tóxicos e o bócio multinodular tóxico não parecem ser precursores de malignidade.

A minoria (< 20%) dos adenomas foliculares *não funcionantes* apresenta mutações de *RAS ou PIK3CA*, que codifica a subunidade da PI-3-cinase, ou carrega um gene fusionado *PAX8-PPARG*, todos representando alterações genéticas compartilhadas com os carcinomas foliculares. Esse tipo é discutido em maiores detalhes em "Carcinomas" (ver adiante).

Morfologia

O adenoma tireoidiano típico é uma lesão solitária, esférica e encapsulada, a qual é bem demarcada do parênquima tireoidiano circundante por uma cápsula bem definida, completa e íntegra (Fig. 24-16*A*). **Essas características são importantes para se estabelecer a distinção dos bócios multinodulares**, os quais contêm múltiplos nódulos mesmo em pacientes que, clinicamente, apresentam um nódulo dominante solitário. Os adenomas foliculares têm, em média, cerca de 3 cm de diâmetro, embora alguns sejam muito maiores (≥ 10 cm em diâmetro). Em peças recém-ressecadas, o adenoma se projeta da superfície lesada e comprime a tireoide adjacente. A cor varia de branco-acinzentado a vermelho-pardacento, dependendo da celularidade do adenoma e de seu conteúdo coloidal. Áreas de hemorragia, fibrose, calcificação e mudanças císticas, similares às encontradas nos bócios multinodulares, são comuns nos adenomas foliculares, particularmente em lesões maiores.

FIGURA 24-16 Adenoma folicular da tireoide. **A**, Um nódulo bem circunscrito e solitário é visto. **B**, A fotomicrografia mostra folículos bem diferenciados que se assemelham ao parênquima tireoidiano normal.

Microscopicamente, as células constituintes costumam formar folículos de aparência uniforme que contêm coloide (Fig. 24-16*B*). Em geral, o padrão de crescimento folicular é um tanto distinto daquele da tireoide não neoplásica adjacente. As células neoplásicas mostram uma pequena variação de tamanho, formato e morfologia nuclear, e figuras mitóticas são raras. Por vezes, as células neoplásicas adquirem um citoplasma granular fortemente eosinófilo (*oxifílico* ou *transformação em célula de Hürthle*) (Fig. 24-17). O marco de todos os adenomas foliculares é a presença de uma cápsula bem formada, completa e íntegra circundando o tumor. **Uma avaliação cuidadosa da integridade da cápsula é, portanto, crítica na distinção dos adenomas foliculares dos carcinomas foliculares**, os quais demonstram uma invasão capsular e/ou vascular (ver adiante). Atividade mitótica intensiva, necrose e alta celularidade também justificam uma inspeção cuidadosa para excluir a possibilidade de carcinoma folicular e a variante folicular do carcinoma papilífero (ver adiante).

FIGURA 24-17 Adenoma de células de Hürthle (oxifílicas). Imagem ampliada mostrando que o tumor é composto de células com citoplasma eosinófilo abundante e pequenos núcleos regulares. (Cortesia da Dra. Mary Sunday, Duke University, Durham, Carolina do Norte.)

Aspectos Clínicos

Muitos adenomas foliculares se apresentam como massas indolores unilaterais, que são descobertas durante um exame físico de rotina. Grandes massas podem produzir sintomas locais, como, por exemplo, dificuldade de engolir. Os adenomas não funcionantes captam menos iodo radioativo do que o parênquima tireoidiano normal. No mapeamento de radionuclídeos, portanto, os adenomas não funcionantes aparecem como nódulos *frios* em relação ao tecido tireoidiano adjacente. No entanto, cerca de 10% dos nódulos frios são malignos. Outras técnicas adotadas na avaliação de adenomas suspeitos são ultrassonografia e biópsia por aspiração com agulha fina. **Devido à necessidade de se avaliar a integridade capsular, o diagnóstico definitivo do adenoma somente pode ser feito após um exame histológico cuidadoso da amostra ressecada**. Os supostos adenomas da tireoide são, portanto, cirurgicamente removidos para excluir malignidade. Adenomas foliculares não apresentam recorrência ou metástase e têm um prognóstico excelente.

Carcinomas

Os carcinomas da tireoide têm incidência relativamente incomum nos Estados Unidos, sendo responsáveis por cerca de 1,5% de todos os cânceres. Tem-se observado predominância feminina entre os pacientes que desenvolveram carcinoma tireoidiano no início ou no meio da vida adulta. Em contraste, casos que se apresentam na infância e tardiamente na vida adulta são distribuídos igualmente entre homens e mulheres.

Os principais subtipos de carcinoma tireoidiano e suas frequências relativas são:

- Carcinoma papilífero (> 85% dos casos).
- Carcinoma folicular (5% a 15% dos casos).
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado) (< 5% dos casos).
- Carcinoma medular (5% dos casos).

A maioria dos carcinomas tireoidianos (exceto os medulares) deriva do epitélio folicular tireoidiano, e a maioria é formada por lesões bem definidas. Devido às características clínicas, biológicas e moleculares únicas associadas a cada variante do carcinoma de tireoide, esses subtipos são descritos em separado. Começamos com a discussão

da patogênese.

Patogênese

Fatores Genéticos

Eventos genéticos distintos estão envolvidos na patogênese das quatro principais variantes histológicas de câncer tireoidiano. Como já assinalado, os carcinomas medulares não surgem do epitélio folicular. **As alterações genéticas nas três neoplasias malignas derivadas das células foliculares ocorrem nas vias de sinalização do receptor do fator de crescimento** (Fig. 24-18). Lembre-se de que, em células normais, essas vias são transitoriamente ativadas pela ligação de fatores de crescimento ligantes solúveis ao domínio extracelular do receptor tirosina-cinase, o que resulta em autofosforilação do domínio citoplasmático do receptor. Isso, por sua vez, aciona eventos que resultam em ativação de RAS e dois braços de sinalização da cadeia que envolvem cinase de MAP (MAPK) e PI-3-cinase (PI3K). Nos carcinomas tireoidianos, assim como em muitos cânceres (Cap. 7), as mutações de ganho de função em componentes dessas vias levam à ativação permanente, gerando proliferação celular excessiva e aumento da sobrevivência das células.

FIGURA 24-18 Alterações genéticas em tumores derivados de células foliculares da glândula tireoide.

Carcinomas Papilíferos

A maioria dos carcinomas papilíferos apresenta mutações de ganho de função envolvendo os genes que codificam os receptores de tirosina-cinases *RET* ou NTRK1, ou na serina/treonina-cinase BRAF, que está na via de MAPK (Fig. 24-18).

- O gene *RET* está localizado no cromossomo 10q11, enquanto o receptor tirosina-cinase que ele codifica é normalmente expressado nas células foliculares tireoidianas. Nos cânceres papilares, tanto uma inversão paracêntrica do cromossomo 10 quanto uma translocação recíproca entre os cromossomos 10 e 17 colocam o domínio tirosina-cinase do RET sob o controle transcricional de genes que são constitutivamente expressados no epitélio da tireoide. Os novos genes de fusão formados são conhecidos como *RET/PTC* (RET/carcinoma tireoidiano papilífero) e estão presentes em aproximadamente 20% a 40% dos cânceres tireoidianos papilíferos. Existem mais de 15 tipos de fusão do *RET*, e dois deles – designados como *PTC1* e *PTC2* – são mais comumente observados nos cânceres papilíferos esporádicos. A frequência dos rearranjos *RET/PTC* está significativamente elevada nos cânceres papilíferos que surgem como pano de fundo da exposição a radiação. Os rearranjos de *RET/PTC* produzem genes que codificam proteínas de fusão com atividade contínua da tirosina-cinase. De modo similar, as inversões paracêntricas ou translocações do *NTRK1* no cromossomo 1q21

estão presentes em 5% a 10% dos cânceres tireoidianos. Esses eventos genéticos também produzem proteínas de fusão NTRK1 continuamente ativas.

- *BRAF* codifica um componente de sinalização intermediário na via da MAP cinase. Cerca de um terço a metade dos carcinomas tireoidianos papilíferos abrigam mutações de ganho de função no gene *BRAF*, entre as quais a troca de valina por glutamato no códon 600 ($BRAF^{V660E}$) é a mais comum. A presença de mutações em *BRAF* nos carcinomas papilíferos se correlaciona com fatores prognósticos adversos, como a doença metastática e a extensão extratireoidiana. Como discutido em outros capítulos, uma mutação BRAF similar é encontrada em alguns outros tipos de câncer, incluindo melanomas, tricoleucemia e um subconjunto de espécies de câncer de cólon, sugerindo que diversos tumores podem partilhar percurso semelhante à malignidade.

Como os rearranjos cromossômicos dos genes *RET* ou *NTRK1* e as mutações de *BRAF* têm efeitos redundantes na sinalização de MAP cinase, não surpreende que sejam normalmente (mas não sempre) eventos mutuamente excludentes. As variantes histológicas do carcinoma papilífero demonstram algumas características únicas diante da frequência ou da natureza da mutação em *BRAF* (ver adiante). De interesse adicional, os rearranjos de *RET/PTC* e as mutações pontuais de *BRAF* não são observados nos adenomas ou carcinomas foliculares.

Carcinomas Foliculares

Em contraste com os carcinomas papilares, os carcinomas foliculares estão associados a mutações adquiridas que ativam RAS ou o braço de PI-3K/AKT da via de sinalização do receptor de tirosina-cinase. É evidente, a partir da Figura 24-18, que, de mutações ativadas em RAS, espera-se o estímulo em ambas as vias de sinalização MAPK e PI3K. Não se conhece o motivo pelo qual as mutações RAS produzem neoplasias foliculares, e não neoplasias papilíferas, um ponto que destaca nossa falta de visão sobre as nuances da sinalização intracelular. Cerca de um terço a metade dos carcinomas tireoidianos foliculares abrigam mutações de ponto de ganho de função de *RAS* ou *PIK3CA* (o gene que codifica a PI-3 cinase), amplificações de *PIK3CA* ou mutações de perda de função de *PTEN*, um gene supressor de tumor e regulador negativo dessa via (Fig. 24-18). Tais alterações genéticas são sempre mutuamente exclusivas nos carcinomas foliculares, de acordo com suas equivalências funcionais. O aumento progressivo na prevalência das mutações de *RAS* e *PIK3CA* de adenomas foliculares benignos para carcinomas foliculares e para carcinomas anaplásicos (ver adiante) sugere histogênese compartilhada e evolução molecular entre os tumores derivados de células foliculares.

Uma única (2;3)(q13;p25) translocação foi descrita em cerca de um terço a metade dos carcinomas foliculares. Essa translocação cria um gene fusionado composto de porções de *PAX8*, um gene homeobox pareado que é importante no desenvolvimento da tireoide e um gene proliferador-ativador do receptor do peroxissomo (*PPARG*), cujo produto genético é um receptor nuclear de hormônios implicado na diferenciação terminal das células. Menos de 10% dos adenomas foliculares abrigam genes fusionados *PAX8-PPARG*, e estes não foram documentados até o momento em outras neoplasias tireoidianas.

Carcinomas Anaplásicos (Indiferenciados)

Esses tumores altamente agressivos e letais podem surgir de novo, ou com mais frequência, pela "desdiferenciação" de um carcinoma papilífero ou folicular bem diferenciado. As alterações moleculares presentes no carcinoma anaplásico incluem aquelas vistas em carcinomas bem diferenciados (p. ex., mutações em *RAS* ou *PIK3CA*). Outros "hits" genéticos, como a inativação de *TP53* ou as mutações ativadoras da β-catenina, são essencialmente restritos aos carcinomas anaplásicos e podem contribuir com seu comportamento agressivo.

Carcinoma Tireoidiano Medular

Os carcinomas tireoidianos medulares familiares ocorrem em neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2 (MEN-2, ver a seguir) e estão associados a mutações na linhagem germinativa de *RET* que levam à ativação permanente do receptor. As mutações *RET* também são vistas em aproximadamente metade dos cânceres tireoidianos medulares (esporádicos) não familiares. Os rearranjos cromossômicos envolvendo *RET*, tais como as translocações em *RET/PTC* relatadas em cânceres papilíferos, não são vistos nos carcinomas medulares.

Fatores Ambientais

O maior fator de risco predisponente para o câncer tireoidiano é a exposição à *radiação ionizante*, particularmente durante as primeiras duas décadas de vida. Nesse sentido, há aumento significativo na incidência de carcinomas papilíferos entre crianças expostas a radiação ionizante após o desastre nuclear de Chernobyl, em 1986. A *deficiência de iodo na alimentação* (e, por extensão, sua associação com o bócio) está ligada à alta frequência de carcinomas foliculares.

Carcinoma Papilífero

Os carcinomas papilíferos são a forma mais comum de câncer tireoidiano, mostrando-se responsáveis por aproximadamente 85% das malignidades tireoidianas primárias nos Estados Unidos. Ocorrem ao longo de toda a vida, embora tenham incidência maior na faixa etária de 25 a 50 anos, sendo responsáveis pela maior parte dos carcinomas associados à exposição prévia à radiação ionizante. O diagnóstico de carcinoma papilífero tem aumentado significativamente nos últimos trinta anos, parcialmente devido ao reconhecimento das variantes foliculares (ver adiante) que eram equivocadamente classificadas no passado.

Morfologia

Carcinomas papilíferos podem ser solitários ou multifocais. Alguns tumores podem estar bem circunscritos e até mesmo encapsulados; outros podem infiltrar-se no parênquima adjacente com margens mal definidas. Os tumores podem conter áreas de fibrose e calcificação, e são frequentemente císticos. Algumas vezes, a superfície de corte revela focos papilares que apontam para o diagnóstico. As características microscópicas das neoplasias papilíferas incluem o seguinte (Fig. 24-19):

FIGURA 24-19 Carcinoma papilífero da tireoide. **A**, O aspecto macroscópico do carcinoma papilífero, com estruturas papilares grosseiramente discerníveis. **B**, Esse exemplo contém papilas bem formadas. **C**, O grande aumento mostra células com núcleos de aparência vazia característicos, às vezes chamados de núcleos "olho da órfã Annie". **D**, Células de um carcinoma papilífero obtidas por aspiração com agulha fina. As inclusões intranucleares características são visíveis em algumas das células aspiradas.

- Carcinomas papilares podem conter **papilas** ramificadas com um eixo fibrovascular coberto por uma ou múltiplas camadas de células epiteliais cuboides. Na maioria das neoplasias, o epitélio que recobre as papilas consiste em células bem diferenciadas, uniformes e cuboides, mas, no outro extremo, estão aquelas com epitélio relativamente anaplásico, que mostram uma variação considerável na morfologia celular e nuclear. Quando presentes, as papilas do carcinoma papilífero diferem daquelas vistas nas áreas de hiperplasia, por serem mais complexas e apresentarem eixos fibrovasculares densos.
- Os núcleos das células do carcinoma papilífero contêm uma cromatina finamente dispersa, o que confere uma aparência **opticamente clara** ou **vazia**, dando origem à designação de núcleo de **vidro fosco** ou **olho da órfã Annie**. Além disso, as invaginações do citoplasma podem conferir uma aparência de inclusões intranucleares (“pseudoinclusões”) ou sulcos intranucleares. **O diagnóstico de carcinoma papilífero pode ser feito com base nessas características nucleares**, mesmo na ausência da arquitetura papilar.
- Estruturas concentricamente calcificadas, denominadas de **corpos de psamomas**, estão frequentemente presentes, em geral nos núcleos das papilas. Essas estruturas raramente são encontradas nos carcinomas foliculares e medulares e, portanto, quando presentes no material aspirado por agulha fina, são uma forte indicação de que a lesão é um carcinoma papilífero.
- Focos de invasão linfática pelo tumor estão frequentemente presentes, mas o envolvimento de vasos sanguíneos é relativamente raro, em especial nas lesões menores. Metástases para os linfonodos cervicais adjacentes ocorrem em mais da metade dos casos.

Há mais de uma dúzia de variantes histológicas de carcinoma papilífero que podem mimetizar outras lesões da tireoide ou abrigar implicações prognósticas distintas; a discussão a esse respeito vai além do escopo deste livro. A variante mais comum, e uma das mais propensas a diagnóstico errôneo, é a **variante folicular**, que apresenta as características nucleares do carcinoma papilífero e uma arquitetura quase totalmente folicular. A variante folicular de carcinomas papilíferos pode ser ou encapsulada ou mal circunscrita e infiltrativa. A variante folicular encapsulada de carcinoma papilífero tem um prognóstico geralmente favorável, enquanto as lesões mal delimitadas e infiltrativas precisam ser tratadas de forma mais agressiva. As alterações genéticas na variante folicular, especialmente os tumores encapsulados, demonstram várias distinções de carcinomas papilíferos convencionais, incluindo menor frequência de rearranjos *RET/PTC*, frequência menor e diferente espectro de mutações *BRAF* e frequência significativamente maior de mutações *RAS*. Quando considerados em conjunto com maior propensão para angioinvasão e menor incidência de metástases linfáticas, torna-se evidente que pelo menos um subconjunto da variante folicular encapsulada exibe características biológicas que são mais semelhantes aos carcinomas foliculares minimamente invasivos (ver adiante) do que ao carcinoma papilífero convencional.

A **variante de células-altas** apresenta células altas e colunares com citoplasma intensamente eosinófilo revestindo as estruturas papilares. Esses tumores tendem a ocorrer em indivíduos mais velhos e apresentam maiores incidência de invasão vascular, extensão extratireoidiana e metástases cervicais e a distância do que os carcinomas tireoidianos papilíferos convencionais. Os carcinomas papilíferos variantes de células-altas abrigam mutações em *BRAF* na maioria (55% a 100%) dos casos e, frequentemente, também têm translocação de *RET/PTC*. A ocorrência dessas duas aberrações em conjunto pode, sinergicamente, aumentar a sinalização MAPK, contribuindo para o comportamento agressivo dessa variante.

Uma **variante esclerosante difusa** incomum de carcinoma papilífero ocorre em indivíduos mais jovens, incluindo crianças. O tumor apresenta um padrão de crescimento papilífero entremeado com áreas sólidas que contêm ninhos de metaplasia escamosa. Como o nome sugere, há fibrose extensiva e difusa por toda a glândula tireoide, frequentemente associada a um infiltrado linfocitário proeminente, simulando a tireoidite de Hashimoto. As metástases dos linfonodos estão presentes em praticamente todos os casos. O carcinoma da variante esclerosante difusa não apresenta mutações em *BRAF*, mas translocações em *RET/PTC* são encontradas em aproximadamente metade dos casos.

Finalmente, os **microcarcinomas papilíferos** são definidos diferentemente dos carcinomas papilares convencionais, apresentando menos de 1 cm em tamanho. Em geral, essas lesões são notadas como um achado incidental em pacientes submetidos a cirurgias e podem ser precursoras de carcinomas papilíferos típicos.

Curso Clínico

A maioria dos carcinomas papilares convencionais se apresenta como nódulos tireoidianos assintomáticos, mas a

primeira manifestação pode ser uma massa em um linfonodo cervical. É interessante notar que a presença de metástases em linfonodos cervicais isoladas não parece ter influência significativa no prognóstico, que, em geral, é bom. A maioria dos carcinomas são nódulos únicos que se movem livremente com a glândula tireoide durante a deglutição e não se distinguem, ao exame, dos nódulos benignos. Rouquidão, disfagia, tosse e dispneia sugerem doença avançada. Em uma minoria de pacientes, as metástases hematogênicas estão presentes no momento do diagnóstico, mais comumente no pulmão.

Uma variedade de testes diagnósticos tem sido empregada para ajudar a separar os nódulos tireoidianos benignos dos malignos, incluindo mapeamento de radionuclídeo e aspiração com agulha fina. Os carcinomas papilíferos são massas *frias* na cintilografia. A melhora na análise citológica tem feito da citologia por aspiração com agulha fina um teste confiável para se estabelecer a distinção entre os nódulos benignos e malignos. As características nucleares são, com frequência, satisfatoriamente demonstráveis nas amostras da aspiração.

Os cânceres tireoidianos papilíferos têm excelente prognóstico, com uma taxa de sobrevivência de dez anos em mais de 95% dos casos. Entre 5% e 20% dos pacientes têm recorrências locais ou regionais, e 10% a 15% apresentam metástases distantes. O prognóstico de alguém com câncer tireoidiano papilífero depende de diversos fatores, incluindo idade (em geral, o prognóstico é menos favorável entre pacientes com mais de 40 anos), presença de extensão extratireoidiana e de metástases a distância (estágio).

Carcinoma Folicular

Carcinomas foliculares são responsáveis por 5% a 15% dos cânceres primários da tireoide, porém são mais freqüentes em áreas com deficiência de iodo na dieta, onde constituem de 25% a 40% dos casos de câncer de tireoide. São mais comuns em mulheres (3:1) e se apresentam mais frequentes em idades mais avançadas do que os carcinomas papilíferos, com pico de incidência entre os 40 e os 60 anos.

Morfologia

Os carcinomas foliculares são nódulos únicos que podem ser bem circunscritos ou amplamente invasivos (Fig. 24-20*A*). Às vezes, é extremamente difícil distinguir as lesões bem circunscritas dos adenomas foliculares por exame macroscópico. As lesões maiores podem penetrar a cápsula e se infiltrar muito além da cápsula tireoidiana até o tecido cervical adjacente. Essas lesões se apresentam, aos cortes, nos tons de cinza, pardo ou rosado, podendo ser um pouco translúcidas devido à presença de grandes folículos repletos de coloides. Mudanças degenerativas, como fibrose central e focos de calcificação, algumas vezes estão presentes.

FIGURA 24-20 Carcinoma folicular. **A**, Superfície de corte de um carcinoma folicular com substituição substancial do lobo da tireoide. O tumor tem coloração castanho-clara e contém pequenos focos de hemorragia. **B**, Algumas luzes glandulares reconhecíveis contêm coloide.

Microscopicamente, a maioria dos carcinomas foliculares é composta de células regularmente uniformes que formam pequenos folículos contendo coloide, que se assemelham muito à tireoide normal (Fig. 24-20*B*). Em outros casos, a diferenciação folicular pode estar menos aparente, com a presença eventual de ninhos ou lençóis de células sem coloide. Ocasionalmente, alguns tumores são compostos por células com citoplasma granular e eosinófilo abundante **(célula de Hürthle ou variante oncocítica do carcinoma folicular)**. Qualquer que seja o padrão, os núcleos não apresentam as características típicas de carcinoma papilífero, e os corpos de psamomas não estão presentes. Embora as características nucleares (núcleos opticamente claros, ranhuras nucleares) sejam úteis na distinção das neoplasias papilíferas das foliculares, **não há nenhuma diferença citológica confiável entre os adenomas foliculares e os carcinomas foliculares minimamente invasivos**. Para estabelecer essa distinção, é necessário haver amostragem histológica extensa da interface tumor-cápsula-tireoide para excluir invasão capsular e/ou vascular (Fig. 24-21). O critério para invasão vascular é aplicável somente a vasos capsulares e espaços vasculares além da cápsula; a presença de êmbolos tumorais nos vasos sanguíneos intratumorais tem pouca significância prognóstica. Diferentemente do que ocorre nos cânceres papilíferos, a disseminação linfática é incomum nos cânceres foliculares.

FIGURA 24-21 Integridade capsular em neoplasias foliculares. Em adenomas **(A)**, uma cápsula fibrosa, geralmente fina mas ocasionalmente mais proeminente, envolve os folículos neoplásicos por completo, e nenhuma invasão capsular é vista *(setas)*; o parênquima normal comprimido da tireoide está geralmente presente na parte externa à cápsula (*parte superior do painel*). Em contraste, os carcinomas foliculares demonstram uma invasão capsular (**B**, *setas*) que pode ser mínima, como nesse caso, ou generalizada. A presença de invasão vascular é outra característica de carcinomas foliculares.

Contrariamente ao que se vê nos cânceres foliculares minimamente invasivos, o diagnóstico do carcinoma é óbvio em **carcinomas foliculares amplamente invasivos**, os quais infiltram o parênquima da tireoide e os tecidos moles extratireoidianos. Histologicamente, esses cânceres tendem a apresentar uma proporção maior de padrões de crescimento trabecular ou sólido, menos evidência de diferenciação folicular e atividade mitótica aumentada.

Curso Clínico

Os carcinomas foliculares se apresentam como nódulos indolores que aumentam lentamente. Com mais frequência, são *nódulos frios* nas cintilografias, embora raras lesões mais bem diferenciadas possam ser hiperfuncionantes, captar iodo radioativo e parecer *quentes* nas cintilografias. Os carcinomas foliculares têm uma pequena propensão para invadir os linfáticos; os linfonodos regionais estão raramente envolvidos, mas a disseminação vascular (hematogênica) é comum, com metástases para ossos, pulmões, fígado e outros locais.

O prognóstico depende amplamente da extensão da invasão e do estágio de apresentação. Com frequência, carcinomas foliculares amplamente invasivos se apresentam com metástases sistêmicas, e até metade dos pacientes afetados sucumbe à doença em dez anos. Esse é um contraste perfeito com os carcinomas foliculares minimamente invasivos, nos quais a taxa de sobrevivência de dez anos é superior a 90%. A maioria dos carcinomas foliculares é tratada com tireoidectomia total seguida pela administração de iodo radioativo, que pode

ser usado para identificar metástases e remover as lesões. Além disso, como qualquer carcinoma residual pode responder ao estímulo do TSH, em geral os pacientes são tratados com hormônio tireoidiano após a cirurgia, a fim de suprimir o nível de TSH endógeno. Os níveis de tireoglobulina sérica são usados para monitorar a recorrência do tumor, tendo em vista que esse produto é quase indetectável em um paciente que esteja livre da doença.

Carcinoma Anaplásico (Indiferenciado)

Os carcinomas anaplásicos consistem em tumores indiferenciados do epitélio folicular tireoidiano, sendo responsáveis por menos de 5% dos tumores tireoidianos. São agressivos, com taxa de mortalidade próxima de 100%. Pacientes com carcinoma anaplásico são mais velhos do que os portadores de outros tipos de cânceres tireoidianos, com idade média de 65 anos. Aproximadamente um quarto dos pacientes com carcinomas tireoidianos anaplásicos apresenta um histórico de carcinoma tireoidiano bem diferenciado, e outro quarto abriga tumor bem diferenciado concomitante na amostra ressecada.

Morfologia

Sob o aspecto microscópico, essas neoplasias são compostas de células altamente anaplásicas, com morfologia variável, incluindo: (1) células **gigantes** pleomórficas, inclusive células gigantes ocasionais, semelhantes a osteoclastos; (2) células **fusiformes** com aparência sarcomatosa; e (3) células gigantes e fusiformes **misturadas**. Focos de diferenciação papilífera ou folicular podem estar presentes em alguns tumores, sugerindo origem em carcinoma bem diferenciado. As células neoplásicas expressam marcadores epiteliais como a citoqueratina, mas, em geral, são negativas para marcadores de diferenciação tireoidiana, como a tireoglobulina.

Curso Clínico

Os carcinomas anaplásicos costumam apresentar-se como massas volumosas no pescoço que aumentam rapidamente. Na maioria dos casos, a doença já se espalhou além da cápsula tireoidiana para as estruturas do pescoço ou passou por metástase para os pulmões no momento da apresentação. Sintomas relacionados com compressão e invasão, como dispneia, disfagia, rouquidão e tosse, são comuns. Não há terapias efetivas, e a doença é quase uniformemente fatal. Embora as metástases para locais distantes sejam comuns, na maioria dos casos a morte ocorre em menos de 1 ano, como resultado do crescimento agressivo e do comprometimento das estruturas vitais no pescoço.

Carcinoma Medular

Os carcinomas medulares da tireoide consistem em neoplasias neuroendócrinas derivadas de células parafoliculares, ou células C, da tireoide, e são responsáveis por aproximadamente 5% das neoplasias tireoidianas. Os carcinomas medulares, similares às células C normais, secretam *calcitonina*, cuja medição desempenha importante papel no diagnóstico e no acompanhamento pós-operatório dos pacientes. Em alguns casos, as células tumorais produzem outros hormônios polipeptídicos, como serotonina, ACTH e peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Cerca de 70% dos tumores surgem esporadicamente. Os demais ocorrem na condição da síndrome de MEN 2A e 2B ou como tumores familiares sem uma síndrome de MEN associada (carcinoma tireoidiano medular familiar, ou CTMF; ver "Síndromes Neoplásicas Endócrinas Múltiplas"). Lembre-se de que as *mutações pontuais ativadoras no proto-oncogene RET* desempenham importante papel no desenvolvimento tanto dos carcinomas medulares esporádicos quanto dos familiares. Casos associados aos tipos de MEN 2A e 2B ocorrem em pacientes mais jovens, podendo surgir na primeira década de vida. Em contraste, os carcinomas medulares esporádicos, assim como os familiares, são lesões da fase adulta, com pico de incidência aos 40 ou 50 anos.

Morfologia

Os carcinomas tireoidianos medulares esporádicos se apresentam como nódulos solitários (Fig. 24-22*A*). Em

contraste, a **bilateralidade e a multicentricidade são comuns em casos familiares**. Lesões maiores frequentemente contêm áreas de necrose e hemorragia, e podem estender-se através da cápsula da tireoide. O tecido tumoral é firme, pálido, de acinzentado a pardo e infiltrativo. Pode haver focos de hemorragia e necrose nas lesões maiores.

FIGURA 24-22 Carcinoma medular da tireoide. **A**, Esses tumores mostram tipicamente um padrão de crescimento sólido e não têm cápsulas de tecido conjuntivo. **B**, A histologia demonstra abundante deposição de amiloide, visível aqui como material extracelular homogêneo, derivado de moléculas de calcitonina secretadas pelas células neoplásicas. (A, Cortesia do Dr. Joseph Corson, Hospital Brigham and Women, Boston, Massachusetts.)

Microscopicamente, os carcinomas medulares são compostos de células poligonais fusiformes, as quais podem formar ninhos, trabéculas e mesmo folículos. Células pequenas mas anaplásicas estão presentes em alguns tumores e podem ser o tipo celular predominante. Os **depósitos amiloides** acelulares, derivados dos polipeptídeos calcitonina alterados, estão presentes no estroma adjacente em muitos casos (Fig. 24-22*B*). A calcitonina é facilmente demonstrável no citoplasma das células tumorais, assim como no estroma amiloide, por métodos imunoistoquímicos. Como ocorre em todos os tumores neuroendócrinos, a microscopia eletrônica revela um número variável de grânulos elétron densos, envoltos por membrana no citoplasma das células neoplásicas (Fig. 24-23). Uma das características dos cânceres medulares familiares é a presença de **hiperplasia multicêntrica de célula C** no parênquima tireoidiano circundante, uma característica geralmente ausente nas lesões esporádicas e que se acredita ser uma lesão precursora em casos familiares. Assim, a presença de múltiplos grupos proeminentes de células C espalhadas através do parênquima deve aumentar a suspeição de predisposição hereditária, mesmo que a história familiar não esteja presente.

FIGURA 24-23 Micrografia eletrônica de carcinoma medular da tireoide. Essas células contêm grânulos secretores ligados à membrana, que são os locais de armazenamento de calcitonina e outros peptídeos.

Curso Clínico

Os casos *esporádicos* de carcinoma medular chamam a atenção médica mais frequentemente como uma massa no pescoço, algumas vezes associada a disfagia ou rouquidão. Em alguns casos, as manifestações iniciais são aquelas da síndrome paraneoplásica, causada pela secreção de um hormônio peptídico (p. ex., diarreia decorrente

da secreção de VIP ou síndrome de Cushing decorrente do ACTH). De forma notável, a hipocalcemia não é uma característica proeminente, a despeito da presença de níveis elevados de calcitonina. Além da calcitonina circulante, a secreção do antígeno carcinoembrionário pelas células neoplásicas é um biomarcador, especialmente para avaliação pré-cirúrgica da carga tumoral e em tumores negativos para a calcitonina.

Os pacientes com *síndromes familiares* podem chamar a atenção por causa dos sintomas localizados na tireoide ou como resultado de neoplasias endócrinas em outros órgãos (p. ex., glândulas adrenais ou paratireoides). Em geral, os carcinomas medulares que surgem no contexto de MEN2B são mais agressivos e metastatizam com mais frequência do que aqueles que ocorrem em pacientes com tumores esporádicos, MEN-2A ou CTMF. Como será discutido adiante, todos os pacientes assintomáticos com MEN-2 que carregarem mutações em *RET* são candidatos à tireoidectomia profilática o mais cedo possível, a fim de se proteger contra o inevitável desenvolvimento dos carcinomas medulares, o maior fator de risco para um resultado negativo nessas famílias. Algumas vezes, o único achado histológico na tireoide ressecada de carreadores assintomáticos é a presença de hiperplasia das células C ou pequenos (<1 cm) carcinomas "micromedulares". Recentemente, diversos inibidores de pequenas moléculas da tirosino-cinase RET foram desenvolvidos e estão sendo testados em indivíduos com carcinoma medular.

Conceitos-chave

Neoplasias da Glândula Tireoide

- A maioria das neoplasias da tireoide se manifesta como *nódulos tireoidianos solitários*; apenas 1% de todos os nódulos da tireoide são neoplásicos.
- *Adenomas foliculares* são os tumores benignos mais comuns, enquanto o carcinoma papilífero é o tumor maligno mais frequente.
- Múltiplas vias genéticas estão envolvidas na *carcinogênese da tireoide*. Algumas das anomalias genéticas que são bastante únicas nos cânceres de tireoide incluem mutações ou fusões de genes *PAX8/PPARG* que ativam RAS ou PI-3K (em carcinomas foliculares), rearranjos cromossômicos envolvendo o oncogene *RET* ou mutações em *BRAF* (em carcinomas papilíferos), além de mutações de *RET* (em carcinomas medulares).
- *Adenomas foliculares e carcinomas* são compostos de células epiteliais foliculares bem diferenciadas; estas últimas são distinguidas por evidências de invasão capsular e/ou vascular.
- *Carcinomas papilíferos* são reconhecidos com base em características nucleares (núcleos similares a vidro fosco, pseudoinclusões), mesmo na ausência de papilas. Corpos psamomatosos são uma característica dos cânceres papilíferos; essas neoplasias frequentemente geram metástase por meio de vasos linfáticos, mas o prognóstico é excelente.
- Cogita-se que os *carcinomas anaplásicos* surgem por desdiferenciação das neoplasias mais diferenciadas. Trata-se de cânceres altamente agressivos e uniformemente letais.
- Os *cânceres medulares* são neoplasias que surgem a partir de células C parafoliculares e podem ocorrer tanto em configurações esporádicas (70%) quanto nas familiares (30%). A multicentricidade e a hiperplasia de células C são as características de casos familiares. Os depósitos amiloides são um achado histológico característico.

Malformações Congênitas

O *ducto ou cisto tireoglosso* é a anomalia congênita clinicamente significativa mais comum da tireoide. Uma fístula pode persistir como um vestígio do desenvolvimento tubular da glândula tireoide. Partes desse tubo podem ser obliteradas, deixando pequenos segmentos para formar cistos. Esses cistos ocorrem em qualquer idade e podem tornar-se evidentes na vida adulta. Secreções mucinosas e claras podem acumular-se no interior desses cistos para formar tanto massas esféricas quanto protuberâncias fusiformes, raramente acima de 2 a 3 cm de diâmetro, que estão presentes na linha média do pescoço anterior à traqueia. Segmentos do ducto e dos cistos que ocorrem na parte superior do pescoço são revestidos por um epitélio pavimentoso estratificado, que se assemelha à cobertura da porção posterior da língua na região do forame cego. As lesões que ocorrem na parte inferior do pescoço, mais proximais à glândula tireoide, são revestidas por epitélio semelhante ao epitélio acinar tireoidiano.

De forma característica, em posição subjacente ao epitélio de revestimento, há um intenso infiltrado linfocitário. Infecções sobrepostas podem converter essas lesões em cavidades de abscessos e, raramente, são origem de neoplasias malignas.

Glândulas paratireoides

As quatro glândulas paratireoides são compostas por dois tipos de célula: principais e oxifílicas. As células principais predominam – são poligonais, com 12 a 20 μm de diâmetro, e têm núcleo central redondo e uniforme, e citoplasma rosado, claro a escuro. Algumas vezes, essas células apresentam aparência *translúcida* devido à presença de grande quantidade de glicogênio citoplasmático. Além disso, têm grânulos secretórios contendo *hormônio paratireoidiano (PTH)*. As *células oxifílicas* e *oxifílicas* transicionais são encontradas por toda a paratireoide normal, tanto solitariamente quanto em pequenos grupos. Essas células são levemente maiores do que as células principais, têm citoplasma acidofílico e estão substancialmente cheias de mitocôndrias. Os grânulos de glicogênio também estão presentes nessas células, mas os grânulos secretórios são esparsos ou ausentes. No início da infância, as glândulas paratireoides são compostas quase inteiramente de lâminas sólidas de células principais. A quantidade de gordura estromal aumenta acima dos 25 anos de idade, alcançando o máximo de aproximadamente 30% da glândula, quando, então, estabiliza.

A função das glândulas paratireoides é regular a homeostase do cálcio. A atividade das glândulas paratireoides é controlada pelo nível de cálcio livre (ionizado) na corrente sanguínea. Normalmente, os níveis diminuídos do cálcio livre estimulam a síntese e a secreção de PTH. São várias as funções metabólicas de PTH que regulam os níveis séricos de cálcio. Especificamente, o PTH:

- Aumenta a reabsorção tubular renal de cálcio, conservando, assim, o cálcio livre.
- Aumenta a conversão da vitamina D em sua forma dihidroxi ativa nos rins.
- Aumenta a excreção urinária de fosfato, diminuindo, assim, os níveis séricos de fosfato.
- Aumenta a absorção gastrointestinal de cálcio.

O resultado final dessas atividades é elevar o nível do cálcio livre, o que, por sua vez, inibe a secreção adicional de PTH em um circuito de retroalimentação clássico. De modo similar ao que ocorre com outros órgãos endócrinos, as anormalidades das glândulas paratireoides incluem tanto hiper quanto hipofuncionamento. Os tumores das glândulas paratireoides, em contraste com os tumores tireoidianos, geralmente chamam mais a atenção clínica por causa da secreção excessiva de PTH do que dos efeitos de massa.

Hiperparatireoidismo

O hiperparatiroidismo é causado pelo hormônio da paratireoide elevado, sendo classificado como primário, secundário e, menos frequentemente, terciário.

- *Hiperparatireoidismo primário*: uma superprodução autônoma de hormônio da paratireoide (PTH), geralmente resultante de um adenoma ou hiperplasia do tecido da paratireoide.
- *Hiperparatireoidismo secundário*: hipersecreção compensatória de PTH em resposta a uma hipocalcemia prolongada, mais comumente a uma insuficiência renal crônica.
- *Hiperparatireoidismo terciário*: hipersecreção persistente do PTH, mesmo depois de a causa da hipocalcemia prolongada ser corrigida, como, por exemplo, após transplante renal.

Hiperparatireoidismo Primário

O hiperparatireoidismo primário é um dos distúrbios endócrinos mais comuns, representando uma causa importante de hipercalcemia. A frequência das várias lesões paratireoidianas subjacentes ao hiperfuncionamento é a seguinte:

- Adenoma: 85% a 95%.
- Hiperplasia primária (difusa ou nodular): 5% a 10%.
- Carcinoma paratireoidiano: ~ 1%.

Em geral, o hiperparatireoidismo primário é uma doença de adultos, mostrando-se mais frequente em mulheres do que em homens, em uma razão de aproximadamente 4:1. Atualmente, estima-se a incidência anual

em cerca de 25 casos por 100 mil nos Estados Unidos e na Europa; até 80% dos pacientes com essa condição são identificados em ambiente ambulatorial, quando a hipercalcemia é descoberta acidentalmente, em um painel de eletrólitos séricos. A maioria dos casos ocorre acima dos 50 anos.

A causa mais comum de hiperparatireoidismo primário é um adenoma paratireoidiano solitário que surge esporadicamente (Fig. 24-24). A maioria dos adenomas paratireoidianos esporádicos – se não todos – é monoclonal, em consonância com o fato de serem neoplasias. Tal como acontece com os nódulos na tireoide com bócio, a “hiperplasia” da paratireoide esporádica também é monoclonal em muitos casos, principalmente quando associada a um estímulo persistente para o crescimento da paratireoide (paratireoidismo refratário secundário ou terciário; ver a seguir), o que sugere que tais lesões encontram-se na zona cinzenta entre hiperplasia reativa e neoplasia. Existem dois defeitos moleculares que desempenham papel relevante no desenvolvimento dos adenomas esporádicos:

FIGURA 24-24 Imagem de adenoma da paratireoide. Cintilografia com tecnécio-99m-sestamibi demonstra uma área de maior captação correspondente à glândula paratireoide inferior esquerda (*seta*), que contém um adenoma de paratireoide. A cintilografia pré-operatória é útil para localizar e distinguir adenomas de hiperplasia da paratireoide, onde mais de uma glândula mostra maior captação.

- *Inversões do gene ciclina D1 levando a uma superexpressão de ciclina D1*, um importante regulador do ciclo celular. Uma inversão pericentromérica no cromossomo 11 resulta em realocação do gene da *ciclina D1* (normalmente no 11q), de modo que ocupe posição adjacente à região flanqueadora 5′ do gene do *PTH* (no 11p). Em consequência dessas alterações, um elemento regulatório da sequência flanqueadora 5′ do gene do *PTH* direciona a superexpressão da proteína *ciclina D1*, induzindo a proliferação das células. Cerca de 10% a 20% dos adenomas apresenta esse rearranjo clonal. Além disso, a ciclina D1 é superexpressa em aproximadamente 40% dos adenomas paratireoidianos, o que sugere que outros mecanismos além da inversão do gene da *ciclina D1* podem levar à sua superexpressão.
- *Mutações MEN1*: Cerca de 20% a 30% dos tumores da paratireoide esporádicos apresentam mutações em ambas as cópias do gene *MEN1*, um gene supressor de tumores no cromossomo 11q13. As mutações germinativas de *MEN1* também são encontradas em pacientes com tumores de paratireoide familiares (ver adiante). O espectro das mutações em *MEN1* nos tumores esporádicos é virtualmente idêntico ao dos adenomas paratireoidianos familiares.

As síndromes familiares apresentam um distante segundo lugar nos adenomas esporádicos como causas de hiperparatiroidismo primário. As síndromes genéticas associadas a *adenomas de paratireoide familiares* incluem Neoplasia Endócrina Múltipla, tipos 1 e 2, causados por mutações germinativas de *MEN1* e *RET*,

respectivamente (ambas serão discutidas em mais detalhes mais adiante), e hipercalcemia hipocalciúrica familiar, uma doença autossômica dominante rara causada por mutações de perda de função no gene do *receptor sensível a cálcio da paratireoide (CASR)*, o que resulta em diminuição da sensibilidade ao cálcio extracelular.

Morfologia

As alterações morfológicas vistas no hiperparatireoidismo primário incluem as observadas nas glândulas paratireoides, assim como em outros órgãos afetados pelos níveis elevados de PTH e cálcio. Os **adenomas** paratireoidianos são quase sempre solitários e, de forma similar às glândulas paratireoidianas normais, podem estar em íntima proximidade com a glândula tireoidiana ou em um local ectópico (p. ex., o mediastino). O adenoma paratireoidiano típico tem peso que varia entre 0,5 a 5,0 g e consiste em um nódulo bem circunscrito, macio, castanho a vermelho-acastanhado, sendo revestido por uma cápsula delicada. Em contraste com a hiperplasia primária, as glândulas fora do adenoma são geralmente normais em tamanho ou um tanto contraídas devido à inibição retroativa dos níveis elevados de cálcio sérico. Microscopicamente, os adenomas paratireoidianos são compostos, em sua maior parte, de células principais uniformes e poligonais, com um núcleo pequeno, localizado centralmente (Fig. 24-25). Pelo menos uns poucos ninhos de grandes células *oxifílicas* também estão presentes; de forma incomum, adenomas são compostos inteiramente por esse tipo celular (**adenomas *oxifílicos***). Estes podem assemelhar-se a tumores de células de Hürthle na tireoide. Um halo de tecido paratireoidiano não neoplásico comprimido, geralmente separado por uma cápsula fibrosa, é frequentemente visível na borda do adenoma. As figuras mitóticas são raras, mas não é incomum encontrar núcleos bizarros e pleomórficos (chamados de **atipia endócrina**); esse não é um critério para malignidade. Em contraste com o parênquima paratireoidiano normal, o tecido adiposo é indetectável.

FIGURA 24-25 Adenoma de paratireoide. **A**, Células principais do adenoma solitário de paratireoide (fotomicrografia de pequeno aumento), revelando clara delimitação da glândula residual abaixo. **B**, Detalhamento em grande aumento de um adenoma de células principais da paratireoide. Há uma ligeira variação no tamanho nuclear, mas sem nenhuma anaplasia, e uma ligeira tendência para a formação folicular.

A **hiperplasia primária** pode ocorrer esporadicamente ou como um componente da síndrome de MEN. Embora, classicamente, todas as quatro glândulas estejam envolvidas, é comum haver assimetria, poupando uma ou duas glândulas, o que torna difícil distinguir entre hiperplasia e adenoma. O peso combinado de todas

as glândulas raramente excede 1,0 g e, com frequência, é menor. Microscopicamente, o padrão mais comumente observado é aquele da hiperplasia das células principais, que pode envolver as glândulas em padrões difusos ou multinodulares. Raras vezes, as células constituintes contêm células claras abundantes ("hiperplasia de células claras"). Em muitos casos, existem ilhas de oxifílicas e fitas fibrosas delicadas, pouco desenvolvidas, podem envolver os nódulos. Como ocorre no caso dos adenomas, a gordura estromal é indistinta dentro das glândulas hiperplásicas.

Os **carcinomas paratireoidianos** podem ser lesões circunscritas de difícil distinção em relação aos adenomas, ou podem ser neoplasias claramente invasivas. Esses tumores aumentam uma glândula paratireoide e consistem em massas branco-acinzentadas, irregulares, que algumas vezes excedem 10 g em peso. Em geral, as células são uniformes e se assemelham a células paratireoides normais, dispostas em padrões nodulares ou trabeculares. A massa é normalmente encapsulada por uma cápsula densa e fibrosa. **O diagnóstico de carcinoma baseado em detalhes citológicos não é confiável, e a invasão dos tecidos circundantes e a metástase são os únicos critérios confiáveis**. A recorrência local ocorre em um terço dos casos, e a disseminação mais distante ocorre em outro terço.

As alterações morfológicas do hiperparatireoidismo no sistema esquelético (Cap. 26) e no trato urinário merecem menção especial. O hiperparatiroidismo primário sintomático não tratado se manifesta com três lesões esqueléticas inter-relacionadas: osteoporose, tumores marrons e osteíte fibrosa cística. A osteoporose resulta da diminuição da massa óssea, com envolvimento preferencial das falanges, vértebras e fêmur proximal. Por razões desconhecidas, a atividade aumentada dos osteoclastos no hiperparatireoidismo afeta o osso cortical (superfícies subperiosteal e endosteal) de maneira mais grave que o osso medular. No osso medular, os osteoclastos formam um túnel e dissecam ao longo do eixo longitudinal das trabéculas, criando a aparência de trilhos de trem e produzindo o que se denomina de osteíte dissecante (Fig. 24-26). Os espaços medulares ao redor das superfícies afetadas são substituídos por tecido fibrovascular. O achado radiográfico correlacionado é redução da densidade óssea ou osteoporose.

FIGURA 24-26 Hiperparatireoidismo com osteoclastos que infiltram o centro da trabécula (osteíte de dissecção). (Fotomicrografia reproduzida de Horvai A: Bone and Soft Tissue Pathology: A Volume in the High Yield Pathology Series, Elsevier, Filadélfia, 2012.)

A perda de osso predispõe a microfraturas e hemorragias secundárias que desencadeiam um influxo de macrófagos multinucleados e o crescimento de tecido fibroso reparador, criando uma massa de tecido reativo conhecida como **tumor marrom** (Fig. 26-16, Cap. 26). A cor marrom resulta da vascularização, da hemorragia e da deposição de hemossiderina; não é raro que as lesões sofram degeneração cística. A combinação de atividade aumentada dos osteoclastos, fibrose peritrabecular e tumores císticos marrons é o marco do hiperparatireoidismo grave, conhecido como **osteíte fibrosa cística generalizada (doença de von Recklinghausen do osso)**. Raramente encontra-se osteíte fibrosa cística, pois o hiperparatireoidismo costuma ser diagnosticado em exames de sangue de rotina e tratado em seu estágio inicial assintomático (ver adiante).

A hipercalcemia induzida por PTH favorece a formação de **pedras no trato urinário** (nefrolitíase), assim como calcificação do interstício e dos túbulos renais (nefrocalcitose). A calcificação metastática secundária à hipercalcemia também pode ser vista em outros locais, incluindo estômago, pulmões, miocárdio e vasos sanguíneos.

Curso Clínico

O hiperparatireoidismo primário pode ser (1) assintomático e identificado em um perfil químico do sangue de rotina, ou (2) associado às manifestações clínicas clássicas do hiperparatireoidismo primário.

Hiperparatireoidismo Assintomático

Como os níveis séricos de cálcio são rotineiramente avaliados, a maioria dos pacientes com hiperparatiroidismo primário é descoberta incidentalmente, com base na hipercalcemia clinicamente silenciosa. Na verdade, o hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de *hipercalcemia assintomática*. Por isso, muitas das manifestações clínicas, particularmente aquelas relacionadas às doenças ósseas e renais, são vistas na prática

clínica com pouca frequência. Entre as várias outras causas comuns de hipercalcemia (Tabela 24-5), a *malignidade* se sobressai como a causa mais frequente de hipercalcemia *sintomática* em adultos e deve ser excluída por investigação clínica e laboratorial apropriada. Como discutido no Capítulo 7, a hipercalcemia pode ocorrer tanto em tumores sólidos, como, por exemplo, os cânceres de pulmão, de mama, de cabeça e pescoço, de rim, quanto nas malignidades hematológicas, especialmente o mieloma múltiplo. O mecanismo mais comum (em cerca de 80% dos casos) através do qual os tumores osteolíticos induzem hipercalcemia é por secreção de peptídeo similar ao PTH (PTHrP), cujas funções são semelhantes ao PTH na indução de reabsorção óssea osteoclástica e hipercalcemia; os demais 20% induzem hipercalcemia através de metástases para o osso e a subsequente reabsorção do osso induzida pelas citocinas. Em indivíduos com hiperparatireoidismo primário, os níveis séricos de PTH estão inapropriadamente elevados para o nível de cálcio sérico, enquanto os níveis de PTH são baixos ou indetectáveis na hipercalcemia causada por doenças não paratireoidianas (Tabela 24-5). Radioimunoensaios específicos para PTH e PTHrP estão disponíveis e podem ser úteis na distinção entre hiperparatiroidismo primário e hipercalcemia associada à malignidade. Outras alterações laboratoriais relacionadas ao excesso de PTH incluem hipofosfatemia e excreção urinária aumentada tanto de cálcio quanto de fosfato. Doença renal secundária pode levar à retenção de fosfato com normalização dos níveis de fosfatos séricos.

Tabela 24-5

Causas de Hipercalcemia

Aumentadas [PTH]	Diminuídas [PTH]
Hiperparatireoidismo	Hipercalcemia ou malignidade*
Primário (adenoma > hiperplasia)*	Toxicidade da vitamina D
Secundário†	Imobilização
Terciária†	Diuréticos tiazídicos
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Doença granulomatosa (sarcoidose)

[PTH], Concentração de hormônio da paratireoide

*O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia no geral. Malignidade é a causa mais comum de hipercalcemia sintomática. O hiperparatiroidismo primário e a malignidade são responsáveis por praticamente 90% dos casos de hipercalcemia.

†O hiperparatireoidismo secundário e terciário são mais comumente associados à insuficiência renal progressiva.

Hiperparatireoidismo Primário Sintomático

Os sinais e sintomas do hiperparatireoidismo refletem os efeitos combinados da secreção aumentada de PTH e da hipercalcemia. O hiperparatireoidismo primário está associado a "dores ósseas, pedras renais, borborigmo abdominal e queixas psíquicas". A miríade de sintomas inclui:

- *Doença óssea* e dor óssea secundária a fraturas dos ossos enfraquecidos por osteoporose ou osteíte fibrosa cística.
- *Nefrolitíase* (pedras renais) em 20% dos pacientes, com dor concomitante e uropatia obstrutiva. Insuficiência renal crônica e alterações na função renal levam à poliúria e à polidipsia secundária.
- Distúrbios gastrointestinais, incluindo constipação, náusea, úlceras pépticas, pancreatite e cálculos biliares.
- Alterações no sistema nervoso central, incluindo depressão, letargia e convulsões eventuais.
- Anormalidades neuromusculares, inclusive fraqueza e fadiga.
- Manifestações cardíacas, incluindo calcificações da válvula aórtica ou mitral (ou ambas).

As alterações mais diretamente relacionadas ao hiperparatireoidismo são nefrolitíase e doença óssea, enquanto aquelas atribuíveis à hipercalcemia incluem fadiga, fraqueza e constipação.

Hiperparatireoidismo Secundário

O hiperparatireoidismo secundário é causado por qualquer condição que dê origem à hipocalcemia crônica, a qual, por sua vez, leva à superatividade compensatória das glândulas paratireoidianas. A falência renal é, de longe, a causa mais comum de hiperparatireoidismo secundário, embora diversas outras doenças, incluindo ingestão alimentar inadequada de cálcio, esteatorreia e deficiência de vitamina D, possam causar esse distúrbio. Os mecanismos por meio dos quais a falência renal crônica induz o hiperparatireoidismo

secundário são complexos e não completamente entendidos. A insuficiência renal crônica está associada à excreção diminuída de fosfato, que, por sua vez, resulta em hiperfosfatemia. Os níveis elevados de fosfato deprimem diretamente os níveis de cálcio e, portanto, estimulam a atividade da glândula paratireoide. Além disso, a perda de função renal reduz a disponibilidade da α- 1-hidroxilase necessária para a síntese da forma ativa da vitamina D, que, por sua vez, reduz a absorção intestinal de cálcio (Cap. 9). Como a vitamina D apresenta efeito supressivo no crescimento paratireoidiano e na secreção de PTH, sua deficiência relativa contribui para o hiperparatireoidismo na falência renal.

Morfologia

As **glândulas paratireoides no hiperparatireoidismo secundário são hiperplásicas**. Tal como ocorre no hiperparatireoidismo primário, o grau de aumento glandular não é necessariamente simétrico. Microscopicamente, as glândulas hiperplásicas contêm um número aumentado de células principais ou células com citoplasma claro e mais abundante (chamadas de células claras) em uma distribuição difusa e multinodular. As células adiposas estão diminuídas em número. As **calcificações metastáticas** podem ser vistas em muitos tecidos, incluindo pulmões, coração, estômago e vasos sanguíneos.

Curso Clínico

Os aspectos clínicos do hiperparatireoidismo secundário são geralmente dominadas pelos sintomas da falência renal crônica. Em geral, o hiperparatireoidismo secundário *em si* não é grave ou tão prolongado quanto o hiperparatireoidismo primário e, portanto, as alterações esqueléticas (referidas como *osteodistrofia renal*) tendem a ser mais leves. O controle do hiperparatireoidismo permite que as alterações ósseas regridam de forma significativa ou desapareçam por completo. A calcificação vascular associada ao hiperparatireoidismo secundário pode, ocasionalmente, resultar em danos isquêmicos significativos na pele e em outros órgãos, um processo algumas vezes denominado de *calcifilaxia*. Pacientes com hiperparatireoidismo secundário frequentemente respondem à suplementação alimentar de vitamina D, assim com os ligantes de fosfato, que fazem decrescer a hipofosfatemia predominante.

Em uma minoria de pacientes, a atividade paratireoidiana pode tornar-se autônoma e excessiva, com hipercalcemia resultante, um processo que, algumas vezes, é chamado de *hiperparatireoidismo terciário*. A paratireoidectomia pode ser necessária para controlar o hiperparatireoidismo em tais pacientes.

Conceitos-chave

Hiperparatireoidismo

- O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia assintomática.
- Na maioria dos casos, o hiperparatiroidismo primário é causado por um adenoma esporádico da paratireoide e, menos frequentemente, por hiperplasia da paratireoide.
- Adenomas de paratireoide são solitários, enquanto a hiperplasia normalmente é um processo multiglandular.
- As manifestações esqueléticas de hiperparatireoidismo incluem reabsorção óssea, *osteíte fibrosa cística* e *tumores marrons*. As alterações renais incluem nefrolitíase (pedras) e nefrocalcinose.
- As manifestações clínicas do hiperparatireoidismo podem ser resumidas como "dores ósseas, pedras renais, borborigmo abdominal e queixas psíquicas".
- Na maioria das vezes, o hiperparatireoidismo secundário é causado por insuficiência renal, que reduz os níveis séricos de cálcio, resultando em hiperplasia reativa das glândulas paratireoides.
- As doenças malignas são a causa mais importante da hipercalcemia sintomática, que resulta de metástases osteolíticas ou liberação de proteína relacionada a PTH de tumores não paratireoidianos.

Hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo é, de longe, bem mais comum que o hiperparatireoidismo. O hipoparatireoidismo adquirido é quase sempre uma consequência inadvertida da cirurgia; além disso, existem diversas causas genéticas de hipoparatireoidismo.

- O *hipoparatireoidismo cirurgicamente induzido* ocorre com a remoção inadvertida de todas as glândulas paratireoidianas durante a tireoidectomia, excisão das glândulas paratireoides na crença equivocada de que são linfonodos, durante a dissecção radical no pescoço para algumas formas de doença maligna, ou remoção de uma parte demasiadamente grande de tecido paratireoidiano no tratamento do hiperparatireoidismo primário.
- *Hipoparatireoidismo autoimune* está frequentemente associado à candidíase mucocutânea crônica e à insuficiência adrenal primária; essa síndrome é conhecida como uma síndrome poliendócrina autoimune do tipo 1 (APS1), causada por mutações no gene *regulador autoimune (AIRE)*. Tipicamente, a síndrome se apresenta na infância com o início da candidíase, seguida, diversos anos depois, pelo hipoparatireoidismo e, então, pela insuficiência adrenal durante a adolescência. Posteriormente, a Asp1 é discutida em "Glândulas Adrenais".
- *Hipoparatireoidismo autossômico dominante* é causado por mutações de ganho de função no gene do *receptor sensível a cálcio (CASR)*. A atividade de CASR inapropriada devido à sensibilidade aumentada ao cálcio suprime o PTH, resultando em *hipocalcemia* e *hipercalciúria*. Lembre-se de que as mutações de perda de função de CASR são uma causa rara de adenomas de paratireoide familiares.
- *Hipoparatireoidismo isolado familiar* (FIH) é uma condição rara, com padrões de herança tanto autossômica dominante quanto autossômica recessiva. A FIH autossômica dominante é causada pela mutação no gene que codifica o peptídeo precursor do PTH, o que prejudica seu processamento para hormônio maduro. A FIH autossômica recessiva é causada por mutações de perda de função do gene do fator de transcrição *células gliais ausentes-2 (GMC-2)*, o qual se revela essencial para o desenvolvimento da paratireoide.
- *Ausência congênita* de glândulas paratireoides pode ocorrer em conjunção com outras malformações, como, por exemplo, displasia tímica e defeitos cardiovasculares, ou como um componente da síndrome de deleção do 22q11. Como discutido no Capítulo 6, quando os defeitos tímicos estão presentes, a condição é chamada de *síndrome de DiGeorge*.

Aspectos Clínicos

As principais manifestações clínicas do hipoparatireoidismo estão relacionadas com a gravidade e a cronicidade da hipocalcemia.

- O marco da hipocalcemia é a *tetania*, caracterizada pela *irritabilidade neuromuscular*, resultado do decréscimo dos níveis da concentração sérica de cálcio. Os sintomas variam desde o entorpecimento perioral ou parestesia (formigamento) das extremidades distais e espasmo carpopédico até laringoespasmo com risco de vida e convulsões generalizadas. Esses achados clássicos no exame físico são o *sinal de Chvostek* e o *sinal de Trousseau*. O sinal de Chvostek é evocado na doença subclínica por percussão ao longo do trajeto do nervo facial, o que induz as contrações dos músculos do olho, da boca ou do nariz. O sinal de Trousseau se refere aos espasmos carpais produzidos pela oclusão da circulação sanguínea do antebraço e da mão com o esfignomanômetro por alguns minutos.
- As *alterações do estado mental* incluem instabilidade emocional, ansiedade e depressão, confusão mental, alucinações e psicose franca.
- *Manifestações intracranianas* incluem calcificações do gânglio basal, distúrbios de movimento semelhantes à doença de Parkinson e pressão intracraniana aumentada com papiledema resultante. A associação paradoxal da hipocalcemia com as calcificações pode ser decorrente de aumento nos níveis de fosfato, o que resulta em depósito nos tecidos do cálcio existente no meio extracelular local.
- *Doença ocular* assume a forma de calcificação dos cristalinos e catarata.
- *Manifestações cardiovasculares* incluem um defeito de condução que produz um prolongamento característico do intervalo QT no eletrocardiograma.
- *Anormalidades dentárias* ocorrem quando a hipocalcemia está presente previamente, durante o desenvolvimento. Esses achados são altamente característicos do hipoparatireoidismo e incluem hipoplasia dentária, falha na erupção, formação de esmalte e raiz defeituosos e dentes cariados e desgastados.

Pseudo-hipoparatireoidismo

Nessa condição, o hipoparatireoidismo ocorre por causa da resistência do órgão final às ações do PTH. Na realidade, os níveis séricos de PTH estão normais ou elevados. Em uma forma de pseudo-hipoparatireoidismo, há resistência do órgão-alvo ao TSH e ao FSH/LH, assim como PTH. Todos esses hormônios sinalizam através dos receptores acoplados à proteína G, e o distúrbio resulta de defeitos genéticos em componentes nessa via que são compartilhados pelos tecidos endócrinos. A resistência ao PTH é a manifestação clínica mais óbvia, apresentando-se como hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH circulante elevado. Em geral, a resistência ao TSH é branda, enquanto a resistência ao FSH/LH se manifesta como hipogonadismo hipergonadotrófico em mulheres.

Pâncreas endócrino

O pâncreas endócrino consiste em cerca de 1 milhão de grupos de células, as *ilhotas de Langerhans*, as quais contêm quatro tipos principais de célula e dois tipos menores. Os quatro tipos principais são as células β, α, δ e PP (polipeptídeo pancreático), que podem ser diferenciados por características ultraestruturais de seus grânulos e por seu conteúdo hormonal (Fig. 24-27). *As células β produzem insulina*, que regula a utilização da glicose em tecidos e reduz os níveis de glicose no sangue, como será detalhado na discussão sobre diabetes. As células *α secretam glucagon*, que estimula a glicogenólise no fígado e, portanto, aumenta o açúcar no sangue. As *células δ contêm somatostatina*, que suprime tanto a liberação de insulina quanto de glucagon. As *células PP secretam um polipeptídeo pancreático* que é responsável por diversos efeitos gastrointestinais, como, por exemplo, a estimulação da secreção de enzimas gástricas e intestinais e a inibição da mobilidade intestinal. Essas células não somente estão presentes nas ilhotas, como também estão espalhadas no pâncreas exócrino. Os dois tipos celulares raros são as *células D1* e as *células enterocromafins*. As células D1 produzem um polipeptídeo intestinal vasoativo (*VIP*), um hormônio que induz a glicogenólise e a hiperglicemia; esse hormônio também estimula a secreção de líquido gastrointestinal e causa diarreia secretória. As *células enterocromafinas sintetizam serotonina* e dão origem aos tumores pancreáticos, que causam a síndrome carcinoide (Cap. 19).

FIGURA 24-27 Produção hormonal nas células das ilhotas pancreáticas. Coloração com imunoperoxidase mostra um produto de reação acastanhada para insulina em células β **(A)**, glucagon em células α **(B)** e somatostatina em células δ **(C)**. **D**, Micrografia eletrônica de uma célula β mostra os grânulos característicos cercados por uma membrana contendo um núcleo denso, frequentemente retangular e com um halo claro distinto. **E**, Partes de uma célula α (*esquerda*) e uma célula δ (*direita*) também mostram grânulos, alocados bem mais próximos às membranas. O grânulo de células α apresenta um centro redondo e denso. (Micrografias eletrônicas, cortesia do Dr. Arthur Like, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts.)

A discussão seguinte está centrada nos dois principais distúrbios de células da ilhota: diabetes melito e tumores endócrinos pancreáticos.

Diabetes Melito

O diabetes melito é um grupo de distúrbios metabólicos que compartilham a característica subjacente comum da hiperglicemia. A hiperglicemia no diabetes resulta de um defeito na secreção de insulina, na ação da insulina ou, mais comumente, de ambas. A hiperglicemia crônica e a desrregulação metabólica concomitante podem estar associadas a danos secundários em múltiplos sistemas de órgãos, especialmente rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos. **Nos Estados Unidos, o diabetes é a principal causa de doença renal em estágio terminal, cegueira no início da vida adulta e amputações não traumáticas nas extremidades inferiores decorrentes de aterosclerose das artérias**.

O diabetes e as doenças relacionadas ao metabolismo da glicose são extremamente comuns. De acordo com a Associação Americana de Diabetes, essa doença afeta mais de 25 milhões de crianças e adultos, ou mais de 8% da população, nos Estados Unidos, sendo que aproximadamente um terço não está ciente de sofrer de hiperglicemia. Cerca de 1,9 milhão de novos casos de diabetes em adultos são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. Além disso, um impressionante número de 79 milhões de adultos nesse país apresenta tolerância diminuída à glicose ou "pré-diabetes", definido como nível elevado de açúcar no sangue que não alcança o critério aceito para um diagnóstico completo do diabetes (ver adiante); indivíduos com pré-diabetes têm risco elevado de desenvolver diabetes franco. Em comparação com os brancos não hispânicos, os americanos nativos, os afro-americanos e os hispânicos são de 1,5 a 2 vezes mais suscetíveis de desenvolver diabetes ao longo de toda a vida. A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 346 milhões de pessoas sofrem de diabetes no mundo, com Índia e China sendo os maiores contribuintes. O crescente estilo de vida sedentário e os hábitos de alimentação pobres têm contribuído para a escalada simultânea do diabetes e da obesidade pelo mundo, o que alguns chamam de *diabesidade epidêmica*. Infelizmente, a obesidade e o diabetes têm atingido até crianças que consomem comida de baixo valor nutricional, a chamada "junk food"[2] e que não praticam exercícios adequados.

A taxa de mortalidade por diabetes varia entre os países, com as nações de média e baixa renda respondendo por quase 80% das mortes relacionadas a essa doença e praticamente o dobro das taxas de mortalidade observadas nas nações desenvolvidas. No entanto, o diabetes continua a ser um dos dez responsáveis que "mais matam" nos Estados Unidos. Nesse país, os custos totais do diabetes são estimados em estarrecedores US$ 174 bilhões, incluindo US$ 116 bilhões dos custos médicos diretos e US$ 58 bilhões adicionais de custos indiretos, como incapacidade, perda de atividade e mortalidade prematura.

Diagnóstico

Os valores da glicose sanguínea são normalmente mantidos em uma faixa muito estreita – de 70 a 120 mg/dL. De acordo com a ADA e a OMS, os **critérios de diagnóstico do diabetes incluem**:

1. Glicose no plasma em jejum ≥ 126 mg/dL.
2. Glicose no plasma aleatório ≥ 200 mg/dL (em um paciente com sinais hiperglicêmicos clássicos, como discutido mais adiante).
3. Glicose no plasma de 2 horas ≥ 200 mg/dL durante a realização de um teste oral de tolerância à glicose (OGTT) com uma dose de carga de 75 g.
4. Nível de hemoglobina glicosilada (Hb_{A1C}) ≥ 6,5% (hemoglobina glicosilada será discutida dentro de complicações crônicas do diabetes).

Todos os testes, exceto o teste aleatório de glicose no sangue realizado em um paciente com sinais clássicos de hiperglicemia, precisam ser repetidos e confirmados noutra ocasião. Se houver discordância entre os dois testes (p. ex., nível de glicemia em jejum e Hb_{A1C}), então o resultado com maior grau de anomalia é considerado para a avaliação. Deve-se prestar atenção também ao fato de que muitos estresses agudos, como infecções graves, queimaduras ou traumas, podem levar à hiperglicemia transitória, em virtude da secreção de hormônios como catecolaminas e cortisol, que se opõem à ação da insulina. O diagnóstico do diabetes requer persistência de hiperglicemia após a resolução da doença aguda.

A tolerância diminuída à glicose (pré-diabetes) é definida como:

1. Glicose no plasma em jejum entre 100 e 125 mg/dL ("glicemia de jejum alterada").

2. Glicose de 2 horas no plasma entre 140 e 199 mg/dL após uma glicose de 75 g TOTG e/ou;
3. Nível de hemoglobina glicosilada (Hb_{A1C}) entre 5,7% e 6,4%.

Aproximadamente um quarto dos indivíduos com tolerância limitada à glicose desenvolverá diabetes franco em cinco anos, com fatores adicionais como obesidade e história familiar compondo o risco. Além disso, os indivíduos com pré-diabetes também apresentam risco significativo para complicações cardiovasculares.

Classificação

Embora todas as formas de diabetes melito compartilhem a hiperglicemia como característica comum, as alterações subjacentes envolvidas no desenvolvimento da hiperglicemia variam amplamente. Os esquemas de classificação prévios do diabetes melito se baseavam na idade de início da doença ou no modo de terapia; em contraste, a classificação etiológica reflete nosso melhor entendimento da patogênese de cada variante (Tabela 24-6). A maioria dos casos de diabetes se encaixa em uma das duas grandes classes:

Tabela 24-6

Classificação do Diabetes Melito

Diabetes do Tipo 1 (Destruição das Células β, Geralmente Levando à Deficiência Absoluta de Insulina)
Imunomediada
Idiopática
Diabetes do Tipo 2 (Combinação de Resistência à Insulina e Disfunção das Células β)
Defeitos Genéticos na Função da Célula β
Diabetes de jovens no início da maturidade (MODY), causada por mutações em:
Fator nuclear de hepatócito 4α (*HNF4A*), MODY1
Glicoquinase (*GCK*), MODY2
Fator nuclear de hepatócito 1α (*HNF1A*), MODY3
Homeobox pancreático e duodenal 1 (*PDX1*), MODY4
Fator nuclear de hepatócito 1β (*HNF1B*), MODY5
Fator de diferenciação neurogênico 1 (*NEUROD1*), MODY6
Diabetes neonatal (mutações ativadoras em *KCNJ11* e *ABCC8*, codificando Kir6.2 e SUR1, respectivamente)
Diabetes herdado da mãe e surdez (MIDD) devido a mutações no DNA mitocondrial (m.3243A→G)
Defeitos na conversão pró-insulina
Mutações do gene da insulina
Defeitos Genéticos na Ação da Insulina
Resistência à insulina do tipo A
Diabetes lipoatrófica
Defeitos Pancreáticos Exócrinos
Pancreatite crônica
Pancreatectomia/trauma
Neoplasia
Fibrose cística
Hemocromatose
Pancreopatia fibrocalculosa
Endocrinopatias
Acromegalia
Síndrome de Cushing
Hipertireoidismo
Feocromocitoma
Glucagonoma
Infecções
Citomegalovírus
Vírus Coxsackie B
Rubéola congênita

Drogas
Glicocorticoides
Hormônio da tireoide
Interferon-α
Inibidores de protease
Agonistas β-adrenérgicos
Tiazidas
Ácido nicotínico
Fenitoína (Dilantin)
Vacor
Síndromes Genéticas Associadas ao Diabetes
Síndrome de Down
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
Síndrome de Prader-Willi
Diabetes melito gestacional
American Diabetes Association: Declaração de posição da Associação Americana de Diabetes sobre o diagnóstico e a classificação do diabetes melito. Diabetes Care 31 (Suppl. 1):S55-S60, 2008.

- **O *diabetes do tipo 1* é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células β e por deficiência absoluta de insulina.** É responsável por aproximadamente 5% a 10% de todos os casos e consiste no subtipo mais comum diagnosticado nos pacientes com menos de 20 anos.
- **O *diabetes do tipo 2* é causado pela combinação de resistência periférica à ação da insulina e resposta secretória inadequada das células β pancreáticas ("deficiência relativa de insulina").** Aproximadamente 90% a 95% dos pacientes diabéticos têm o diabetes do tipo 2, e a maioria deles é obesa. Embora classicamente considerada como "de início na vida adulta", a prevalência do tipo 2 do diabetes em crianças e adolescentes está se ampliando a passos alarmantes, devido ao aumento das taxas de obesidade nesses grupos etários. Uma notícia encorajadora é que a incidência de obesidade nos Estados Unidos, em crianças na faixa etária de 2-5 anos, caiu mais de 40% no período 2004-2012, uma queda que pode sinalizar a reversão de uma tendência preocupante.

As semelhanças e diferenças importantes entre os tipos 1 e 2 do diabetes estão resumidas na Tabela 24-7.

Tabela 24-7

Diabetes Melito Tipo 1 *versus* Tipo 2

Diabetes Melito Tipo 1	Diabetes Melito Tipo 2
Clínico	
Início: em geral, na infância e na adolescência	Início: em geral, no adulto; aumento da incidência na infância e na adolescência
Peso normal ou perda de peso anterior ao diagnóstico	A maioria é de obesos (80%)
Diminuição progressiva dos níveis de insulina	Aumento da insulina no sangue (precoce); diminuição normal ou moderada da insulina (tardio)
Autoanticorpos circulantes da ilhota (anti-insulina, anti-GAD, anti-ICA512)	Nenhum autoanticorpo das ilhotas
A cetoacidose diabética na ausência de terapia com insulina	Coma hiperosmolar não cetótico mais comum
Genética	
Maior ligação à classe de genes MHC II; também ligada aos polimorfismos em *CTLA4* e *PTPN22*, e ao gene da insulina VNTRs	Nenhuma ligação HLA; ligação com candidato diabetogênico e genes relacionados à obesidade (*TCF7L2*, *PPARG*, *FTO* etc.)
Patogenia	
Disfunção na seleção de células T e regulação que leva ao colapso da autotolerância aos autoantígenos da ilhota	Resistência à insulina nos tecidos periféricos, falha de compensação pelas células β
	Múltiplos fatores associados à obesidade (ácidos graxos circulantes não esterificados, mediadores inflamatórios, adipocitocinas) ligados à patogênese da resistência à insulina
Patologia	
Insulite (infiltrado inflamatório de células T e macrófagos)	Nenhuma insulite; deposição de amiloide nas ilhotas
Depleção de células β, atrofia das ilhotas	Depleção leve de células β

HLA, antígeno leucocitário humano; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; VNTRs, número variável de repetições em tandem.

Uma variedade de causas monogênicas e secundárias é responsável pelos demais casos (ver adiante). Devemos ressaltar que, embora os principais tipos de diabetes tenham mecanismos patogênicos diferentes, as complicações de longo prazo que afetam rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos são as mesmas, assim como o são as principais causas de morbidade e morte. A patogênese dos dois tipos principais é discutida separadamente. Revisaremos, de forma sucinta, a secreção normal de insulina e o respectivo mecanismo de sinalização, já que esses aspectos são críticos para o entendimento da patogênese do diabetes.

Homeostase da Glicose

A homeostase normal da glicose é fortemente regulada por três processos inter-relacionados: produção de glicose no fígado; captação de glicose e utilização pelos tecidos periféricos, principalmente músculos esqueléticos; e ações da insulina e de hormônios contrarregulatórios, incluindo glucagon, na captação de glicose e no metabolismo.

A insulina e o glucagon têm efeitos regulatórios opostos na homeostase da glicose. Durante o estado de jejum, os níveis baixos de insulina e altos de glucagon facilitam a gliconeogênese hepática e a glicogenólise (quebra de glicogênio) enquanto diminuem a síntese de glicogênio, evitando, assim, a hipoglicemia. Logo, os níveis plasmáticos de glicose no jejum são determinados primariamente pela produção de glicose hepática. Após uma refeição, os níveis de insulina aumentam e os níveis de glucagon caem em resposta à grande carga de glicose. A insulina promove a captação de glicose e sua utilização nos tecidos (ver adiante). O músculo esquelético é o principal local responsivo à insulina para a utilização de glicose pós-alimentação, revelando-se crítico para evitar hipoglicemia e manter a homeostase da glicose.

Regulação da Liberação de Insulina

A insulina é produzida nas células β das ilhotas pancreáticas (Fig. 24-27) como uma proteína precursora, sendo clivada proteoliticamente no complexo de Golgi para gerar o hormônio maduro e um subproduto peptídico, o *C-peptídeo*. Tanto a insulina quanto o C-peptídeo são, então, armazenados em grânulos secretórios e secretados em quantidades equimolares após o estímulo fisiológico; portanto, os níveis do C-peptídeo funcionam como um substituto para a função da célula β, diminuindo com a perda de massa da célula β no diabetes tipo 1, ou aumentando com a hiperinsulinemia associada à resistência.

O estímulo mais importante para a síntese e a liberação de insulina é a própria glicose

O aumento nos níveis de glicose sanguínea resulta em captação de glicose pelas células β pancreáticas, facilitada pelo transportador de glicose independente de insulina, o GLUT-2 (Fig. 24-28). As células β expressam um canal de K^+ sensível ao ATP na membrana, que apresenta duas subunidades: o canal de K^+ sensível ao ATP e o receptor de sulfonilureia, sendo este último o local de ligação dos agentes hipoglicemiantes orais (sulfonilureias), uma das várias classes de medicamentos usados no tratamento do diabetes (ver adiante). O metabolismo da glicose gera ATP, que inibe a atividade do canal de K^+ sensível ao ATP, levando à despolarização da membrana e ao influxo do Ca^{2+}. O aumento resultante no Ca^{2+} intracelular estimula a secreção de insulina, presumivelmente do hormônio armazenado dentro dos grânulos das células β. Essa é a fase de *liberação imediata de insulina*. Se o estímulo secretório persistir, segue uma resposta tardia e prolongada que envolve a *síntese ativa de insulina*.

FIGURA 24-28 Síntese e secreção de insulina. O influxo de glicose nas células β através dos receptores de GLUT-2 inicia uma cascata de eventos de sinalização que culmina com a liberação de insulina armazenada, induzida por Ca^{2+} (ver texto para mais detalhes).

A ingestão oral de alimentos leva à secreção de vários hormônios que desempenham papel relevante na homeostase da glicose e de saciedade. Observa-se que a classe mais importante de hormônios responsáveis pela promoção da secreção de insulina a partir de células pancreáticas β consecutivamente à alimentação são as incretinas. Duas incretinas foram identificadas: o *polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose* (GIP), secretado por "células K" enteroendócrinas no intestino delgado proximal, e o *peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1)*, secretado por "células L" no íleo distal e no cólon. A elevação nos níveis de GIP e GLP-1 após a ingestão de alimentos por via oral é conhecida como "efeito da incretina". Além do aumento da secreção de insulina a partir de células β, esses hormônios também reduzem a secreção de glucagon e retardam o esvaziamento gástrico, o que promove saciedade. Uma vez liberados, o GIP e GLP-1 circulantes são degradados na circulação por uma classe de enzimas conhecidas como dipeptidil-peptidase (DPPs), especialmente DPP-4. O "efeito da incretina" está significativamente atenuado em pacientes com diabetes tipo 2, e os esforços para restaurar a função da incretina podem levar a melhor controle glicêmico e perda de peso (através da restauração de

saciedade). Essas observações resultaram no desenvolvimento de duas novas classes de medicamentos para pacientes com diabetes tipo 2: *agonistas do receptor de GLP-1* – mimetizadores sintéticos do GLP-1 que se ligam ao receptor de GLP-1 e o ativam em locais extrapancreáticos e nas ilhotas – e inibidores de DPP-4, que melhoram os níveis de incretinas endógenas ao retardar sua degradação.

Ação da Insulina e Respectivas Vias de Sinalização

A insulina é o hormônio anabólico conhecido mais potente, com múltiplos efeitos de síntese e promotores de crescimento (Fig. 24-29). A principal função metabólica da insulina consiste em majorar a taxa de transporte de glicose em determinadas células do corpo, aumentando, assim, a mais importante fonte de energia, bem como de metabólitos intermediários que são usados na biossíntese de componentes estruturais celulares, como, por exemplo, lípidos, nucleotídeos e aminoácidos. Essas células são as *células do músculo estriado* (incluindo as miocárdicas) e, em menor grau, *adipócitos*, que, em conjunto, representam cerca de dois terços do peso corporal total. A captação de glicose em outros tecidos periféricos, mais notavelmente no cérebro, independe de insulina. Nas células musculares, a glicose é tanto armazenada com glicogênio quanto oxidada para gerar ATP. No tecido adiposo, a glicose é primariamente armazenada como lipídio. Além de promover a síntese lipídica, a insulina também inibe a degradação lipídica nos adipócitos. De modo similar, a insulina promove captação de aminoácidos e síntese proteica enquanto inibe a degradação proteica. Portanto, os efeitos anabólicos da insulina são atribuíveis à síntese aumentada e à degradação reduzida de glicogênio, lipídios e proteínas. Além disso, a insulina tem diversas funções *mitogênicas*, incluindo a iniciação da síntese de DNA em certas células e a estimulação de seu crescimento e diferenciação.

Tecido adiposo

↑ Captação de glicose
↑ Lipogênese
↓ Lipólise

Insulina

Músculo estriado

↑ Captação de glicose
↑ Síntese de glicogênio
↑ Síntese de proteínas

Fígado

↓ Gliconeogênese
↑ Síntese de glicogênio
↑ Lipogênese

FIGURA 24-29 Ações metabólicas da insulina em músculo estriado, tecido adiposo e fígado.

A base molecular da sinalização da insulina é complexa; os mediadores mais importantes estão resumidos na Figura 24-30. O *receptor de insulina* é uma proteína tetramérica composta de duas subunidades α e duas β. O domínio citoplasmático da subunidade-β tem atividade de tirosina-cinase. A ligação da insulina ao domínio extracelular da subunidade-α ativa a tirosina-cinase da subunidade-β, resultando em autofosforilação do receptor e em fosforilação (ativação) de diversas proteínas substrato intracelulares, como, por exemplo, a família das proteínas substrato do receptor de insulina (IRS), as quais incluem IRS1-IRS4 e GAB1. As proteínas substrato, por sua vez, ativam múltiplas cascatas de sinalização subsequentes, inclusive as vias da PI3K e da MAP cinase, que medeiam as atividades mitogênicas e metabólicas da insulina na célula. A sinalização da insulina facilita o tráfego e o atracamento das vesículas que contêm a proteína transportadora de glicose GLUT-4 na membrana plasmática, o que promove captação de glicose. Esse processo é mediado por AKT, o principal efetor da via da PI3K, mas também ocorre de forma independente pela proteína citoplasmática CBL, que é um alvo de fosforilação direta do receptor de insulina.

FIGURA 24-30 Ação da insulina na célula-alvo. As ações metabólicas da insulina incluem a promoção da síntese de glicogênio pela ativação de glicogênio sintase, aumentando a síntese de proteínas e a lipogênese, enquanto inibe a lipólise (ver texto). As setas tracejadas representam proteínas intermediárias e parceiros de ligação que não são mostrados nesse diagrama de visão geral.

Patogênese do Diabetes Melito Tipo 1

O diabetes do tipo 1 é uma doença autoimune em que a destruição das ilhotas é causada principalmente por células efetoras imunológicas que reagem contra antígenos endógenos das células β. O diabetes do tipo 1 se desenvolve com mais frequência na infância, tornando-se manifesto na puberdade e progredindo com o avançar da idade. Como a doença pode desenvolver-se em qualquer etapa, inclusive na vida adulta tardia, hoje a nomeação previamente utilizada, "diabetes juvenil", é considerada inapropriada. De forma similar, a antiga denominação "diabetes melito dependente de insulina" foi excluída da classificação recente do diabetes porque todas as formas da doença podem ser tratadas com insulina. Porém, a maioria dos pacientes com diabetes do tipo 1 necessita de insulina para sobreviver; sem ela, esses pacientes desenvolvem sérias complicações

metabólicas, como, por exemplo, cetoacidose e coma.

Assim como ocorre na maior parte das doenças autoimunes, a patogênese do diabetes tipo 1 envolve a interação de fatores genéticos e fatores ambientais.

Suscetibilidade Genética

Estudos epidemiológicos, como aqueles que apontam para elevadas taxas de concordância para a doença nos gêmeos monozigóticos em comparação aos dizigóticos, têm estabelecido, de modo convincente, uma base genética para o diabetes tipo 1. Mais recentemente, estudos de associação ampla do genoma identificaram múltiplos *loci* de suscetibilidade genética para o diabetes tipo 1, assim como para o diabetes tipo 2 (ver adiante). Atualmente, são conhecidos mais de trinta *loci* de suscetibilidade para o diabetes tipo 1. **Destes, de longe o mais importante é o *locus HLA* no cromossomo 6p21, que, de acordo com algumas estimativas, contribui para até 50% da suscetibilidade genética do diabetes tipo 1**. Cerca de 90% a 95% dos caucasianos com essa doença têm tanto o haplotipo HLA-DR3 quanto o HLA-DR4, contrariamente a cerca de 40% dos indivíduos normais; além do mais, 40% a 50% dos pacientes com diabetes do tipo 1 são heterozigotos combinados de DR3/DR4, contrariamente aos 5% de indivíduos normais. Os indivíduos que apresentam tanto o DR3 quanto o DR4 em concomitância com um haplotipo DQ8 (o qual corresponde aos alelos *DQA1*0301-DQB1*0302*) ostentam um dos mais elevados riscos herdados para o diabetes tipo 1 em estudos realizados com irmãos. De forma previsível, os polimorfismos nas moléculas de HLA estão localizados ou adjacentes aos bolsos de ligação peptídica, o que é consistente com a noção de que os alelos associados à doença codificam moléculas com a capacidade de apresentar antígenos em particular. No entanto, como discutido no Capítulo 6, não se sabe ainda se as associações da doença-HLA refletem a habilidade de moléculas de HLA específicas apresentarem antígenos de ilhotas próprios ou se estão relacionadas com o papel das moléculas HLA na seleção e tolerância das células T.

Diversos *genes não HLA* também conferem suscetibilidade ao diabetes tipo 1. O primeiro gene não MHC associado à doença a ser identificado foi o da *insulina*, com um número variável de repetições tandem (VNTRs) na região promotora associado à suscetibilidade da doença. O mecanismo subjacente a essa associação é desconhecido. É possível que esses polimorfismos influenciem o nível de expressão da insulina no timo, afetando, assim, a seleção negativa de células T reativas à insulina (Cap. 6). A associação entre polimorfismos em *CTLA4* e *PTPN22* e tireoidite autoimune já foi mencionada; não surpreendentemente, ambos os genes também estão ligados à suscetibilidade ao diabetes tipo 1. A relação do diabetes tipo 1 com a seleção e a regulação de células T alteradas também é ressaltada pela prevalência marcante dessa doença em indivíduos com defeitos de linha germinativa rara em genes que codificam para os reguladores do sistema imunológico, como, por exemplo, *AIRE*, mutações que causam a síndrome de poliendocrinopatia autoimune do tipo 1 (APS, tipo 1) (consultar Glândula Adrenal, mais adiante).

Fatores Ambientais

Como ocorre em outras doenças autoimunes, a suscetibilidade genética contribui apenas em parte para o risco de diabetes, e os fatores ambientais devem desempenhar algum papel. A natureza dessas influências ambientais ainda é um enigma. Embora se tenha sugerido que *infecções virais* anteriores talvez tenham funcionado como gatilho para o desenvolvimento da doença, nem o tipo de vírus nem a forma como promove a autoimunidade específica da ilhota foram estabelecidos. Alguns estudos sugerem que os vírus podem partilhar antígenos com epitopos das ilhotas, e a resposta imunitária aos vírus resulta em reatividade cruzada e destruição dos tecidos das ilhotas, um fenômeno conhecido como *mimetismo molecular*. Por outro lado, infecções também são conhecidas por serem protetoras contra o diabetes tipo 1.

Mecanismos de Destruição da Célula β

Embora, com frequência, o início clínico do diabetes tipo 1 seja abrupto, há um longo período de latência entre o início do processo autoimune e o aparecimento da doença. Nesse período, ocorre perda progressiva das reservas de insulina (Fig. 24-31). As manifestações clássicas da doença (hiperglicemia e cetoacidose) ocorrem tardiamente em seu curso, após mais de 90% das células β terem sido destruídas.

FIGURA 24-31 Estágios no desenvolvimento do diabetes melito tipo 1. As etapas estão listadas da esquerda para a direita e a massa de células β hipotética é representada em função da idade. (De Eisenbarth GE: Type 1 diabetes: a chronic autoimmune disease. N. Engl. J. Med. 314:1.360, 1986. Copyright ® 1986, Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A anomalia imunológica fundamental no diabetes tipo 1 é uma falha da autotolerância em células T específicas para antígenos das ilhotas. Essa falha da tolerância pode resultar de algumas combinações de deleções clonais defeituosas das células T autorreativas no timo, assim como de defeitos nas funções das células T regulatórias ou resistência das células T efetoras à supressão pelas células regulatórias. Portanto, as células T autorreativas não somente sobrevivem, como também são estabilizadas para responder aos autoantígenos. A ativação inicial dessas células é conhecida por ocorrer nos linfonodos peripancreáticos, talvez em resposta aos antígenos que são liberados das ilhotas danificadas. As células T ativadas trafegam, então, até o pâncreas, onde causam lesão à célula β. Múltiplas populações de células T foram implicadas nesse dano, incluindo as células T_H1 (que podem secretar citocinas, abrangendo IFN-γ e TNF, que danificam as células β) e CTLs CD8+ (que matam diretamente as células β). Os autoantígenos das ilhotas que são alvos do ataque imunológico podem incluir insulina, a enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAB) das células β e o autoantígeno 512 das células da ilhota (ICA512).

Suspeita-se que os anticorpos tenham papel relevante no diabetes tipo 1, por causa da observação de que autoanticorpos contra os antígenos das ilhotas são encontrados na maioria dos pacientes com diabetes tipo 1, assim como em membros assintomáticos da família com risco de progressão para a doença franca; na realidade, a presença de anticorpos de células da ilhota é usada como um marcador preditivo para a doença. No entanto, não está claro se os autoanticorpos causam a lesão ou se somente são produzidos como consequência da lesão da ilhota.

Patogênese do Diabetes Melito Tipo 2

O diabetes Tipo 2 é uma doença complexa que envolve a interação de fatores genéticos e ambientais, além de um estado pró-inflamatório. Diferentemente do diabetes tipo 1, não há evidência de base autoimune.

Fatores Genéticos

A suscetibilidade genética contribui para a patogênese, como resta evidenciado pela taxa de concordância da doença, acima de 90%, nos gêmeos monozigóticos. Além disso, parentes de primeiro grau apresentam de 5 a 10 vezes mais risco de desenvolver diabetes tipo 2 do que aqueles sem histórico familiar, quando comparados por idade e peso. Estudos de associação ampla de genoma (GWAS) realizados ao longo da última década identificaram pelo menos 30 loci que conferem individualmente um aumento mínimo a modesto do risco de vida para o diabetes tipo 2. A descrição detalhada desses loci de suscetibilidade está além do escopo deste capítulo, embora muitos dos polimorfismos identificados estejam em genes associados com a *secreção de insulina*. A elucidação dos mecanismos bioquímicos pelos quais esses e outros genes ligados contribuem para patogênese do diabetes é um trabalho em andamento.

Fatores Ambientais

O mais importante fator de risco ambiental para o diabetes tipo 2 é a obesidade, particularmente a obesidade central ou visceral. Mais que 80% dos indivíduos com diabetes tipo 2 são obesos, e a incidência de diabetes em todo o mundo tem aumentado proporcionalmente à obesidade. A obesidade contribui para as alterações metabólicas principais do diabetes (ver adiante) e a resistência à insulina no início da doença. Na verdade, mesmo perdas de peso modestas através de modificações na dieta podem reduzir a resistência à insulina e melhorar a tolerância à glicose. Um estilo de vida sedentário (caracterizado por falta de exercício) é outro fator de risco para diabetes, independente da obesidade. Perda de peso e a prática de exercícios geralmente têm efeitos aditivos para melhorar a sensibilidade à insulina e, muitas vezes, são as primeiras medidas não farmacológicas tentadas em pacientes com diabetes tipo 2 mais branda.

Defeitos Metabólicos do Diabetes

Os dois defeitos metabólicos primordiais que caracterizam o diabetes tipo 2 são:

- Diminuição da resposta dos tecidos periféricos, especialmente de músculo esquelético, tecido adiposo e fígado em relação à insulina (**resistência à insulina**).
- Secreção inadequada de insulina em virtude da resistência desenvolvida e hiperglicemia (**disfunção da célula β**).

A resistência à insulina prediz o desenvolvimento da hiperglicemia e, geralmente, faz-se acompanhar do hiperfuncionamento compensatório das células β e da hiperinsulinemia nos estágios precoces da evolução do diabetes (Fig. 24-32). Ao longo do tempo, a incapacidade das células β em se adaptar às necessidades secretoras crescentes para a manutenção de um estado euglicêmico resulta em hiperglicemia crônica e nas complicações de longo prazo resultantes do diabetes permanente.

FIGURA 24-32 Desenvolvimento do diabetes tipo 2. A resistência à insulina, associada à obesidade, é induzida por adipocitoquinas, ácidos graxos livres e inflamação crônica no tecido adiposo. As células β pancreáticas compensam a resistência à insulina com hipersecreção de insulina. No entanto, em algum ponto, a compensação de células β é seguida por insuficiência das células β, resultando no diabetes. (Reproduzido com permissão de Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β-cell failure. J. Clin. Invest. 116:1.756, 2006.)

Resistência à Insulina

A resistência é a incapacidade de os tecidos-alvo responderem normalmente à insulina. Fígado, músculo esquelético e tecido adiposo são os principais tecidos em que a resistência à insulina se manifesta na tolerância anormal à glicose. A resistência à insulina resulta em:

- Incapacidade para inibir a produção endógena de glicose no fígado (gluconeogênese), o que contribui para os altos níveis de glicose no sangue em jejum.
- Incapacidade para absorver a glicose e síntese de glicogênio ocorrendo no músculo esquelético logo após uma refeição, o que contribui para o elevado nível de glicose pós-prandial no sangue.
- Incapacidade para inibir a lipoproteína lipase no tecido adiposo, conduzindo a um excesso circulante de ácidos graxos livres (AGLs), que, por sua vez, amplificam o estado de resistência à insulina.

Uma variedade de defeitos funcionais foi relatada na via de sinalização de insulina em estados de resistência a essa substância. Por exemplo, observa-se fosforilação reduzida da tirosina do receptor de insulina e de proteínas IRS nos tecidos periféricos, o que compromete a sinalização da insulina e reduz o nível do transportador de

glicose GLUT-4 na superfície da célula (Fig. 24-30). De fato, um dos mecanismos pelos quais o exercício pode melhorar a sensibilidade é através da translocação aumentada de GLUT-4 para a superfície das células do músculo esquelético.

Obesidade e Resistência à Insulina

Vários fatores contribuem para a resistência à insulina, entre os quais a obesidade, provavelmente, é o mais importante. O risco para diabetes se acentua com o aumento do índice de massa corporal (uma medida do conteúdo de gordura corporal). Não somente a quantidade absoluta, mas também a distribuição da gordura corporal, ambas têm efeito na sensibilidade à insulina: provavelmente, a obesidade central (gordura abdominal) está mais ligada à resistência à insulina do que os depósitos de gordura periféricos (glútea/subcutânea).

A obesidade pode ter impacto adverso na sensibilidade à insulina de diversas maneiras (Fig. 24-32):

- *Ácidos graxos livres (AGLs)*. Estudos transversais demonstraram correlação inversa entre os AGLs plasmáticos no jejum e sensibilidade à insulina. O tecido adiposo central é mais lipolítico do que os locais periféricos, o que pode explicar as consequências particularmente deletérias desse padrão de distribuição da gordura. O excesso de AGLs sobrecarrega as vias de oxidação dos ácidos graxos intracelulares, levando ao acúmulo de intermediários citoplasmáticos, como, por exemplo, o diacilglicerol (DAG). Esses intermediários "tóxicos" podem atenuar a sinalização através da via do receptor de insulina. Nos hepatócitos, a insulina normalmente inibe a gliconeogênese através do bloqueio da atividade da carboxicinase fosfoenolpiruvato, o primeiro passo enzimático nesse processo. A sinalização atenuada da insulina permite que a fosfoenolpiruvato carboxicinase aumente a gliconeogênese. O excesso de AGLs também compete com a glicose pela oxidação do substrato, levando à inibição retroativa das enzimas glicolíticas, agravando, assim, ainda mais o desequilíbrio existente da glicose.
- *Adipocina*: É preciso lembrar que o tecido adiposo não é somente um depósito passivo de armazenamento de gordura, mas também um órgão endócrino funcional que libera hormônios em resposta a alterações no estado metabólico (Cap. 9). Uma variedade de proteínas secretadas na circulação sistêmica pelo tecido adiposo foi identificada, e são chamadas coletivamente de *adipocinas* (ou citocinas adiposas). Algumas promovem a hiperglicemia, enquanto outras adipocinas (como a leptina e a adiponectina) diminuem a glicose no sangue, em parte por causa do aumento da sensibilidade à insulina em tecidos periféricos. Os níveis de adiponectina estão reduzidos na obesidade, contribuindo, assim, para a resistência à insulina.
- *Inflamação*: Ao longo dos últimos anos, a inflamação tem emergido como um fator importante na patogênese do diabetes tipo 2. Agora, sabe-se que um ambiente inflamatório – mediado não somente por um processo autoimune, tal como o diabetes do tipo 1, mas também por citocinas pró-inflamatórias que são secretadas em resposta ao excesso de nutrientes, como, por exemplo, os ácidos graxos livres (AGL) e a glicose – resulta tanto da resistência à insulina quanto da disfunção de célula β. O excesso de AGLs no interior de macrófagos e células β pode ativar o inflamassoma, um complexo citoplasmático multiproteico que leva à secreção da citocina interleucina IL-1β (Cap. 3). A IL-1β, por sua vez, faz a mediação da secreção das citocinas pró--inflamatórias de macrófagos adicionais, células de ilhotas e outras células. A IL-1 e outras citocinas são liberadas na circulação e agem sobre os principais locais de ação da insulina para promover resistência à insulina. Assim, AGLs em excesso podem impedir a sinalização de insulina diretamente nos tecidos periféricos, bem como indiretamente, através da liberação das citocinas pró-inflamatórias.

Disfunção da Célula β

Embora a resistência à insulina, por si só, possa levar a uma tolerância limitada à glicose, a **disfunção das células β é praticamente um requisito para o desenvolvimento do diabetes patente**. Em contraste com os defeitos genéticos graves na função da célula β que ocorre em formas monogênicas de diabetes (ver adiante), a função da célula β aumenta precocemente, no processo da doença, na maioria dos pacientes com diabetes do tipo 2 "esporádica", principalmente como uma medida compensatória para combater a resistência à insulina e manter a euglicemia. No entanto, às vezes, aparentemente esgotam sua capacidade de se adaptar às demandas de longo prazo da resistência periférica à insulina, e o estado hiperinsulinêmico dá lugar a um estado de deficiência relativa de insulina.

Vários mecanismos têm sido implicados na promoção da disfunção da célula β no diabetes tipo 2, entre eles:

- Excesso de ácidos graxos livres, os quais comprometem a função da célula β e atenuam a liberação de insulina

(“*lipotoxicidade*”).
- Impacto da hiperglicemia crônica (“*glicotoxicidade*”).
- “*Efeito incretina*” anormal, levando à redução da secreção de GIP e GLP-1, os hormônios que promovem liberação de insulina (ver anteriormente).
- Deposição amiloide dentro ilhotas. Esse é um achado característico nos indivíduos com diabetes tipo 2 prolongado, fazendo-se presente em mais de 90% das ilhotas diabéticas examinadas, mas não está claro se é uma causa ou um efeito do “esgotamento” da célula β.
- Finalmente, o impacto da genética não pode ser descontado, dado que muitos dos polimorfismos associados ao aumento do risco para o diabetes tipo 2 ocorrem em genes que controlam a secreção de insulina (ver anteriormente).

Formas Monogênicas do Diabetes

Embora as causas geneticamente definidas do diabetes sejam incomuns, foram intensamente estudadas na esperança de se obterem informações sobre a doença. Como a Tabela 24-6 ilustra, as formas do diabetes monogênico estão separadamente classificadas em tipos 1 e 2. Essas formas de diabetes resultam tanto de um defeito primário na função da célula β quanto de um defeito na sinalização do receptor de insulina (ver adiante).

Defeitos Genéticos na Função da Célula β

Cerca de 1% a 2% dos pacientes com diabetes abrigam um defeito primário na função da célula β que ocorre sem a perda da célula β, afetando ou a massa de células β ou a produção de insulina. Essa forma do diabetes monogênico é causada por um grupo heterogêneo de defeitos genéticos. Tradicionalmente, o maior grupo de pacientes nessa categoria foi designado como tendo “diabetes de jovens no início da maturidade” (MODY) devido à sua semelhança superficial com o diabetes tipo 2 e à sua ocorrência em pacientes mais jovens. O MODY pode resultar de mutações da perda de função da linha germinativa em um de seis genes (Tabela 24-6), entre os quais as mutações de *glucocinase* (*GCK*) são as mais comuns. A glucocinase é uma etapa limitante da taxa do metabolismo da glicose, que, por sua vez, está acoplado à secreção de insulina dentro das células β das ilhotas (Fig. 24-28). Outras causas genéticas raras para defeitos primários na função da célula β incluem mutações de genes que codificam as duas subunidades do canal de K + sensível a ATP, defeitos no DNA mitocondrial (capaz de impedir a síntese de ATP) e as mutações do gene da insulina em si.

Defeitos Genéticos que Comprometem a Resposta dos Tecidos à Insulina

Mutações raras no receptor de insulina que afetam a síntese do receptor, a ligação da insulina ou a atividade tirosina-cinase do receptor podem causar resistência grave à insulina, acompanhada por hiperinsulinemia e diabetes (resistência à insulina tipo A). Esses pacientes frequentemente apresentam hiperpigmentação aveludada da pele, conhecida como *acantose nigricans*. Mulheres com resistência à insulina tipo A frequentemente têm ovário policístico e apresentam níveis elevados de andrógenos. O *diabetes lipoatrófico*, como o nome sugere, é uma hiperglicemia acompanhada de perda de tecido adiposo, a última ocorrendo seletivamente na gordura subcutânea. Esse grupo raro de distúrbios genéticos tem em comum resistência à insulina, diabetes, hipertrigliceridemia, *acantose nigricans* e deposição anormal de gordura no fígado (esteatose hepática). Múltiplos subtipos do diabetes lipoatrófico, cada qual atribuído a uma mutação causal diferente, têm sido relatados.

Diabetes e Gravidez

A gravidez pode ser complicada pelo diabetes em uma das duas configurações: quando as mulheres com diabetes preexistente engravidam (“pré-gestacional” ou diabetes patente), ou mulheres que anteriormente eram euglicêmicas e desenvolvem tolerância limitada à glicose e diabetes pela primeira vez durante a gravidez (diabetes “gestacional”). Aproximadamente 5% das gestações que ocorrem nos Estados Unidos são complicadas por hiperglicemia, e a incidência do diabetes tanto pré-gestacional como gestacional está aumentando em paralelo com o aumento da incidência do diabetes e da obesidade na população em geral. A gravidez é um estado “diabetogênico”, em que o ambiente hormonal predominante favorece um estado de resistência à insulina. Em uma mulher anteriormente euglicêmica que, de outra forma, seja suscetível devido a fatores genéticos e ambientais simultâneos, a consequência pode ser o diabetes gestacional. As mulheres com diabetes pré-

gestacional (em que a hiperglicemia já está presente no período periconcepcional) têm risco aumentado de *natimortos* e *malformações congênitas* do feto. O diabetes mal controlado que surge mais tarde na gravidez, independentemente da história anterior, pode levar a excesso de peso ao nascer no recém-nascido (*macrossomia*), assim como a sequelas no longo prazo para a criança exposta a um ambiente diabético no útero, incluindo obesidade e diabetes mais tarde na vida. Em geral, o diabetes gestacional se resolve após o parto; no entanto, a maioria das mulheres com essa condição desenvolverá diabetes patente ao longo dos próximos 10 a 20 anos.

Aspectos Clínicos do Diabetes

É difícil delinear, em poucas linhas, as diversas apresentações clínicas do diabetes melito. Discutiremos a apresentação inicial mais comum ou o modo de diagnóstico para cada um dos dois principais subtipos e, a seguir, exporemos as complicações agudas e crônicas (no longo prazo) do diabetes.

Anteriormente, acreditava-se que o **diabetes tipo 1** ocorria primariamente em pessoas mais jovens que 18 anos, mas agora sabe-se que acomete pessoas em qualquer idade. Nos dois primeiros anos após o início do diabetes tipo 1 patente, as necessidades de insulina exógena podem ser mínimas por causa da continuidade da secreção de insulina endógena (conhecida como *período de lua de mel*). Posteriormente, toda reserva residual de célula β é exaurida, e a necessidade de insulina aumenta significativamente. Embora a destruição das células β seja um processo prolongado, a transição da tolerância à glicose alterada para o diabetes propriamente dito pode ser abrupta, e frequentemente é trazida à tona por um evento, como, por exemplo, uma infecção, que também está associada à necessidade aumentada de insulina.

Em contraste com o diabetes tipo 1, os pacientes com **diabetes tipo 2** normalmente têm mais de 40 anos e, frequentemente, são obesos. No entanto, com o aumento da obesidade e do estilo de vida sedentário na sociedade, o diabetes tipo 2 agora é visto em crianças e adolescentes com frequência crescente. Em alguns casos, a atenção médica é procurada por causa de fadiga, tonturas ou visão turva inexplicadas. **No entanto, mais frequentemente, o diagnóstico do diabetes do tipo 2 é feito após testes de sangue rotineiros em pessoas assintomáticas**. De fato, levando em conta o grande número de indivíduos assintomáticos com hiperglicemia não diagnosticados nos Estados Unidos, o teste de glicose de rotina é recomendado para todos com idade superior a 45 anos.

A Tríade Clássica do Diabetes

O aparecimento do diabetes tipo 1 é normalmente marcado pela tríade de poliúria, polidipsia e polifagia, e, quando grave, também cetoacidose diabética, todas resultantes de desarranjos metabólicos. Devido ao fato de a insulina ser um dos principais hormônios anabólicos, sua deficiência resulta em um estado *catabólico* que afeta não somente o metabolismo de glicose, mas também o metabolismo de gordura e proteínas. A secreção não contraposta de hormônios contrarregulatórios (glucagon, hormônio do crescimento e epinefrina) também desempenha papel relevante nesses desarranjos metabólicos. A assimilação da glicose nos tecidos musculares e adiposos é nitidamente diminuída ou abolida. Não só o armazenamento de glicogênio no fígado e no músculo cessa, como também as reservas são depletadas pela glicogenólise. A hiperglicemia resultante excede o limiar renal para a reabsorção e segue-se a glicosúria. A glicosúria induz diurese osmótica e logo *poliúria*, causando profunda perda de água e eletrólitos (Fig. 24-33). A perda de água renal obrigatória, combinada com a hiperosmolaridade resultante dos níveis aumentados de glicose no sangue, tende a depletar a água intracelular, disparando os osmorreceptores dos centros de sede do cérebro. Desse modo, aparece sede intensa (*polidipsia*). Com a deficiência de insulina, a balança muda de anabolismo promovido pela insulina a catabolismo de proteínas e gorduras. A proteólise se segue, liberando os aminoácidos gliconeogênicos que são removidos pelo fígado e usados como blocos de construção para a glicose. O catabolismo de proteínas e gorduras tende a induzir um balanço de energia negativo, o que, por sua vez, leva ao apetite aumentado (*polifagia*), logo completando a tríade clássica do diabetes: poliúria, polidipsia e polifagia. A despeito do apetite aumentado, os efeitos catabólicos prevalecem, resultando em perda de peso e fraqueza muscular. A combinação de polifagia e perda de peso é paradoxal e sempre deve levantar suspeita de diabetes.

FIGURA 24-33 Sequência de distúrbios metabólicos subjacentes às manifestações clínicas do diabetes. A deficiência absoluta de insulina leva ao estado catabólico, culminando em cetoacidose e depleção grave de volume. Estes causam grave comprometimento do sistema nervoso central, o suficiente para levar a coma e morte, se não tratados.

Complicações Metabólicas Agudas do Diabetes

A *cetoacidose diabética* é uma complicação grave do diabetes tipo 1, mas também pode ocorrer no diabetes tipo 2, embora não tão comumente nem em extensão tão significativa. O fator precipitante mais comum é a falta de tomar insulina, embora outros fatores de estresse, como infecções intercorrentes, doenças, traumas e certas drogas, também possam levar a essa complicação. Muitos desses fatores estão associados à liberação da catecolamina *epinefrina*, que bloqueia qualquer ação residual de insulina e estimula a secreção de glucagon. A deficiência de insulina acoplada com o excesso de glucagon diminui a utilização periférica de glicose enquanto

aumenta a gliconeogênese, exacerbando gravemente a hiperglicemia (os níveis de glicose plasmática estão, em geral, na faixa de 250 a 600 mg/dL). Hiperglicemia causa diurese e desidratação osmóticas, características do estado de cetoacidose.

O segundo efeito importante da deficiência de insulina é a ativação da maquinaria cetogênica. A deficiência de insulina estimula a lipoproteína lipase, com interrupção resultante do armazenamento adiposo e aumento nos níveis de ácidos graxos livres. Quando esses ácidos graxos livres alcançam o fígado, são esterificados à acil-coenzima A graxo. A oxidação das moléculas de acil-coenzima A graxo nas mitocôndrias hepáticas produz corpos cetônicos (ácido acetoacético e ácido β-hidroxibutírico). A taxa na qual os *corpos cetônicos* são formados pode exceder aquela em que o ácido acetoacético e o ácido β-hidroxibutírico podem ser utilizados pelos tecidos periféricos, levando à *cetonemia* e à *cetonúria*. Se a excreção urinária das cetonas estiver comprometida pela desidratação, o resultado é *cetoacidose metabólica* sistêmica. A liberação de aminoácidos cetogênicos pelo catabolismo das proteínas agrava o estado cetótico.

As manifestações clínicas da cetoacidose diabética incluem fadiga, náuseas e vômitos, dor abdominal grave, odor frutado característico e respiração trabalhosa e profunda (também conhecida como *respiração de Kussmaul*). A persistência do estado cetótico leva, eventualmente, à depressão na consciência cerebral e ao coma. A reversão de cetoacidose requer administração de insulina, correção da acidose metabólica e tratamento dos fatores precipitantes subjacentes, como, por exemplo, infecção.

Em contraste com o diabetes do tipo 1, a frequência de cetoacidose é significativamente baixa no diabetes do tipo 2, presumivelmente por causa dos níveis mais altos de insulina na veia portal nesses pacientes, o que evita a oxidação de ácidos graxos hepáticos irrestrita e mantém a formação dos corpos cetônicos sob controle. Em vez disso, o **diabetes do tipo 2 pode desenvolver uma condição conhecida como síndrome hiperosmótica hiperosmolar** (HHS), decorrente da desidratação grave como resultado de uma diurese osmótica sustentada (em especial, em pacientes que não bebem água suficiente para compensar as perdas urinárias da hiperglicemia crônica). Tipicamente, o paciente é uma pessoa mais velha diabética que foi debilitada por um AVE ou uma infecção e se mostra incapaz de manter a ingestão normal de água. Além do mais, a ausência de cetoacidose e de seus sintomas (náuseas, vômitos e respiração de Kussmaul) retarda a busca por cuidados médicos até que a desidratação seja bastante grave e ocorra comprometimento do estado mental. Em geral, a hiperglicemia é mais grave do que na cetoacidose diabética, dentro da faixa de 600 a 1.200 mg/dL.

De modo irônico, a complicação metabólica aguda mais comum em qualquer tipo de diabetes é a *hipoglicemia*, geralmente como resultado da perda de uma refeição, do esforço físico excessivo, da administração de insulina em excesso ou durante a fase de determinação de dose para agentes antidiabéticos. Os sinais e sintomas de hipoglicemia incluem tonturas, confusão, sudorese, palpitações e taquicardia; se a hipoglicemia persistir, pode ocorrer perda de consciência. A reversão da hipoglicemia através da ingestão oral ou intravenosa de glicose previne o aparecimento de danos neurológicos permanentes.

Complicações Crônicas do Diabetes

A morbidade associada ao diabetes de longa duração de um ou outro tipo se deve a danos induzidos em artérias musculares de grande e médio porte (*doença macrovascular diabética*) e em pequenos vasos (*doença macrovascular diabética*) por hiperglicemia crônica. A doença macrovascular causa aterosclerose acelerada entre os diabéticos, resultando em risco aumentado de infarto do miocárdico, AVC e isquemia das extremidades inferiores. Os efeitos da doença microvascular são mais profundos na retina, nos rins e nervos periféricos, resultando em *retinopatia diabética*, *nefropatia* e *neuropatia*, respectivamente (ver adiante).

Patogênese das Complicações Crônicas

A hiperglicemia persistente ("glicotoxicidade") parece ser responsável pelas complicações no longo prazo do diabetes. A maioria das evidências que suportam o papel do controle glicêmico na melhora das complicações em longo prazo veio de grandes experimentos randômicos. Nesses experimentos, a avaliação do controle glicêmico baseou-se no percentual de *hemoglobina glicosada*, também conhecida como Hb_{A1C}, que é formado pela adição covalente não enzimática das metades de glicose na hemoglobina das células vermelhas. Diferentemente dos níveis da glicose sanguínea, o Hb_{A1C} fornece uma medida do controle glicêmico ao longo do tempo de vida de uma célula vermelha (120 dias) e é pouco afetado por variações diárias. *Recomenda-se que o*

Hb_{A1C} seja mantido abaixo de 7% em pacientes diabéticos. É importante enfatizar que a hiperglicemia não é o único fator responsável pelas complicações em longo prazo do diabetes, e que outras alterações subjacentes, como a resistência à insulina, e comorbidades, como a obesidade, também desempenham papel importante.

Pelo menos quatro mecanismos diferentes foram implicados nos efeitos deletérios da hiperglicemia persistente nos tecidos periféricos, embora a primazia de qualquer uma sobre a outra não esteja clara. **Em cada um dos mecanismos propostos, considera-se que o aumento do fluxo de glicose através de várias vias metabólicas intracelulares gere precursores prejudiciais que contribuem para danos nos órgãos-alvo**.

Formação de Produtos Finais da Glicação Avançada

Os *produtos finais da glicação avançada* (AGEs) resultam das reações não enzimáticas entre os precursores dicarbonil derivados da glicose (glioxal, metilglioxal e 3-deoxyglicosona) com os grupos amino das proteínas intracelulares e extracelulares. A taxa natural da formação do AGE é mais acelerada na presença de hiperglicemia. O AGE se liga a um receptor específico (RAGE), que é expresso nas células inflamatórias (macrófagos e células T), no endotélio e no músculo liso vascular. Os efeitos prejudiciais do eixo de sinalização AGE-RAGE dentro do compartimento vascular incluem:

- Libertação de *citocinas e fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento transformante β* (TGF-β), o qual leva à deposição de excesso de material de membrana basal e do fator de *crescimento endotelial vascular* (VEGF), envolvido na retinopatia diabética (ver adiante).
- Geração de *espécies reativas de oxigênio* (ROS) em células endoteliais.
- Aumento da *atividade pró-coagulante* em células endoteliais e macrófagos.
- *Proliferação aumentada das células musculares lisas vasculares* e *síntese da matriz extracelular.*

Não surpreendentemente, a superexpressão específica endotelial de RAGE em camundongos diabéticos acelera o dano em grandes vasos e a microangiopatia, enquanto camundongos nulos para RAGE mostram atenuação dessas características. Os antagonistas do RAGE surgiram como estratégias terapêuticas no diabetes e estão sendo testados em experimentos clínicos.

Além dos efeitos mediados pelo receptor, os AGEs podem interagir com proteínas da matriz extracelular. A ligação cruzada de moléculas de colágeno tipo I nos grandes vasos diminui sua elasticidade, o que, eventualmente, predispõe esses vasos ao rompimento pelo estresse e à lesão endotelial (Cap. 11). De modo similar, a ligação cruzada do colágeno tipo IV induzida por AGE na membrana basal reduz a adesão das células endoteliais e aumenta o extravasamento de fluidos. As proteínas com ligações cruzadas pelos AGEs mostram-se resistentes à digestão proteolítica. Logo, a ligação cruzada diminui a remoção de proteínas enquanto acentua a deposição de proteínas. Os componentes da matriz modificados pelo AGE também aprisionam proteínas plasmáticas ou intersticiais. Nos grandes vasos, o aprisionamento de LDL, por exemplo, retarda seu efluxo da parede dos vasos e acentua a deposição de colesterol na íntima, acelerando, assim, a aterogênese (Cap. 11). Nos capilares, inclusive naqueles dos glomérulos renais, as proteínas plasmáticas, como, por exemplo, a albumina, se ligam à membrana basal glicada, sendo responsáveis, em parte, pelo espessamento da membrana basal (característica da microangiopatia diabética).

Ativação da Proteína Cinase C

A ativação dependente de cálcio da proteína cinase C intracelular (PKC) e pelo segundo mensageiro diacilglicerol (DAG) é uma importante via de transdução de sinais. A hiperglicemia intracelular estimula a síntese *de novo* de DAG a partir de intermediários glicolíticos, levando, portanto, à ativação excessiva da PKC. Os efeitos consequentes da ativação da PKC são numerosos, incluindo produção de VEGF, TGF-β e da proteína procoagulante inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) (Cap. 4) pelo endotélio vascular.

É evidente que alguns efeitos dos AGEs e da PKC ativada se sobrepõem, e ambos provavelmente contribuem para a microangiopatia diabética.

Estresse Oxidativo e Distúrbios na Via de Polióis

Em alguns tecidos que não requerem insulina para o transporte da glicose (p. ex., nervos, rins, vasos sanguíneos), a hiperglicemia persistente no meio extracelular leva ao aumento da glicose intracelular. Esse excesso de glicose é metabolizado pela enzima *aldose redutase* a sorbitol, um poliol, e eventualmente a frutose, em uma reação que

usa o NADPH (a forma reduzida da nicotinamida dinucleotídeo fosfato) como um cofator. O NADPH também é requerido pela enzima glutationa redutase na reação que regenera a glutationa reduzida (GSH). GSH é um dos mecanismos antioxidantes importantes na célula (Cap. 2), e qualquer redução em GSH aumenta a suscetibilidade celular ao ROS ("estresse oxidativo"). Na situação de hiperglicemia sustentada, a depleção progressiva do NADPH intracelular pela aldose redutase compromete a regeneração da GSH, aumentando a suscetibilidade celular ao estresse oxidativo. A acumulação de sorbitol no cristalino contribui para a formação de catarata.

Vias de Hexosaminas e Geração de Frutose-6-Fosfato

Finalmente, postula-se que o fluxo induzido por hiperglicemia através da via de hexosamina aumente os níveis intracelulares de *frutose-6-fosfato*, que é um substrato para a glicosilação de proteínas, levando à geração de proteoglicanos em excesso. Tais alterações de glicosilação se fazem acompanhar por expressão anormal de TGFβ ou de PAI-1, que ainda agravam o dano do órgão-alvo.

Morfologia e Características Clínicas das Complicações Crônicas do Diabetes

As alterações morfológicas importantes estão relacionadas com as muitas complicações sistêmicas tardias do diabetes. Como já discutido, essas alterações são observadas tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2 (Fig. 24-34). Inicialmene, vamos discutir as mudanças morfológicas e, em seguida, descrever as manifestações clínicas decorrentes da morfologia alterada.

FIGURA 24-34 Complicações a longo prazo do diabetes.

Morfologia

Pâncreas

As lesões no pâncreas são inconstantes e raramente de valor diagnóstico. As alterações típicas estão associadas com mais frequência ao tipo 1 do que ao tipo 2. Uma ou mais das seguintes alterações podem estar presentes:

- **Redução no número e no tamanho das ilhotas**. Esse problema é observado mais frequentemente no diabetes tipo 2, em especial quando há avanço rápido da doença. A maioria das ilhotas é pequena e inconspícua.
- **Infiltrados leucocitários nas ilhotas** (insulite) são compostos principalmente de linfócitos T e são também observados nos modelos animais do diabetes autoimune (Fig. 24-35*A*). O infiltrado linfocitário pode estar presente nos diabéticos tipo 1 no momento da apresentação clínica. A distribuição de insulite pode ser surpreendentemente assimétrica em bebês que não sobrevivem ao período pós-natal imediato.

FIGURA 24-35 **A**, Insulite, mostrada aqui a partir de um modelo de rato (BB) do diabetes autoimune, também visto no diabetes tipo 1 humano. **B**, Amiloidose de uma ilhota pancreática no diabetes tipo 2. (**A**, Cortesia do Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worchester, Massachusetts.)

- **No diabetes tipo 2 pode haver redução sutil da massa celular das ilhotas**, demonstrada apenas através de estudos morfomé tricos especiais.
- **A deposição amiloide nas ilhotas no diabetes tipo 2** começa ao redor ou nos próprios capilares e entre as células. Em estágios avançados, as ilhotas podem ser virtualmente obliteradas (Fig. 24-35*B*); também é possível observar fibrose. Lesões similares podem ser encontradas em pessoas mais velhas não diabéticas, aparentemente como parte normal do envelhecimento.
- **O aumento no número e no tamanho das ilhotas** é especialmente característico dos recém-nascidos não diabéticos de mães diabéticas. Presumivelmente, as ilhotas fetais sofrem hiperplasia em resposta à hiperglicemia materna.

Doença Macrovascular Diabética

O diabetes exige um tributo pesado do sistema vascular. A **disfunção endotelial** (Cap. 11), que predispõe à aterosclerose e a outras morbidades cardiovasculares, é generalizada no diabetes, como consequência dos efeitos deletérios da hiperglicemia persistente e da resistência à insulina no compartimento vascular. O marco da doença macrovascular diabética é a **aterosclerose acelerada** que envolve a aorta e as artérias de médio e grande calibre. Exceto por sua elevada gravidade e por seu início em idade precoce, a aterosclerose nos diabéticos é indistinguível daquela que ocorre nos não diabéticos (Cap. 11). **O infarto do miocárdio, causado pela aterosclerose das artérias coronárias, é a causa mais comum de morte nos diabéticos. A gangrena dos membros inferiores**, como resultado da doença vascular avançada, é cerca de 100 vezes mais comum nos diabéticos do que na população em geral. As maiores artérias renais também estão sujeitas à aterosclerose grave, porém o efeito mais danoso do diabetes nos rins é exercido nos glomérulos e na microcirculação. Isso é discutido posteriormente.

A **arteriosclerose hialina**, lesão vascular associada à hipertensão (Caps. 11 e 20), é mais prevalente e mais grave nos diabéticos do que nos não diabéticos, mas não é específica para o diabetes e pode ser vista em pessoas mais velhas não diabéticas sem hipertensão. Assume a forma de um espessamento amorfo e hialino na parede das arteríolas, o que causa estreitamento da luz (Fig. 24-36). Não surpreendentemente, nos diabéticos está relacionada não somente à duração da doença, mas também ao nível da pressão sanguínea.

FIGURA 24-36 Grave arterioloesclerose hialina renal. Observe uma arteríola aferente marcadamente espessada e tortuosa. A natureza amorfa da parede vascular espessada é evidente. (Mancha PAS.) (Cortesia de M.A. Venkatachalam, MD, Departamento de Patologia, University of Texas Health Science Center at San Antonio, Texas.)

Microangiopatia Diabética

Uma das características morfológicas mais consistentes do diabetes é o **espessamento difuso das membranas basais**. O espessamento é mais evidente nos capilares da pele, dos músculos esqueléticos, da retina, dos glomérulos renais e da medula renal. No entanto, também pode ser observado em estruturas não vasculares, como os túbulos renais, a cápsula de Bowman, os nervos periféricos e a placenta. Devemos notar que, a despeito do aumento na espessura das membranas basais, os **capilares diabéticos são mais permeáveis às proteínas plasmáticas do que os normais. A microangiopatia é a base do desenvolvimento da nefropatia, da retinopatia e de algumas formas de neuropatia diabética**. Uma microangiopatia indistinguível pode ser encontrada em pacientes idosos não diabéticos, mas raramente na extensão observada nos pacientes com diabetes de longa duração.

Nefropatia Diabética

Os rins são os alvos primários do diabetes. A falência renal fica atrás somente do infarto do miocárdio como causa de morte dessa doença. **Três lesões são encontradas: (1) lesões glomerulares; (2) lesões vasculares renais, principalmente arteriosclerose; (3) pielonefrite, incluindo papilite necrotizante**.

As lesões glomerulares mais importantes são espessamento da membrana basal capilar, esclerose mesangial difusa e glomerulosclerose nodular.

Espessamento da Membrana Basal Capilar

O espessamento generalizado da membrana basal capilar glomerular (GBM) ocorre em praticamente todos os casos de nefropatia diabética e faz parte da microangiopatia diabética. O espessamento puro da membrana basal capilar somente pode ser detectado por microscopia eletrônica (Fig. 24-37). Estudos morfométricos meticulosos demonstram que esse espessamento começa até 2 anos após o início do diabetes tipo 1 e, em 5 anos, atinge cerca de 30% de aumento. O espessamento continua progressivamente e, em geral, de forma concorrente com o alargamento mesangial. Simultaneamente, há espessamento da membrana basal tubular (Fig. 24-38).

FIGURA 24-37 Micrografia eletrônica de um glomérulo renal mostrando marcante espessamento da membrana basal glomerular (B) em um diabético. L, luz capilar glomerular; U, espaço urinário. (Cortesia do Dr. Michael Kashgarian, Departamento de Patologia, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.)

FIGURA 24-38 Córtex renal mostrando espessamento das membranas basais tubulares em um paciente diabético (coloração PAS).

Esclerose Mesangial Difusa

Essa lesão consiste no **aumento difuso da matriz mesangial**. Pode haver proliferação leve e precoce das células mesangiais no processo da doença, mas a proliferação celular não é parte proeminente dessa lesão. O aumento mesangial está tipicamente associado ao espessamento geral da GBM. As deposições da matriz são PAS-positivas (Fig. 24-39). Com a progressão da doença, a expansão das áreas mesangiais pode evoluir para configurações nodulares. Foi mostrado que a expansão progressiva do mesângio se correlaciona bem com as medidas de deterioração da função renal, como a proteinúria aumentada.

FIGURA 24-39 Glomerulosclerose diabética difusa e nodular (coloração PAS). Observe o aumento difuso da matriz mesangial e os nódulos acelulares PAS-positivos característicos.

Glomerulosclerose Nodular

Também é conhecida como **glomerulosclerose intercapilar ou doença de Kimmelstiel-Wilson**. As lesões glomerulares assumem a forma de nódulos de matriz, ovoides ou esféricos, frequentemente laminados, situados na periferia do glomérulo. Os nódulos são PAS-positivos e se situam no centro mesangial dos lóbulos glomerulares, podendo ser circundados por alças capilares periféricas patentes (Fig. 24-39) ou por alças que estão significativamente dilatadas. Os nódulos frequentemente mostram características de mesangiólise com desgaste da interface luz capilar/ mesangial e ruptura dos locais em que os capilares estão ancorados nos eixos mesangiais. O último pode produzir microaneurismas capilares decorrentes da distensão externa dos capilares livres como resultado das pressões e dos fluxos intracapilares. Em geral, nem todos os lóbulos no glomérulo individual estão envolvidos por lesões nodulares, mas até mesmo os lóbulos não envolvidos e os glomérulos mostram uma esclerose mesangial difusa surpreendente. Com o avanço da doença, os nódulos individuais aumentam e, eventualmente, podem comprimir e incorporar os capilares, obliterando o tufo glomerular. Com frequência, essas lesões nodulares estão acompanhadas por acúmulo proeminente de material hialino nas alças capilares (“**capas de fibrina**”) ou aderentes às cápsulas de Bowman (“**gotas capsulares**”). Tanto as arteríolas hilares glomerulares aferentes quanto as eferentes mostram hialinose. Como consequência das lesões glomerulares e arteriolares, os rins sofrem isquemia, desenvolvem atrofia tubular e fibrose intersticial e, em geral, sofrem contração geral no tamanho (Fig. 24-40). Aproximadamente 15% a 30% dos indivíduos com diabetes de longa duração desenvolvem glomerulosclerose nodular, que, na maioria dos casos, está associada a uma falência renal.

FIGURA 24-40 Nefroesclerose num doente com diabetes de longa duração. O rim foi cortado ao meio para demonstrar tanto a transformação granular difusa da superfície (*à esquerda*) como o marcado adelgaçamento do tecido da cortical (à direita). As características adicionais incluem algumas depressões irregulares, resultado da pielonefrite, e um cisto cortical incidental (extrema direita).

Aterosclerose e arteriolosclerose renal. Constituem parte da doença macrovascular nos diabéticos. O rim é um dos órgãos mais frequente e gravemente afetados; no entanto, as alterações nas artérias e arteríolas são similares àquelas encontradas por todo o corpo. A arteriolosclerose hialina afeta não somente a arteríola aferente, mas também a eferente. Raramente – se não nunca – encontra-se arteriolosclerose eferente em indivíduos que não têm diabetes.

Pielonefrite. É a inflamação aguda ou crônica dos rins que, em geral, começa no tecido intersticial e depois se espalha para afetar os túbulos. Tanto a forma aguda quanto a forma crônica dessa doença são mais comuns nos diabéticos do que na população em geral, e, uma vez afetados, os diabéticos tendem a apresentar um envolvimento mais grave. Um padrão especial de pielonefrite aguda, a **papilite necrotizante** (ou necrose papilar), é muito mais prevalente nos diabéticos do que nos não diabéticos.

Complicações Oculares Diabéticas

O olho é profundamente afetado pelo diabetes melito

A arquitetura e a microanatomia do olho são discutidas no Capítulo 29.

Hiperglicemia induzida pelo diabetes conduz à opacificação adquirida da lente, condição conhecida como *catarata*

O diabetes de longa data também está associado ao aumento da pressão intraocular (**glaucoma**) (ver adiante) e

aos danos resultantes no nervo óptico.

As mudanças histopatológicas mais profundas do diabetes são vistas na retina

A vasculopatia retinal do diabetes melito pode ser classificada em *retinopatia diabética de fundo (preproliferativa)* e *retinopatia diabética proliferativa* (Cap. 29).

Neuropatia Diabética

A prevalência da neuropatia periférica em indivíduos com diabetes depende da duração da doença; em geral, até 50% dos pacientes diabéticos apresentam clinicamente neuropatia periférica, e até 80% daqueles que tiveram a doença por mais de 15 anos. Isso é discutido, com mais detalhes, no Capítulo 27.

Manifestações Clínicas do Diabetes Crônico

A Tabela 24-7 resume algumas das características clínicas, genéticas e histopatológicas pertinentes que distinguem os diabetes tipo 1 e tipo 2. **Em ambos os tipos, os efeitos em longo prazo do diabetes, mais do que as complicações metabólicas agudas, é que são os responsáveis pela maioria esmagadora de morbidade e mortalidade**. Na maioria dos casos, essas complicações aparecem aproximadamente 15 a 20 anos após o início da hiperglicemia. A severidade das complicações crônicas está relacionada tanto com o grau quanto com a duração da hiperglicemia, como evidenciado pela atenuação do dano do órgão-alvo através do controle glicêmico eficaz em estudos prospectivos.

- **Complicações macrovasculares, como o infarto de miocárdio, a insuficiência vascular renal e os acidentes vasculares encefálicos, são as causas mais comuns de mortalidade no diabetes de longa duração**. Os diabéticos têm uma incidência 2 a 4 vezes maior de doença da artéria coronariana e apresentam risco quatro vezes maior de morte por causa de complicações cardiovasculares do que os não diabéticos. Igualmente, observa-se elevado risco de doença cardiovascular nos pré-diabéticos. De modo significativo, o infarto do miocárdio é quase tão comum nas mulheres diabéticas quanto nos homens diabéticos. Em contraste, é incomum em mulheres não diabéticas em idade reprodutiva. O diabetes é, com frequência, acompanhado por condições subjacentes que favorecem o desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos. Por exemplo, *hipertensão* é encontrada em aproximadamente 75% dos indivíduos com diabetes tipo 2 e potencializa os efeitos da hiperglicemia e da resistência à insulina na disfunção e na aterosclerose endoteliais. Outro risco cardiovascular visto com frequência em diabéticos é a *dislipidemia*, que inclui tanto os níveis aumentados de triglicerídeos e de LDL quanto os níveis diminuídos da lipoproteína "protetora", a lipoproteína de alta densidade (Cap. 11). Acredita-se que a resistência à insulina contribua para a "dislipidemia diabética" pelo favorecimento da produção hepática de lipoproteínas aterogênicas e pela supressão da captação dos lipídios circulantes nos tecidos periféricos. Finalmente, os diabéticos apresentam níveis elevados de PAI-1, que é um inibidor de fibrinólise e atua, portanto, como um pró--coagulante na formação de placas ateroscleróticas.
- *Nefropatia diabética é a principal causa da doença renal em estágio terminal nos Estados Unidos.* Cerca de 30% a 40% de todos os diabéticos desenvolvem evidências clínicas de nefropatia, porém uma fração consideravelmente pequena de pacientes com diabetes tipo 2 progridem para a doença renal terminal. No entanto, por causa da prevalência muito maior do diabetes tipo 2, esses pacientes constituem um pouco mais da metade dos pacientes diabéticos que começam a diálise a cada ano.

  A frequência da nefropatia diabética é fortemente influenciada pela composição genética da população em questão; por exemplo, americanos nativos, hispânicos e afro-americanos apresentam maior risco de desenvolver a doença renal terminal do que os brancos não hispânicos com diabetes tipo 2. As primeiras manifestações da nefropatia diabética é o surgimento de pequenas quantidades de albumina na urina (> 30 mg/dia, porém < 300 mg/dia), que é a microalbuminúria. Notavelmente, a *microalbuminúria* também é um marcador para a morbidade e a mortalidade cardiovascular fortemente aumentado no caso de pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2. Por isso, todos os pacientes com microalbuminúria devem ser avaliados para doença macrovascular, e a intervenção agressiva deve ser realizada, a fim de reduzir os fatores de risco cardiovascular. Sem intervenções específicas, aproximadamente 80% dos diabéticos do tipo 1 e 20% a 40% dos diabéticos tipo 2 irão desenvolver *nefropatia patente com macroalbuminúria* (> 300 mg de albumina urinária por dia) ao longo de 10 a 15 anos, geralmente acompanhada pelo aparecimento de hipertensão. A progressão da nefropatia patente para a fase final da doença renal é altamente variável, mas, em cerca de 20 anos, mais de 75% dos diabéticos

tipo 1 e aproximadamente 20% dos diabéticos tipo 2 com nefropatia desenvolverão doença renal terminal, o que requer diálise ou transplante renal.

- *Danos visuais*, **algumas vezes cegueira total, são uma das consequências mais temidas do diabetes de longa duração**. Cerca de 60% a 80% dos pacientes desenvolvem alguma forma de *retinopatia diabética* aproximadamente 15 a 20 anos depois do diagnóstico. A lesão fundamental da retinopatia – neovascularização – é atribuída à superexpressão de VEGF induzida por hipóxia na retina. O tratamento atual para essa condição inclui a administração intravítrea de agentes antiangiogênicos. Como já afirmado, os diabéticos também apresentam propensão aumentada para *glaucoma* e *formação de catarata*, ambos contribuindo para o dano visual no diabetes.
- A *nefropatia diabética* pode evocar uma variedade de síndromes clínicas, afligindo o sistema nervoso central, os nervos sensorimotores periféricos e o sistema nervoso autônomo. **O padrão mais frequente de envolvimento é a *polineuropatia simétrica distal* dos membros inferiores, que afeta tanto a função motora quanto a sensorial**. Ao longo do tempo, os membros superiores também podem ser envolvidos, aproximando-se, assim, de um padrão de polineuropatia de "luvas e meias". Outras formas incluem *neuropatia autonômica*, que produz distúrbios na função intestinal e na bexiga, e algumas vezes impotência sexual e *mononeuropatia diabética*, que pode manifestar-se como pés caídos, punhos caídos ou paralisia súbita dos nervos craniais isolados.
- **Diabéticos são afligidos pela suscetibilidade acentuada a infecções de pele e a tuberculose, pneumonia e pielonefrite**. Tais infecções causam a morte de cerca de 5% dos diabéticos. Em um indivíduo com neuropatia diabética, uma infecção trivial do dedo do pé pode ser o primeiro evento de uma longa sucessão de complicações (gangrena, bacteremia, pneumonia) que pode, por fim, levar à morte. A base da suscetibilidade acentuada é multifatorial e inclui funções neutrofílicas diminuídas (quimiotaxia, aderência ao epitélio, fagocitose e atividade microbiana) e produção de citocinas pelos macrófagos prejudicada. O comprometimento vascular também reduz a distribuição das células e moléculas circulantes que são requeridas pela defesa do hospedeiro.

Os números surpreendentes e o impacto social e econômico do diabetes já foram discutidos. Para a maior parte, o diabetes continua a ser um diagnóstico para toda a vida, sendo que o transplante de células das ilhotas pancreáticas tem o potencial de melhorar o diabetes de tipo 1 em muitos pacientes. Para alguns indivíduos com diabetes tipo 2, modificações na dieta, exercício e regimes para perda de peso podem reduzir a resistência à insulina e a hiperglicemia, pelo menos no início da doença. Entretanto, todos os pacientes acabarão por necessitar de alguma forma de intervenção terapêutica para manter o controle glicêmico.

Conceitos-chave

Diabetes Melito: Patogênese e Complicações em Longo Prazo

- O diabetes do tipo 1 é uma *doença autoimune* caracterizada pela destruição progressiva das células β das ilhotas, levando a uma deficiência absoluta de insulina. A anomalia imunológica fundamental no diabetes tipo 1 é uma falha da autotolerância em células T, e autoanticorpos circulantes para os antígenos das células das ilhotas (incluindo insulina) muitas vezes são detectados nos pacientes afetados.
- O diabetes tipo 2 não tem base autoimune; em vez disso, as características centrais de sua patogênese são *resistência à insulina* e disfunção das células β, resultando em deficiência relativa de insulina.
- A *obesidade* tem importante relação com a resistência à insulina (e, consequentemente, com o diabetes tipo 2), mediada através de vários fatores, incluindo excesso de ácidos graxos livres, citocinas liberadas a partir de tecidos adiposos (adipocitocinas) e inflamação.
- Formas monogênicas do diabetes são incomuns e causadas por defeitos de um único gene, que resultam na disfunção das células β primárias (p. ex., a mutação *glucoquinase*) ou conduzem a anomalias de sinalização do receptor de insulina-insulina (p. ex., mutações no gene do receptor de insulina).
- As complicações no longo prazo do diabetes são semelhantes em ambos os tipos e envolvem quatro mecanismos potenciais resultantes da hiperglicemia sustentada: formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), ativação da proteína cinase C (PKC), perturbações nas vias de poliol, levando a estresse

oxidativo e sobrecarga da via de hexosaminas.
• Complicações no longo prazo do diabetes incluem tanto a doença maior dos vasos (*macroangiopatia*), como aterosclerose, doença isquêmica cardíaca e isquemia dos membros inferiores, quanto a doença dos pequenos vasos (*microangiopatia*), a última se manifestando principalmente como retinopatia, nefropatia e neuropatia.

Tumores Neuroendócrinos do Pâncreas

A expressão preferido para designar os tumores das células das ilhotas pancreática ("tumores das células das ilhotas") é *tumores neuroendócrinos pancreáticos ou PanNETs*. São raras em comparação com os tumores do pâncreas exócrino, sendo responsáveis por somente 2% de todas as neoplasias pancreáticas. PanNETs podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do pâncreas, embebidas na substância do pâncreas ou surgindo nos tecidos peripancreáticos próximos. Assemelham-se a seus homólogos, os tumores carcinoides, encontrados no trato alimentar (Cap. 17). Esses tumores podem ser simples ou múltiplos e benignos ou malignos. As neoplasias endócrinas pancreáticas frequentemente produzem os hormônios pancreáticos, ou podem ser não funcionantes.

Como ocorre nas outras neoplasias endócrinas, é difícil predizer o comportamento da neoplasia endócrina pancreática com base apenas nos critérios de microscopia óptica. Os critérios inequívocos para a malignidade incluem as metástases, a invasão vascular e a infiltração local. O estado funcional do tumor tem algum impacto no prognóstico, já que aproximadamente 90% dos tumores produtores de insulina são benignos, enquanto 60% a 90% de outras neoplasias endócrinas pancreáticas funcionantes ou não funcionantes são malignas. Felizmente, os insulinomas são o subtipo mais comum de neoplasia endócrina pancreática.

Recentemente, o genoma de PanNETs esporádicas foi sequenciado, com identificação de alterações somáticas recorrentes em três principais genes ou vias:

• *MEN1*, que provoca a síndrome MEN familiar do tipo 1, que também é mutado em certo número de tumores neuroendócrinos esporádicos.
• A perda de função das mutações em genes supressores de tumor, tais como *PTEN* e *TSC2* (Cap. 7), que resultam na ativação da via de sinalização oncogênica mamífera TOR (mTOR).
• Mutações de inativação de dois genes, *alfa-talassemia/síndrome de retardo mental ligado ao X* (*ATRX*) e a proteína associada à morte de domínio (*DAXX*), que têm múltiplas funções celulares, incluindo a manutenção dos telômeros. É digno de nota que praticamente a metade das PanNETs apresenta uma mutação somática em qualquer *ATRX* ou *DAXX*, mas não em ambos, o que sugere que as proteínas codificadas funcionam numa via crítica comum.

As três síndromes mais comuns e mais clinicamente típicas associadas às neoplasias endócrinas pancreáticas são (1) *hiperinsulinismo*, (2) *hipergastrinemia* e *a síndrome de Zollinger-Ellison* e, (3) *neoplasia endócrina múltipla (MEN)* (descrita em detalhes adiante).

Hiperinsulinismo (Insulinoma)

Os tumores de células β (insulinomas) são as neoplasias endócrinas pancreáticas mais comuns, podendo produzir insulina suficiente para induzir hipoglicemia clinicamente significativa. O quadro clínico característico é dominado por episódios hipoglicêmicos, que ocorrem com níveis de glicose sanguínea abaixo de 50 mg/dL do soro. As manifestações clínicas incluem confusão, estupor e perda de consciência. Esses episódios são precipitados por jejum ou prática de exercícios e são prontamente aliviados pela alimentação ou administração parenteral de glicose.

Morfologia

Os insulinomas são mais frequentemente encontrados no pâncreas e, em geral, são benignos. A maioria é solitária, embora tumores múltiplos possam ser encontrados. Os carcinomas *autênticos*, que compõem apenas cerca de 10% dos casos, são diagnosticados com base na invasão local e nas metástases distantes. Em ocasiões raras, um insulinoma pode surgir em tecido pancreático ectópico. Nesses casos, a microscopia eletrônica revela os grânulos típicos das células β (Fig. 24-27).

Os **tumores solitários** são nódulos geralmente pequenos (com frequência, < 2 cm em diâmetro),

encapsulados, pálidos a vermelho-pardacentos, situados em qualquer lugar do pâncreas. Sob o aspecto histológico, esses tumores benignos se parecem extraordinariamente com ilhotas gigantes, com a preservação dos cordões regulares de células monótonas e sua orientação para a vasculatura. Nem mesmo as lesões malignas apresentam muita evidência de anaplasia, podendo apresentar-se ilusoriamente encapsuladas. A **deposição de amiloide** é um aspecto característico de muitos insulinomas (Fig. 24-41).

FIGURA 24-41 Neoplasia endócrina pancreática ("tumor das células da ilhota"). As células neoplásicas são monótonas e demonstram pleomorfismo ou atividade mitótica mínimos. Há deposição abundante de amiloide, característica de um insulinoma. Clinicamente, o paciente teve hipoglicemia episódica.

O hiperinsulinismo também pode ser causado por **hiperplasia focal ou difusa das ilhotas**. Essa modificação é encontrada ocasionalmente em adultos, porém é muito mais comumente encontrada como hiperinsulinismo congênito com hipoglicemia em recém-nascidos e crianças. Diversos cenários químicos podem resultar em hiperplasia das ilhotas (previamente conhecida como *nesidioblastose*), incluindo diabetes materno, síndrome de Beckwith-Wiedemann (Cap. 10) e mutações raras nas proteínas canal de K^+ nas células β ou no receptor de sulfonilureia. No diabetes materno, as ilhotas fetais respondem à hiperglicemia aumentando em tamanho e número. No período pós-natal, essas ilhotas hiperativas podem ser responsáveis por episódios graves de hipoglicemia. Em geral, esse fenômeno é transitório.

Aspectos Clínicos

Embora mais de 80% dos tumores das células das ilhotas demonstrem secreção excessiva de insulina, a hipoglicemia é branda em praticamente todos, à exceção de cerca de 20%, e muitos casos nunca se tornam clinicamente sintomáticos. Os achados laboratoriais críticos nos insulinomas são os altos níveis circulantes de insulina e a razão insulina/glicose elevada. Em geral, a remoção cirúrgica do tumor é seguida pela reversão imediata da hipoglicemia.

É importante observar que existem muitas outras causas de hipoglicemia além dos insulinomas. O diagnóstico

diferencial dessa anomalia metabólica inclui condições como sensibilidade anormal à insulina, doença hepática difusa, glicogenoses herdadas e produção ectópica de insulina por certos fibromas e fibrossarcomas retroperitoneais. Dependendo das circunstâncias clínicas, deve-se considerar a hipoglicemia induzida pela autoinjeção de insulina.

Síndrome de Zollinger-Ellison (Gastrinomas)

Em geral, a hipersecreção marcante de gastrina tem sua origem em tumores produtores de gastrina (*gastrinomas*), os quais apresentam tanta probabilidade de surgir no duodeno e nos tecidos moles peripancreáticos quanto no pâncreas (denominado "triângulo gastrinoma"). Falta concordância em relação à célula de origem desses tumores, embora pareça provável que as células endócrinas tanto do intestino quanto do pâncreas possam ser a fonte. Zollinger e Ellison chamaram a atenção pela primeira vez para a **associação entre as lesões das células das ilhotas pancreáticas, a hipersecreção de ácido gástrico e a ulceração péptica grave**, que estão presentes em 90% a 95% dos pacientes.

Morfologia

Mais da metade dos tumores produtores de gastrina são localmente invasivos ou já metastizaram no momento do diagnóstico. Em aproximadamente 25% dos pacientes, os gastrinomas surgem em conjunto com outros tumores endócrinos, como parte da síndrome de MEN-1 (ver a seguir); os gastrinomas associados a MEN-1 são frequentemente multifocais, embora os gastrinomas esporádicos costumem ser únicos. Assim como os tumores secretores de insulina do pâncreas, os tumores produtores de gastrina são histologicamente brandos e raramente mostram anaplasia marcante.

Na síndrome de Zollinger-Ellison, a hipergastrinemia dá origem à secreção de ácido gástrico extrema, o que, por sua vez, causa **ulceração péptica** (Cap. 17). Com frequência, as úlceras duodenais e gástricas são múltiplas e, embora sejam idênticas àquelas encontradas na população em geral, frequentemente mostram-se não responsivas a terapias. Além disso, as úlceras podem acometer locais incomuns, tal como o jejuno; **quando úlceras jejunais intratáveis são encontradas, deve-se considerar a síndrome de Zollinger-Ellison**.

Aspectos Clínicos

Mais de 50% dos pacientes apresentam diarreia; em 30% dos casos, esse é o sintoma de apresentação. O tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison envolve o controle da secreção de ácido gástrico pelo uso de inibidores de H^+,K^+ ATPases (Cap. 17) e excisão da neoplasia. A ressecção total da neoplasia, quando possível, elimina a síndrome. Os pacientes com metástases hepáticas têm uma expectativa de vida mais curta, com o crescimento progressivo do tumor levando à falência hepática geralmente em 10 anos.

Outras Neoplasias Endócrinas Pancreáticas Raras

Os *tumores das células α (glucagonomas)* estão associados a níveis séricos aumentados de glucagon e a uma síndrome que consiste em diabetes melito brando, erupção de pele característica (eritema migratório necrolítico) e anemia. Ocorrem com mais frequência em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa e são caracterizados por níveis extremamente elevados do glucagon plasmático.

Os *tumores das células δ (somatostinomas)* estão associados a diabetes melito, colelitíase, esteatorreia e hipocloridria. Têm uma localização extremamente difícil na fase pré-operatória. Níveis plasmáticos elevados de somatostatina são necessários para o diagnóstico.

O *VIPoma (diarreia aquosa, hipocalemia, acloridria ou síndrome WDHA)* induz uma síndrome característica, causada pela liberação de peptídeos intestinais vasoativos (VIP) pelo tumor. Alguns desses tumores são localmente invasivos e metastáticos. Deve-se realizar um ensaio para VIP em todos os pacientes com diarreia secretória grave. Os tumores da crista neural, como neuroblastomas, ganglioneuroblastomas e ganglioneuromas (Cap. 10) e feocromocitomas (ver adiante), também podem estar associados à síndrome do VIPoma.

Os *tumores carcinoides pancreáticos* produtores de serotonina e uma síndrome carcinoide atípica são extremamente raros. Os *tumores endócrinos pancreáticos secretores de polipeptídeos* se apresentam como lesões de

massa, dado que até mesmo os níveis plasmáticos elevados desse hormônio não causam sintomas.

Alguns tumores endócrinos pancreáticos e extrapancreáticos produzem dois ou mais hormônios. Além da insulina, do glucagon e da gastrina, os tumores endócrinos pancreáticos podem produzir ACTH, MSH, ADH, serotonina ou norepinefrina. Esses *tumores pluriormonais* precisam ser distinguidos das síndromes MEN (ver adiante), em que a multiplicidade dos hormônios é produzida por tumores em várias diferentes glândulas.

Glândulas adrenais

Córtex Adrenal

As *glândulas adrenais* são órgãos endócrinos pareados que consistem em córtex e medula, distinguindo-se em seu desenvolvimento, estrutura e função. Em essência, o córtex e a medula são duas glândulas acondicionadas como uma estrutura. O córtex adrenal tem três zonas. Abaixo da cápsula, está a camada estreita da zona glomerulosa. Uma zona reticular igualmente estreita limita a medula. Dividindo, está a ampla zona fasciculada, que constitui cerca de 75% do córtex total. O córtex adrenal sintetiza três tipos diferentes de esteroides: (1) os *glicocorticoides* (principalmente cortisol), que são sintetizados primariamente na zona fasciculada e em menor grau na zona reticular; (2) os *mineralocorticoides*, sendo o mais importante a aldosterona, que é gerada na zona glomerulosa; e (3) os *esteroides sexuais* (estrogênios e androgênios), que são amplamente produzidos na zona reticular. A medula adrenal é composta de células cromafínicas, que sintetizam e secretam catecolamina, principalmente epinefrina. As *catecolaminas* têm muitos efeitos e permitem adaptações rápidas às alterações no ambiente.

As doenças do córtex adrenal podem ser convenientemente divididas naquelas associadas ao hiperfuncionamento e naquelas associadas ao hipofuncionamento.

Hiperfuncionamento Adrenocortical (Hiperadrenalismo)

As síndromes de hiperfunção adrenal são causadas pela superprodução de três dos principais hormônios do córtex adrenal: (1) *síndrome de Cushing*, caracterizada pelo excesso de cortisol; (2) *hiperaldosteronismo*, como resultado de aldosterona em excesso; e (3) *síndromes androgênicas ou virilizantes*, causadas pelo excesso de androgênio. As características clínicas dessas síndromes se sobrepõem um pouco por causa das funções justapostas de alguns dos esteroides adrenais.

Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)

Patogênese

Esse distúrbio é causado por condições que produzem níveis elevados de glicocorticoides. Em geral, a síndrome de Cushing pode ser dividida em causas *exógenas* e *endógenas*. A maioria dos casos de síndrome de Cushing resulta da administração de glicocorticoides exógenos (síndrome de Cushing "iatrogênica"). As causas endógenas podem, por sua vez, ser divididas naquelas que são *dependentes do ACTH* e naquelas que são *independentes do ACTH* (Tabela 24-8).

Tabela 24-8

Causas Endógenas da Síndrome de Cushing

Causa	Frequência Relativa (%)	Razão entre Mulheres e Homens
ACTH-Dependente		
Doença de Cushing (adenoma hipofisário; raramente CRH	70	3,5 : 1
Síndrome de corticotropina ectópica (ACTH)	10	1 : 1
ACTH-Independente		
Adenoma adrenal	10	4 : 1
Carcinoma adrenal	5	1 : 1
Hiperplasia macronodular (expressão ectópica dos receptores hormonais, incluindo GIPR, LHR, receptores de vasopressina e serotonina)	< 2	1 : 1
Doença adrenal nodular pigmentada primária (mutações de *PRKAR1A* e *PDE11*)	< 2	1 : 1
Síndrome de McCune-Albright (mutações *GNAS*)	< 2	1 : 1

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; GIPR, receptor de polipéptido gastroinibidor; LHR, receptor do hormônio luteinizante; *PRKAR1A*, subunidade reguladora 1α da proteína cinase A; *PDE11*, fosfodiesterase 11A.

Nota: Essas etiologias são responsáveis pela síndrome de Cushing endógena. A causa mais comum da síndrome de Cushing é a administração de glicocorticoides exógenos (síndrome de Cushing iatrogênica).

Adaptado com permissão de Newell-Price J., *et al.*: Cushing syndrome. Lancet 367:1.605-1.616, 2006.

Os adenomas hipofisários secretores de ACTH são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de hipercortisolismo endógeno. Em reconhecimento a Harvey Cushing, neurocirurgião que publicou primeiro a descrição completa dessa síndrome, a forma hipofisária é conhecida como *doença de Cushing*. O distúrbio afeta as mulheres cerca de quatro vezes mais que os homens, ocorrendo, com mais frequência, nos adultos jovens. Na maioria dos casos, é causado por um *microadenoma hipofisário produtor de ACTH*. Em alguns casos, há um macroadenoma subjacente e raramente se verifica hiperplasia das células corticotróficas sem um adenoma distinto. A *hiperplasia celular corticotrófica* pode ser primária ou surgir secundariamente ao estímulo excessivo da liberação de ACTH por um tumor hipotalâmico produtor do hormônio liberador de corticotrofina (HLC). As glândulas adrenais em indivíduos com doença de Cushing são caracterizadas por graus variáveis de hiperplasia cortical nodular (ver adiante), causada pelos elevados níveis de ACTH. A hiperplasia cortical, por sua vez, é responsável pelo hipercortisolismo.

A *secreção ectópica de ACTH* pelos tumores não hipofisários é responsável por cerca de 10% da síndrome de Cushing dependente de ACTH. Em muitos casos, o tumor responsável é um *carcinoma de células pequenas do pulmão*, embora outras neoplasias, inclusive carcinoides, carcinomas medulares da tireoide e tumores de células das ilhotas, estejam associadas a essa síndrome. Além dos tumores que produzem o ACTH ectopicamente, uma neoplasia neuroendócrina ocasionalmente pode produzir o hormônio de liberação de corticotropina ectópico (HLC), o qual, por sua vez, leva à secreção de ACTH e ao hipercortisolismo. Assim como ocorre na variante hipofisária, as glândulas adrenais sofrem hiperplasia cortical bilateral, mas a rápida evolução declinante dos pacientes com esses cânceres frequentemente limita o aumento da adrenal. Essa variante da síndrome de Cushing é mais comum em homens e, em geral, ocorre aos 40 ou 50 anos.

As neoplasias adrenais primárias, como os adenomas (~10%) e os carcinomas (~5%) adrenais, são as causas subjacentes mais comuns da síndrome de Cushing independente de ACTH. A condição bioquímica *necessária* da síndrome de Cushing independente de ACTH é a presença de níveis séricos elevados de cortisol com baixos níveis de ACTH. Os carcinomas corticais tendem a produzir hipercortisolismo mais marcante do que os adenomas ou hiperplasias. Em casos de neoplasia unilateral, o córtex adrenal não envolvido e o córtex da glândula oposta sofrem atrofia por causa da supressão da secreção de ACTH.

A maioria das adrenais hiperplásicas são ACTH dependentes, e a *hiperplasia cortical primária* (ou seja, hiperplasia independente de ACTH) é incomum. Na *hiperplasia macronodular*, os nódulos são geralmente maiores que 3 mm em diâmetro. A hiperplasia macronodular é, tipicamente, uma condição não esporádica (não sindrômica) observada em adultos. Sabe-se agora que, embora a condição seja independente de ACTH, não é

inteiramente “autônoma”. Especificamente, a produção de cortisol é regulada pelos hormônios circulantes não ACTH, sendo resultado da superexpressão ectópica de seus receptores correspondentes nas células adrenocorticais. Tais hormônios não ACTH incluem peptídeo inibidor gástrico, LH, ADH, e seus receptores são superexpressos nas células corticais adrenais hiperplásicas. O mecanismo por meio do qual esses receptores para hormônios não ACTH são superexpressos nos tecidos adrenocorticais é, no entanto, desconhecido. Um subgrupo de hiperplasia macronodular surge na condição da síndrome de McCune-Albright (Cap. 26), caracterizada por mutações somáticas que ativam *GNAS*, que, por sua vez, codificam a $G_s\alpha$ estimulatória. Essa mutação em $G_s\alpha$ provoca hiperplasia através do aumento dos níveis intracelulares de AMPc, que é um importante segundo mensageiro em muitos tipos de células do sistema endócrino. Assim, não é de se estranhar que as mutações em várias outras proteínas envolvidas na sinalização de AMPc, tais como a subunidade reguladora de AMPc dependente da proteína cinase (codificada pelo gene *PRKAR1A*) e uma fosfodiesterase (uma enzima que degrada o de AMPc, codificada pelo gene *PDE11A*), também estejam associadas à hiperplasia cortical primária.

Morfologia

As principais lesões da síndrome de Cushing são encontradas nas glândulas hipofisária e adrenal. A **hipófise** mostra alterações independentemente da causa. A alteração mais comum, resultado dos altos níveis de glicocorticoides endógenos e exógenos, é chamada de **alteração hialina de Crooke**. Nessa condição, o citoplasma granular e basofílico normal das células produtoras de ACTH torna-se homogêneo e pálido na adenoipófise. Essa alteração resulta do acúmulo de filamentos intermediários de queratina no citoplasma.

Dependendo da causa do hipercortisolismo, as adrenais apresentam uma das seguintes alterações: (1) atrofia cortical, (2) hiperplasia difusa, (3) hiperplasia macronodular e micronodular e (4) adenoma ou carcinoma. Nos pacientes em que a síndrome resulta de glicocorticoides exógenos, a supressão do ACTH endógeno tem como sequela a **atrofia cortical** bilateral, decorrente da falta de estímulo das zonas fasciculada e reticular pelo ACTH. Nesses casos, a zona glomerulosa é de espessura normal, porque essa porção do córtex funciona independentemente do ACTH. Em contraste, em casos de hipercortisolismo endógeno, as adrenais são hiperplásicas ou contêm uma neoplasia cortical. A **hiperplasia difusa** é encontrada em indivíduos com a síndrome de Cushing dependente de ACTH (Fig. 24-42). Ambas as glândulas estão aumentadas, tanto sutil quanto marcantemente, pesando mais de 30 g. O córtex adrenal está difusamente espessado e variavelmente nodular, embora o último não seja pronunciado, como visto nos casos de hiperplasia nodular independente de ACTH. Sob o aspecto microscópico, o córtex hiperplásico demonstra uma zona reticular expandida e “pobre em lipídios”, compreendendo células eosinófilas compactas, circundadas por uma zona externa de células vacuoladas “ricas em lipídios”, semelhantes àquelas vistas na zona fasciculada. Em geral, qualquer nódulo presente é composto de células vacuoladas “ricas em lipídios”, que são responsáveis pela coloração amarelada das glândulas difusamente hiperplásicas. Em contraste, na **hiperplasia macronodular** as adrenais são quase inteiramente substituídas por nódulos proeminentes de tamanhos variados (≤ 3 cm), os quais contêm uma mistura de células pobres e ricas em lipídios. Diferentemente do que ocorre na hiperplasia difusa, as áreas entre os nódulos macroscópicos também demonstram evidência de nodularidade microscópica. A **hiperplasia micronodular** é composta de micronódulos de 1 a 3 mm, com pigmentos escuros (marrom a preto) e áreas atróficas entremeadas (Fig. 24-43). Acredita-se que o pigmento seja lipofuscina, um pigmento associado ao desgaste celular (Cap. 12).

FIGURA 24-42 Hiperplasia difusa da adrenal contrastada com a glândula adrenal normal. Na seção transversal, o córtex adrenal é amarelo e engrossado e uma nodularidade sutil é vista (contraste com a Fig. 24-46). Ambas as glândulas adrenais estavam difusamente hiperplásticas nesse paciente com síndrome de Cushing dependente de ACTH.

FIGURA 24-43 **A**, Hiperplasia adrenocortical micronodular com nódulos pigmentados proeminentes na glândula adrenal. **B**, No exame histológico, os nódulos são compostos de células contendo o pigmento lipofuscina, visto na parte direita do campo. (As fotografias são cortesia do Dr. Aidan Carney, Departamento de Medicina, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

As **neoplasias adrenocorticais primárias** que causam síndrome de Cushing podem ser malignas ou benignas. Os adenomas ou carcinomas funcionantes do córtex adrenal como fonte de cortisol não são morfologicamente distintos das neoplasias das adrenais não funcionantes (ver adiante). Tanto as lesões benignas quanto as malignas são mais comuns em mulheres dos 30 aos 50 anos. Os **adenomas** adrenocorticais são

tumores amarelos envoltos por cápsulas bem desenvolvidas, e a maioria pesa menos de 30 g. Microscopicamente, são compostos de células que são similares àquelas encontradas na zona fasciculada normal. Os **carcinomas** associados à síndrome de Cushing, pelo contrário, tendem a ser maiores do que os adenomas. Esses tumores são massas encapsuladas (ver mais detalhes adiante), frequentemente excedendo 200 a 300 g de peso, com todas as características anaplásicas de câncer. Com os tumores funcionantes, tanto benignos quanto malignos, o córtex adrenal adjacente e o córtex da glândula adrenal contralateral são atróficos, como resultado da supressão do ACTH endógeno pelos altos níveis de cortisol.

Curso Clínico

A síndrome de Cushing se desenvolve lentamente e pode ser muito suave em suas manifestações precoces. Os estágios iniciais desse distúrbio podem apresentar-se com hipertensão e ganho de peso (Tabela 24-9). Com o tempo, o padrão mais característico de deposição do tecido adiposo se torna aparente na forma de obesidade do tronco, rosto arredondado e acúmulo de gordura na parte posterior do pescoço e nas costas (*corcova de búfalo*). O hipercortisolismo causa uma atrofia seletiva das miofibras de contração rápida (tipo 2), resultando em massa muscular diminuída e fraqueza proximal nos membros. Os glicocorticoides induzem a gliconeogênese e inibem a captação de glicose pelas células, resultando em *hiperglicemia*, *glicosúria* e *polidipsia (diabetes secundária).* Os efeitos do catabolismo causam perda de colágeno e reabsorção óssea. Consequentemente, a *pele é fina, frágil e facilmente machucável*; a cicatrização de ferimentos é pouco eficaz; e as estrias cutâneas são particularmente comuns na área abdominal (Fig. 24-44). A reabsorção óssea resulta no desenvolvimento de *osteoporose*, com consequente dor nas costas e suscetibilidade a fraturas aumentada. As pessoas com síndrome de Cushing estão sob risco para uma variedade de infecções, porque os glicocorticoides suprimem a resposta imunológica. As manifestações adicionais abrangem diversos *distúrbios mentais*, incluindo mudanças de humor, depressão e psicose franca, assim como *hirsutismo* e *irregularidade menstrual*.

Tabela 24-9

Aspectos Clínicos da Síndrome de Cushing

Característica	Por cento
Obesidade ou ganho de peso	95%*
Pletora facial	90%
Face arredondada	90%
Diminuição da libido	90%
Pele fina	85%
Diminuição de crescimento linear em crianças	70-80%
Irregularidade menstrual	80%
Hipertensão	75%
Hirsutismo	75%
Depressão/labilidade emocional	70%
Facilidade em apresentar hematomas	65%
Intolerância à glicose	60%
Fraqueza	60%
Osteopenia ou fratura	50%
Nefrolitíase	50%

*100% em crianças.

Adaptado de Newell-Price J., *et al.*: Cushing syndrome. Lancet 367:1.605-1.616, 2006.

FIGURA 24-44 Paciente com síndrome de Cushing demonstrando obesidade central, rosto arredondado e estrias abdominais. (Reproduzido com a permissão de Lloyd RV, *et al.* (orgs.): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

O diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing se baseia no seguinte: (1) concentração de cortisol livre na urina por 24 horas, que está aumentada, e (2) perda do padrão diurno normal de secreção de cortisol. A determinação da causa da síndrome de Cushing depende do ACTH sérico e da medida da excreção urinária de esteroides após a administração de dexametasona (teste da supressão de dexametasona). Os resultados desses testes seguem três padrões gerais:

- Na síndrome de Cushing hipofisária, a forma mais comum, os níveis de ACTH estão elevados e não podem ser suprimidos pela administração de uma dose baixa de dexametasona. Por isso, não há redução na excreção urinária dos 17-hidroxicorticosteroides. No entanto, após a injeção de altas doses de dexametasona, a hipofisária responde diminuindo a secreção de ACTH, o que é refletido pela supressão da secreção urinária de esteroides.
- A secreção ectópica de ACTH resulta em um nível elevado de ACTH, mas sua secreção se mostra completamente insensível às baixas ou altas doses de dexametasona exógena.
- Quando a síndrome de Cushing é causada por um tumor adrenal, o nível de ACTH é muito baixo devido à inibição retroativa da hipófise. Assim como ocorre na secreção ectópica de ACTH, tanto baixas quanto altas doses de dexametasona falham em suprimir a excreção de cortisol.

Conceitos-chave

Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)

- A causa mais comum de hipercortisolismo é a administração exógena de esteroides.
- Na maioria das vezes, o hipercortisolismo endógeno é secundário a um microadenoma hipofisário produtor de ACTH (*doença de Cushing*), seguido de neoplasias primárias adrenais (hipercortisolismo *independente de ACTH*) e produção de ACTH paraneoplásico por tumores (p. ex., câncer de pulmão de células pequenas).
- As características morfológicas na adrenal podem variar de atrofia cortical bilateral (na doença induzida por esteroides exógenos) a bilateral difusa ou hiperplasia nodular (achado mais comum na síndrome de Cushing endógena) até uma neoplasia adrenocortical.

Hiperaldosteronismo Primário

O *hiperaldosteronismo* é o termo genérico para um grupo de condições intimamente relacionadas, caracterizadas pela secreção crônica de aldosterona em excesso. O hiperaldosteronismo pode ser primário ou secundário a uma causa externa à adrenal. O *hiperaldosteronismo primário* tem origem na superprodução autônoma de aldosterona, com a supressão resultante do sistema renina-angiotensina e *atividade diminuída da renina plasmática*. **A elevação da pressão sanguínea é a manifestação mais comum do hiperaldosteronismo primário**, sendo causada por um dos três mecanismos (Fig. 24-45):

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Causa mais comum

Segunda causa mais comum

Causa rara

Glicocorticoide supressível

Adenoma

Hiperaldosteronismo idiopático

ACTH

Aldosterona

Glomerulosa híbrida de células que respondem ao ACTH

Túbulo renal

Na

K

Vaso sanguíneo

Na é reabsorvido da urina tubular e de volta para a corrente sanguínea

K

K se desloca da corrente sanguínea para túbulo e é excretado

HIPERTENSÃO

FIGURA 24-45 As principais causas de hiperaldosteronismo primário e seus efeitos principais sobre o rim.

- *Hiperaldosteronismo idiopático bilateral* (IHA), caracterizado pela hiperplasia nodular bilateral das glândulas adrenais, é a causa subjacente mais comum de hiperaldosteronismo primário, representando cerca de 60% dos casos. Indivíduos com hiperaldosteronismo idiopático tendem a ser mais velhos e a ter hipertensão menos grave do que aquela apresentada nas neoplasias das adrenais. A patogênese do hiperaldosteronismo idiopático ainda não está clara, embora estudos recentes sugiram que um subconjunto de pacientes com hiperaldosteronismo idiopático familiar abrigue mutações germinativas de *KCNJ5*, que codifica um canal de potássio.
- *Neoplasia adrenocortical*, tanto o adenoma produtor de aldosterona (a causa mais comum) quanto, raramente, o carcinoma adrenocortical. Em aproximadamente 35% dos casos, o hiperaldosteronismo primário é causado por um adenoma secretor de aldosterona solitário, condição conhecida como *síndrome de Conn*. Essa síndrome acomete, com mais frequência, adultos de meia-idade e é mais comum em mulheres do que em homens (na razão de 2:1). Os adenomas múltiplos podem estar presentes em um paciente ocasional. As mutações somáticas de *KCNJ5* também estão presentes em um subconjunto de adenomas secretores de aldosterona.
- *Hiperaldosteronismo responsivo ao glicocorticoide* é uma causa incomum de hiperaldosteronismo familiar primário. Em algumas famílias, deriva de um rearranjo que envolve o cromossomo 8, colocando *CYP11B2* (o gene que codifica a aldosterona sintase) sob o controle do promotor do gene CYP11B1 responsivo ao ACTH. Assim, ACTH estimula a produção da aldosterona sintetase, a enzima responsável pelo último passo na síntese da aldosterona. Devido a essa circunstância incomum, a produção de aldosterona está sob o controle de ACTH

e se torna suprimida por dexametasona.

No *hiperaldosteronismo secundário*, em contraste, a liberação de aldosterona ocorre em resposta à ativação do sistema renina-angiotensina (Cap. 11). Caracteriza-se pelos *níveis aumentados de renina plásmatica* e é encontrado em condições como:

• Perfusão renal diminuída (nefrosclerose arteriolar, estenose da artéria renal).
• Hipovolemia e edemas arteriais (insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica).
• Gravidez (devido ao aumento do substrato da renina plasmática, induzido por estrogênio).

Morfologia

Os **adenomas produtores de aldosterona** são quase sempre lesões solitárias, pequenas (< 2 cm em diâmetro) e bem circunscritas, sendo encontrados com mais frequência no lado esquerdo que no direito. Tendem a ocorrer dos 30 aos 40 anos e acometem mais frequentemente as mulheres. Em geral, estão confinados dentro da glândula e não geram aumento visível, um ponto a ser lembrado na interpretação de imagens sonográficas e de varredura. São amarelados e brilhantes ao corte e, surpreendentemente, compostos por células corticais carregadas de lipídios que se parecem mais intimamente com as células da fasciculada do que com as células da glomerulosa (a fonte normal de aldosterona). No geral, as células tendem a ser uniformes em tamanho e forma e, ocasionalmente, há modesto pleomorfismo nuclear e celular (Fig. 24-51). Um aspecto característico dos adenomas produtores de aldosterona é a presença de inclusões citoplasmáticas eosinófila e laminadas, conhecidas como **corpos espironolactonas**, encontrados após o tratamento com a droga anti-hipertensiva espironolactona. Em contraste com os adenomas corticais associados à síndrome de Cushing, aqueles associados ao hiperaldosteronismo geralmente não suprimem a secreção de ACTH. Portanto, o córtex adrenal adjacente e aquele da glândula contralateral não são atróficos.

A **hiperplasia idiopática bilateral** é marcada por hiperplasia difusa e focal de células que se assemelham àquelas da zona glomerulosa normal. A hiperplasia está frequentemente em forma de cunha, estendendo-se da periferia ao centro da glândula. O aumento pode ser sutil e, como regra, o adenoma adrenocortical deve ser cuidadosamente excluído como causa de hiperaldosteronismo.

Curso Clínico

A consequência clínica mais importante do hiperaldosteronismo é a hipertensão. Com uma taxa de prevalência estimada em 5% a 10% entre os pacientes hipertensivos não selecionados, o hiperaldosteronismo primário pode ser a causa mais comum de hipertensão secundária (ou seja, hipertensão secundária a uma causa identificável). A prevalência do hiperaldosteronismo aumenta com a gravidade da hipertensão, alcançando aproximadamente 20% em pacientes que foram classificados como portadores de hipertensão resistente ao tratamento. Através de seus efeitos no receptor renal de mineralocorticoides, a aldosterona promove reabsorção de sódio, o que, consequentemente, aumenta a reabsorção de água, expandindo o volume do fluido extracelular e elevando o débito cardíaco.

Os efeitos em longo prazo da hipertensão induzida pelo hiperaldosteronismo são comprometimento cardiovascular (p. ex., hipertrofia ventricular esquerda e volumes diastólicos reduzidos) e aumento na prevalência dos eventos adversos, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. A *hipocalemia* foi considerada característica obrigatória do hiperaldosteronismo primário e, agora, números crescentes de pacientes normocalêmicos são diagnosticados. A hipocalemia resulta da perda renal de potássio e, quando presente, pode causar uma variedade de manifestações neuromusculares, incluindo fraqueza, parestesias, distúrbios visuais e, ocasionalmente, tetania franca.

O diagnóstico do hiperaldosteronismo primário é confirmado pelas razões elevadas entre a concentração de aldosterona plasmática e a atividade da renina plasmática; se o teste de mapeamento for positivo, deve-se realizar um *teste de supressão da aldosterona* confirmatório, porque muitas causas não relacionadas podem alterar a razão entre a aldosterona e a renina plasmáticas.

No hiperaldosteronismo primário, a terapia varia de acordo com a causa. Os adenomas são tratáveis por excisão cirúrgica. Em contraste, a intervenção cirúrgica não é muito benéfica em pacientes com hiperaldosteronismo primário decorrente de hiperplasia bilateral, o que frequentemente ocorre com crianças e

adultos jovens. Esses pacientes são mais bem conduzidos por medicamentos como um antagonista da aldosterona, a espironolactona. O tratamento do hiperaldosteronismo secundário se baseia na correção da causa subjacente que estimula o sistema renina-angiotensina.

Síndromes Adrenogenitais

Distúrbios de diferenciação sexual, como *virilização* ou *feminização*, podem ser causados por distúrbios gonadais primários (Cap. 22) e por diversos distúrbios adrenais primários. O córtex adrenal secreta dois compostos – deidroepiandrosterona e androstenediona – que podem ser convertidos em testosterona em diversos tecidos. Diferentemente dos androgênios gonadais, o ACTH regula a formação do androgênio adrenal (Fig. 24-46); portanto, a secreção excessiva pode ocorrer como uma síndrome "pura" e também como um componente da doença de Cushing. As causas adrenais do excesso de androgênio incluem as *neoplasias adrenocorticais* e um grupo de distúrbios que têm sido designados como *hiperplasia adrenal congênita (CAH)*.

Adenoipófise
ACTH
Adrenal hiperplásica
Colesterol
Pregnenolona
17
Progesterona
17-Hidroxiprogesterona
Desidroepiandrosterona
17
Bloqueio
21
11-desoxicorticosterona
17-hidroxiprogesterona
Androstenediona
11
Bloqueio
21
Corticosterona
11-deoxicortisol
Aldosterona
Cortisol
Testosterona
MINERALOCORTICOIDES
GLICOCORTICOIDES
ESTEROIDES SEXUAIS

FIGURA 24-46 Consequências da deficiência de hidroxilase C-21. A deficiência de 21-hidroxilase prejudica a síntese tanto de aldosterona como de cortisol em diferentes etapas (mostradas como um "bloqueio" na via de biossíntese). O decréscimo na inibição retroativa (linha tracejada) causa secreção aumentada de ACTH, resultando, em última instância, em hiperplasia adrenal e síntese aumentada de testosterona. Os locais de ação de 11-, 17- e 21-hidroxilase são mostrados pelos números nos círculos.

É mais provável que as *neoplasias adrenocorticais* associadas à virilização sejam *carcinomas adrenais secretores de androgênios* do que adenomas. Tais tumores estão frequentemente associados ao hipercortisolismo ("síndrome misturada") e são morfologicamente idênticos aos das outras neoplasias corticais, razão pela qual serão discutidos posteriormente.

A hiperplasia adrenal congênita representa um grupo de erros metabólicos autossômicos recessivos e herdados, caracterizado por deficiência ou total ausência de uma enzima particular envolvida na biossíntese de esteroides corticais, particularmente o cortisol (Fig. 24-46). Os precursores de esteroides que geram a etapa defeituosa na via são canalizados para outras vias, levando à produção aumentada de androgênios, que são responsáveis pela virilização. Simultaneamente, a deficiência de cortisol leva à secreção aumentada de ACTH, gerando hiperplasia adrenal. Certos defeitos enzimáticos também podem prejudicar a secreção de aldosterona, adicionando a *perda de sal* à síndrome virilizante. Outras deficiências enzimáticas podem ser incompatíveis com a vida ou, em casos raros, podem envolver somente a via da aldosterona sem o envolvimento do cortisol.

A *deficiência de 21-hidroxilase* (causada pelas mutações de *CYP21A2*) é, de longe, a mais comum, representando mais de 90% dos casos. A Figura 24-46 ilustra a esteroidogênese adrenal normal e as consequências da deficiência da 21-hidroxilase, que pode variar desde a ausência total até uma perda branda, dependendo da natureza da mutação do *CYP21A2*. Três síndromes distintivas foram descritas: (1) androgenitalismo com perda de sal ("clássico"), (2) androgenitalismo virilizante simples e (3) androgenitalismo "não clássico".

- A *síndrome perdedora de sal* resulta da incapacidade de converter progesterona em deoxicorticosterona por causa da ausência total de hidroxilase. Logo, virtualmente, não existe nenhuma síntese de mineralocorticoides, e, ao mesmo tempo, há bloqueio na conversão da hidroxiprogesterona em deoxicortisol, resultando em deficiência de síntese do cortisol. Em geral, esse padrão surge logo após o nascimento, porque, no útero, os eletrólitos e os fluidos podem ser mantidos pelos rins maternos. Há *perda de sais*, *hiponatremia* e *hipercalemia*, a qual induz acidose, *hipotensão*, colapso cardiovascular e possível morte. O bloqueio concomitante na síntese de cortisol e a produção em excesso dos androgênios, contudo, levam à virilização, o que é facilmente reconhecido nas mulheres ao nascimento ou no útero. Os homens que apresentam esse distúrbio geralmente não são reconhecidos ao nascimento, mas chamam atenção clínica 5 a 15 dias após, devido a alguma crise de perda de sal.
- A *síndrome adrenogenital virilizante simples sem perda de sal* (apresentando-se como ambiguidade genital) ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com deficiência da 21-hidroxilase. Esses pacientes geram mineracorticoides para prevenir a "crise" de perda de sal. No entanto, os níveis reduzidos de glicocorticoides não provocam inibição retroativa da secreção de ACTH. Logo, o nível de testosterona é aumentado, resultando em virilização progressiva.
- O *virilismo adrenal não clássico ou de início tardio* é significativamente mais comum do que os padrões clássicos já descritos. Há somente uma deficiência parcial na função da 21-hidroxilase, que é responsável pelo início tardio. Indivíduos com essa síndrome podem mostrar-se virtualmente assintomáticos ou apresentar manifestações brandas, como hirsutismo, acne e irregularidade menstrual. A HAC não clássica não pode ser diagnosticada na avaliação de rotina do recém-nascido, e o diagnóstico é geralmente apresentado pela demonstração dos defeitos biossintéticos na esteroidogênese.

Morfologia

Em todos os casos de HAC, as adrenais são bilateralmente hiperplásicas, algumas vezes aumentando de 10 a 15 vezes seu peso normal por causa da elevação sustentada no ACTH. O córtex da adrenal é espessado e nodular, e, ao corte, apresenta-se alargado, em tonalidade marrom, devido à depleção de todos os lipídios. As células proliferantes são, em sua maioria, células compactas, eosinófilas e depletadas de lipídios, entremeadas com células claras repletas de lipídios. A hiperplasia das células corticotróficas (produtores de ACTH) está presente na adenoipófise na maioria das pessoas com HAC.

Curso Clínico

Os aspectos clínicos desses distúrbios são determinadas pela deficiência enzimática específica e incluem alterações

relacionadas ao *excesso de androgênio*, com ou sem *deficiência de aldosterona* e *glicocorticoides*. A HAC afeta não somente as enzimas adrenais corticais, mas também os produtos sintetizados na medula. Elevados níveis de glicocorticoides intra-adrenais são necessários para facilitar a síntese das catecolaminas medulares (epinefrina e norepinefrina). Em pacientes com deficiência de 21-hidroxilase e perda grave de sais, uma combinação de níveis baixos de cortisol e defeitos desenvolvimentistas da medula (*displasia adrenomedular*) afeta profundamente a secreção das catecolaminas, predispondo ainda mais esses indivíduos à hipotensão e ao colapso circulatório.

Dependendo da natureza e da gravidade do defeito enzimático, o início dos sintomas clínicos pode ocorrer no período pós-natal, na infância tardia ou, menos comumente, na vida adulta. Por exemplo, na deficiência da 21-hidroxilase, a atividade androgênica excessiva causa sinais de masculinização nas mulheres, variando de hipertrofia clitoriana e pseudo-hermafroditismo em crianças a oligomenorreia, hirsutismo e acne em mulheres que estão na pós-puberdade. Nos homens, o excesso de androgênio está associado ao aumento da genitália externa e a outras evidências de puberdade precoce em pacientes pré-puberais e oligospermia em homens mais velhos.

Deve-se suspeitar de HAC em qualquer recém-nascido com genitália ambígua. Na infância, a deficiência enzimática grave pode representar uma ameaça à vida, com vômitos, desidratação e perda de sais. Indivíduos com HAC são tratados com glicocorticoides exógenos, os quais, além de fornecer níveis adequados de glicocorticoides, também suprimem os níveis de ACTH, diminuindo, assim, a síntese excessiva dos hormônios esteroides responsáveis por muitas das alterações clínicas. A suplementação com mineralocorticoides é necessária nas variantes de perda de sal da HAC. Com a disponibilidade de avaliações metabólicas neonatais de rotina para a HAC e a viabilidade dos testes moleculares para a detecção pré-natal das mutações na 21-hidroxilase, o resultado, mesmo no caso das variantes mais graves, melhorou significativamente.

Conceitos-chave

Síndromes Adrenogenitais

- O córtex adrenal pode secretar excesso de androgênio em uma de duas configurações: neoplasias adrenocorticais (em geral, carcinomas *virilizantes*) ou hiperplasia adrenal congênita (HAC).
- HAC consiste em um grupo de perturbações autossômicas recessivas, caracterizadas por defeitos na biossíntese de esteroides, normalmente o cortisol; o subtipo mais comum é causado pela deficiência da enzima 21-hidroxilase.
- A redução na produção de cortisol provoca aumento compensatório na secreção de ACTH, que, por sua vez, estimula a produção de androgênio. Os androgênios têm efeitos virilizantes, incluindo masculinização no gênero feminino (genitália ambígua, oligomenorreia, hirsutismo), puberdade precoce no gênero masculino e, em alguns casos, perda de sal (sódio) e hipotensão.
- A hiperplasia bilateral do córtex adrenal é característica, e um subconjunto de pacientes com deficiência na 21-hidroxilase também demonstra *displasia adrenomedular*.

Insuficiência Adrenocortical

A insuficiência adrenocortical, ou hipofuncionamento, pode ser causada tanto por doença primária da adrenal (hipoadrenalismo primário) quanto pela estimulação diminuída das adrenais **decorrente da deficiência de ACTH (hipoadrenalismo secundário)** (Tabela 24-10). Os padrões de insuficiência adrenocortical podem ser considerados de acordo com os seguintes tópicos: (1) insuficiência adrenocortical *aguda* primária (crise adrenal), (2) insuficiência adrenocortical *crônica* primária (*doença de Addison*) e (3) insuficiência adrenocortical secundária.

Tabela 24-10

Insuficiência Adrenocortical

Insuficiência Primária
Perda de Células Corticais
Hipoplasia adrenal congênita

Hipoplasia adrenal ligada ao X (gene *DAX1* em Xp21)
Hipoplasia adrenal do tipo "miniatura" (causa desconhecida)
Adrenoleucodistrofia (gene *ALD* em Xq28)
Insuficiência adrenal autoimune
Síndrome de poliendocrinopatia autoimune do tipo 1 (gene *AIRE1* em 21q22)
Síndrome de poliendocrinopatia autoimune do tipo 2 (poligênica)
Adrenalite autoimune isolada (poligênica)
Infecção
Síndrome da imunodeficiência adquirida
Tuberculose
Fungos
Necrose hemorrágica aguda (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*)
Amiloidose, sarcoidose, hemocromatose
Carcinoma metastático
Falha Metabólica na Produção Hormonal
Hiperplasia adrenal congênita (deficiência de cortisol e aldosterona com virilização)
Inibição induzida por medicamentos e esteroides de ACTH ou função celular cortical
Insuficiência Secundária
Doença Hipofisária do Hipotálamo
Neoplasia, inflamação (sarcoidose, tuberculose, piógenos, fungos)
Supressão Hipofisária do Hipotálamo
Administração de esteroides no longo prazo
Neoplasias produtoras de esteroides
ACTH, hormônio adrenocorticotrófico

Insuficiência Adrenocortical Aguda Primária

A insuficiência adrenocortical aguda primária ocorre em uma variedade de condições clínicas.

- Como uma *crise* em indivíduos que apresentam insuficiência adrenocortical crônica precipitada por qualquer forma de estresse que requeira aumento imediato na produção dos esteroides das glândulas incapazes de responder.
- Em pacientes mantidos com corticosteroides exógenos, em que a *suspensão abrupta de esteroides* ou a falha em aumentar as doses de esteroides em resposta a um estresse agudo podem precipitar uma crise da adrenal, devido à incapacidade de as glândulas atróficas produzirem hormônios glicocorticoides.
- Como resultado de *hemorragia adrenal maciça*, o que danifica o córtex das adrenais de modo a causar insuficiência adrenocortical aguda – como ocorre nos recém-nascidos logo após um parto prolongado e difícil, com trauma e hipóxia consideráveis. Isso também ocorre em alguns pacientes mantidos em terapia de anticoagulantes, em pacientes que desenvolvem, no pós-operatório, coagulação intravascular disseminada e infarto hemorrágico em consequência das adrenais e como complicação de infecção bacteriana disseminada; na última condição, é chamada de *síndrome de Waterhouse-Friderichsen*.

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

Essa síndrome catastrófica e incomum é caracterizada por:

- Infecção bacteriana grave, classicamente com septicemia causada por *Neisseria meningitidis*, mas ocasionalmente por organismos altamente virulentos, como espécies de *Pseudomonas*, pneumococos, *Haemophilus influenzae*, ou mesmo estafilococos.
- Hipotensão rapidamente progressiva levando ao choque.
- Coagulação intravascular disseminada associada com púrpura disseminada, particularmente da pele (Fig. 24-47).

FIGURA 24-47 Erupção purpúrica difusa em um paciente com síndrome de Waterhouse-Friderichsen. (Reproduzido com permissão de C. Vincentelli *et al.*, Am. J. Emerg. Med., 27:751, 2009.)

• Insuficiência adrenocortical de rápido desenvolvimento associada com hemorragia adrenal bilateral massiva.

A síndrome de Waterhouse-Friderichsen pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum em crianças. A base para a hemorragia das adrenais é incerta, mas pode ser atribuída à semeadura bacteriana direta dos pequenos vasos na adrenal, ao desenvolvimento da coagulação intravascular disseminada ou à disfunção endotelial causada por produtos microbianos e mediadores inflamatórios. Qualquer que seja a base, as adrenais são convertidas a sacos de sangue coagulado, os quais virtualmente obscurecem todos os detalhes subjacentes. O exame histológico revela que a hemorragia começa dentro da medula, próximo aos sinusoides venosos de parede fina, e então se espalha perifericamente no córtex, frequentemente deixando ilhas de células corticais reconhecíveis (Fig. 24-48). O reconhecimento precoce e a terapia apropriada devem ser instituídos de imediato, sob risco de a morte ocorrer dentro de poucas horas ou em poucos dias.

FIGURA 24-48 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Na autópsia, as adrenais são grosseiramente hemorrágicas e encolhidas; microscopicamente, pouca arquitetura cortical residual é discernível.

Insuficiência Adrenocortical Crônica Primária (Doença de Addison)

Em um artigo publicado em 1855, Thomas Addison descreveu alguns pacientes que sofriam de um grupo de sintomas, incluindo "abatimento e debilidade gerais, fraqueza marcante da ação cardíaca e mudança peculiar na cor da pele", associados à doença das "cápsulas adrenais" ou, na terminologia mais atual, glândulas adrenais. A doença de Addison, ou insuficiência adrenocortical crônica, é um distúrbio incomum que resulta da destruição progressiva do córtex da adrenal. Em geral, as manifestações clínicas da insuficiência cortical não aparecem até pelo menos 90% do córtex adrenal estar comprometido. As causas da insuficiência adrenocortical crônica estão listadas na Tabela 24-10. Embora todas as raças e ambos os gêneros possam ser afetados, certas causas da doença de Addison (p. ex., adrenalite autoimune) são muito mais comuns em brancos e mulheres.

Patogênese

Um grande número de doenças pode afetar o córtex adrenal, incluindo linfomas, amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, infecções fúngicas e hemorragia adrenal, porém mais de 90% de todos os casos são atribuíveis a um dos seguintes quatro distúrbios: adrenalite autoimune, tuberculose, Aids ou cânceres metastáticos.

- *Adrenalite autoimune* é responsável por 60% a 70% dos casos; é, de longe, a causa mais comum de insuficiência adrenal primária nos países desenvolvidos. Como o nome implica, há uma destruição autoimune das células esteroidogênicas. Nesses pacientes, têm-se detectado os autoanticorpos para diversas enzimas esteroidogênicas chaves (21 hidroxilase, 17-hidroxilase). A adrenalite autoimune pode ocorrer em uma de duas condições clínicas:
  - A *síndrome poliendócrina autoimune do tipo 1* (APS1), também conhecida como poliendocrinopatia autoimune, candidíase e distrofia ectodermal (APECED), é caracterizada por candidíase mucocutânea crônica e lesões de pele, esmalte dentário e unhas (distrofia ectodérmica), em associação com uma combinação de distúrbios autoimunes órgão-específicos (adrenalite autoimune, hipoparatireoidismo autoimune, hipogonadismo idiopático, anemia perniciosa), resultando na destruição dos órgãos-alvo. A APS1 é causada por mutações no gene regulador autoimune (*AIRE*) no cromossomo 21q22. O AIRE é expresso primariamente no timo, onde funciona como um fator de transcrição que promove a expressão de

muitos antígenos dos tecidos periféricos. As células T autorreativas que reconhecem esses antígenos são eliminadas (Cap. 6). Na ausência da função do AIRE, a tolerância das células T central para os antígenos do tecido periférico está comprometida, promovendo autoimunidade. Indivíduos com APS1 desenvolvem autoanticorpos contra IL-17 e IL-22, que são as principais citocinas efetoras secretadas por células T_H17 (Cap. 6). Devido ao fato de essas duas citocinas derivadas de T_H17 serem cruciais para a defesa contra infecções fúngicas, não é de se estranhar que os pacientes desenvolvam candidíase mucocutânea crônica.

- A *síndrome poliendócrina autoimune tipo 2* (APS2) geralmente começa nos primórdios da vida adulta e se apresenta como uma combinação de insuficiência da adrenal e tireoidite autoimune ou diabetes tipo 1. Diferentemente da APS1, não se desenvolvem candidíase mucocutânea, displasia ectodérmica e hipoparatireoidismo autoimune.

- *Infecções*, particularmente tuberculose e aquelas produzidas por fungos, podem causar insuficiência adrenocortical crônica primária. A *adrenalite tuberculosa*, que já foi responsável por até 90% da doença de Addison, tornou-se menos comum com o desenvolvimento de drogas antituberculose. Devido ao ressurgimento da tuberculose na maioria dos centros urbanos e à persistência da doença nos países desenvolvidos, essa causa de insuficiência adrenal deve ser mantida em mente. Quando presente, a adrenalite tuberculosa costuma estar associada a uma infecção ativa em outros locais, particularmente nos pulmões e no trato geniturinário. Entre os fungos, as infecções disseminadas causadas pelo *Histoplasma capsulatum* e pelo *Coccidioides immitis* podem resultar em insuficiência adrenocortical crônica. Aqueles que sofrem de Aids correm o risco de desenvolver insuficiência adrenal a partir de diversas complicações infecciosas (citomegalovírus, *Mycobacterium avium-intracellulare*) e não infecciosas (sarcoma de Kaposi).
- *Neoplasias metastáticas* que envolvem as adrenais são outra causa de insuficiência adrenal. As adrenais são um local regularmente comum para metástases em pacientes com carcinoma disseminado. Embora a função adrenal seja preservada na maioria desses pacientes, por vezes os tumores metastáticos destroem o córtex adrenal a ponto de produzir um grau de insuficiência adrenal. Os carcinomas de pulmão e mama são a fonte da maioria das metástases, embora muitas outras neoplasias, inclusive os carcinomas gastrointestinais, o melanoma maligno e as neoplasias hematopoiéticas, também possam metastizar para as adrenais.
- *Causas genéticas da insuficiência* adrenal incluem: hipoplasia adrenal congênita (*hipoplasia adrenal congênita*) e *adrenoleucodistrofia*. A adrenoleucodistrofia é descrita no Capítulo 28. A hipoplasia adrenal congênita é uma doença rara, ligada ao X, causada por mutações do gene que codifica o fator de transcrição implicado no desenvolvimento adrenal.

Morfologia

As alterações anatômicas nas glândulas adrenais dependem de uma doença subjacente. A **adrenalite autoimune primária** é caracterizada por glândulas irregularmente contraídas, de difícil identificação no tecido adiposo suprarrenal. Histologicamente, o córtex contém apenas células corticais residuais em uma rede colapsada de tecido conjuntivo. Observamos um infiltrado linfocitário variável presente no córtex, que pode estender-se até a medula adjacente, embora a medula esteja preservada (Fig. 24-49). Nos casos de **doença tuberculosa e fúngica**, a arquitetura da adrenal é destruída por uma reação inflamatória granulomatosa idêntica àquela encontrada em outros locais de infecção. Quando o hipoadrenalismo é causado por **carcinoma metastático**, as adrenais estão aumentadas e a arquitetura normal é obscurecida pela neoplasia infiltrante.

FIGURA 24-49 Adrenalite autoimune. Além da perda de todas as células corticais, com exceção de uma fina borda, existe um extenso infiltrado de células mononucleares.

Curso Clínico

A doença de Addison começa insidiosamente e não chama a atenção até que os níveis de glicocorticoides e mineralocorticoides circulantes estejam significativamente diminuídos. As manifestações iniciais incluem *fraqueza progressiva e cansaço fácil*, podendo ser interpretadas como reclamações não específicas. Os distúrbios *gastrointestinais* são comuns e incluem anorexia, vômitos, perda de peso e diarreia. Em indivíduos com doença adrenal primária, a *hiperpigmentação* da pele, particularmente das áreas expostas ao sol e nos pontos de pressão, como pescoço, cotovelos, joelhos e articulações dos dedos, é muito característica. Essa hiperpigmentação é causada pelos elevados níveis de pró-opiomelanocortina (POMC), que é derivada da adenoipófise e é uma precursora tanto do ACTH quanto do hormônio estimulador de melanócitos (MSH). Contrariamente, a hiperpigmentação não é observada em pessoas com insuficiência adrenocortical causada por doença hipofisária primária ou hipotalâmica. A atividade mineralocorticoide em pessoas com insuficiência adrenal primária resulta em retenção de potássio e perda de sódio, com consequente *hipercalemia*, *hiponatremia*, *depleção de volume* e *hipotensão*. Ocasionalmente, pode ocorrer hipoglicemia como resultado da deficiência de glicocorticoides e da gliconeogênese prejudicada. Nesses pacientes, fatores de estresse como infecções, traumas ou procedimentos cirúrgicos podem precipitar uma crise adrenal aguda, manifestando-se por vômito intratável, dor abdominal, hipotensão, coma e colapso vascular. A morte ocorre de forma muito rápida, a menos que se inicie imediatamente terapia com corticosteroides.

Conceitos-chave

Insuficiência Adrenocortical (Hipoadrenalismo)

- A insuficiência adrenocortical primária pode ser aguda (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen) ou crônica (Doença de Addison).
- A insuficiência adrenal crônica, no mundo desenvolvido, na maioria das vezes é secundária à *adrenalite autoimune*, que ocorre no contexto de uma das duas síndromes autoimunes poliendocrinas: APS1 (causada por

mutações no gene *AIRE*) ou APS2. A APS1 é caracterizada por agressão autoimune contra vários órgãos endócrinos e autoanticorpos contra a IL-17.

- A tuberculose e as infecções causadas por patógenos oportunistas, associadas ao vírus da imunodeficiência humana e a tumores metastáticos para as adrenais, são as outras causas importantes de hipoadrenalismo crônico.
- Em geral, os pacientes apresentam fadiga, fraqueza e distúrbios gastrointestinais. A insuficiência adrenocortical primária também é caracterizada por níveis elevados de ACTH associados à pigmentação da pele.

Insuficiência Adrenocortical Secundária

Qualquer distúrbio do hipotálamo e da hipófise, como câncer metastático, infecção, enfarto ou irradiação, que reduz a produtividade de ACTH leva à síndrome do hipoadrenalismo, que guarda muitas similaridades com a doença de Addison. De forma análoga, a administração prolongada de glicocorticoides exógenos suprime a produtividade de ACTH e a função adrenal. Com a doença secundária, a hiperpigmentação da doença de Addison primária está ausente, porque os níveis do hormônio estimulador de melanócitos não estão elevados. As manifestações também diferem no fato de que o hipoadrenalismo secundário é caracterizado pela produção deficiente de cortisol e androgênio, mas pela síntese normal, ou quase normal, de aldosterona. Portanto, não se observam insuficiência adrenal resultante do mau funcionamento da hipófise, hiponatremia marcante ou hipercalemia.

A deficiência de ACTH pode ocorrer sozinha, mas, em alguns casos, é apenas um componente do pan-hipopituitarismo, estando associada a múltiplas deficiências hormonais tróficas. A doença secundária pode ser diferenciada da doença de Addison pela demonstração dos baixos níveis do ACTH plasmático na anterior. Em pacientes com a doença primária, a destruição do córtex adrenal reduz a resposta ao ACTH exogenamente administrado, enquanto, naqueles com hipofuncionamento secundário, observa-se aumento imediato nos níveis plasmáticos de cortisol.

Morfologia

Nos casos de hipoadrenalismo secundário à doença hipotalâmica ou hipofisária (**hipoadrenalismo secundário**), dependendo da gravidade da deficiência do ACTH, as adrenais podem estar moderada ou significativamente diminuídas em tamanho. Em geral, as pequenas glândulas achatadas mantêm sua coloração amarela como resultado de uma pequena quantidade de lipídios residuais. O córtex pode estar reduzido a uma fita fina, composta principalmente da zona glomerulosa. A medula não é afetada.

Neoplasias Adrenocorticais

A partir das seções prévias, fica evidente que as neoplasias adrenais funcionantes podem ser responsáveis por qualquer uma das várias formas de hiperadrenalismo. Os adenomas e carcinomas são quase igualmente comuns em adultos; em crianças, os carcinomas predominam. Embora a maior parte das neoplasias corticais seja esporádica, duas síndromes cancerosas familiares estão associadas à predisposição ao desenvolvimento de carcinomas adrenocorticais: síndrome de Li-Fraumeni, em pacientes que abrigam mutações germinativas no gene *TP53* (Cap. 7), e síndrome de Beckwith-Wiedemann, uma desordem de impressão epigenética (Cap. 10).

Os adenomas funcionantes estão mais comumente associados ao hiperaldosteronismo e à síndrome de Cushing, enquanto a neoplasia virilizante é mais suscetível a se apresentar como um carcinoma. No entanto, nem todas as neoplasias adrenocorticais produzem hormônios esteroides. *As neoplasias funcionantes e não funcionantes não podem ser distinguidas com base em suas características morfológicas*. A determinação da funcionalidade se baseia na avaliação clínica e na medição dos hormônios ou metabólitos hormonais no sangue.

Morfologia

A maioria dos **adenomas adrenocorticais** é clinicamente silenciosa e, em geral, é encontrada acidentalmente

na necropsia ou durante um exame de imagem para uma causa não relacionada (veja a discussão sobre "incidentalomas" adrenais, mais adiante). O adenoma cortical típico é uma lesão nodular, bem circunscrita, com cerca de 2,5 cm de diâmetro, que expande a adrenal (Fig. 24-50). Em contraste com os adenomas funcionantes, que estão associados à atrofia do córtex adjacente, o córtex adjacente aos adenomas não funcionantes é normal. Em geral, na superfície de corte, os adenomas são amarelos a amarelo-pardos devido à presença de lipídios.

FIGURA 24-50 Adenoma adrenal cortical. O adenoma se distingue da hiperplasia nodular por sua natureza solitária e circunscrita. O estado funcional de um adenoma adrenal cortical não pode ser previsto a partir de sua aparência macroscópica ou microscópica.

Microscopicamente, os adenomas são compostos pore células similares àquelas que povoam o córtex adrenal normal. Os núcleos tendem a ser pequenos, embora algum grau de pleomorfismo possa ser encontrado mesmo nas lesões benignas ("atipia endócrina"). O citoplasma das células neoplásicas varia desde eosinófilo até vacuolado, dependendo de seu conteúdo lipídico (Fig. 24-51). Em geral, a atividade mitótica é pouco expressiva.

FIGURA 24-51 Características histológicas de um adenoma adrenocortical. As células neoplásicas são vacuoladas por causa da presença de lipídio intracitoplasmático. Há pleomorfismo nuclear leve. Observam-se atividade mitótica e necrose.

Os **carcinomas adrenocorticais** são neoplasias raras que podem ocorrer em qualquer idade, inclusive na infância. Provavelmente, são mais funcionantes do que os adenomas e, com frequência, estão associados ao virilismo ou a outras manifestações clínicas do hiperadrenalismo. Na maioria dos casos, os carcinomas adrenocorticais são lesões grandes e invasivas, muitas excedendo 20 cm de diâmetro, o que destrói a glândula adrenal nativa (Fig. 24-52). Pode ser difícil distinguir as lesões menos comuns, menores e mais bem circunscritas de um adenoma. Na superfície de corte, os carcinomas adrenocorticais são tipicamente lesões variegadas e mal demarcadas,contendo áreas de necrose, hemorragia e degeneração cística. Os cânceres das adrenais apresentam forte tendência a invadir a veia adrenal, a veia cava e os vasos linfáticos. As metástases para os linfonodos regionais e periaórticos são comuns, assim como a disseminação hematogênica para os pulmões e outras vísceras. A sobrevida média dos pacientes é de cerca de 2 anos.

FIGURA 24-52 Carcinoma adrenal. O tumor necrosado e hemorrágico diminui o rim e comprime seu polo superior.

Microscopicamente, os carcinomas adrenocorticais podem ser compostos por células bem diferenciadas, semelhantes àquelas vistas nos adenomas corticais, ou células bizarras, monstruosamente gigantes (Fig. 24-53), que podem ser de difícil distinção em relação às células de um carcinoma indiferenciado metastático para a adrenal. Entre esses extremos, encontram-se cânceres com graus moderados de anaplasia, alguns compostos predominantemente de células fusiformes. Os carcinomas, em especial aqueles de origem broncogênica, podem resultar em metástases para as adrenais, podendo ser difícil distingui-los dos carcinomas corticais primários. Observe que as metástases para o córtex adrenal são significativamente mais comunss do que os carcinomas adrenocorticais primários.

FIGURA 24-53 O carcinoma adrenal **(A)** revelando marcante anaplasia, em contraste com as células corticais adrenais normais **(B)**.

Outras Lesões Adrenais

Os cistos da adrenal são relativamente incomuns. No entanto, com a adoção de técnicas sofisticadas de exames de imagem abdominal, cada vez é mais comum detectar essas lesões. Os cistos maiores podem produzir massa abdominal e dor no flanco. Tanto as neoplasias corticais quanto as medulares podem sofrer necrose e degeneração cística, apresentando-se como "cistos não funcionantes".

Em geral, os *mielolipomas* adrenais são lesões benignas compostas de tecido adiposo maduro e células hematopoiéticas. Embora a maioria dessas lesões represente achados acidentais, mielolipomas ocasionais podem alcançar grandes proporções. Histologicamente, os adipócitos maduros são misturados com agregados de células hematopoiéticas que pertencem a todas as três linhagens. Focos de mudanças mielolipomatosas podem ser vistos em tumores corticais e nas adrenais com hiperplasia cortical.

Incidentaloma adrenal é um termo um tanto jocoso que entrou no jargão médico com os avanços nos exames de imagem que levaram à descoberta acidental de massas adrenais em indivíduos assintomáticos ou naqueles em que as reclamações presentes não estão diretamente relacionadas com a glândula adrenal. A prevalência estimada na população de "incidentalomas" descobertos pelos exames de imagem é de aproximadamente 4%, aumentando de acordo com a idade na prevalência. Felizmente, a maioria dos incidentalomas adrenais é de pequenos adenomas corticais não secretores sem importância clínica.

Medula Adrenal

A medula adrenal é distinta do córtex quanto a desenvolvimento, função e estrutura. É composta de células especializadas da crista neural (neuroendócrinas), chamadas de *células* cromafins, e de células de suporte (sustentaculares). A medula adrenal é a principal fonte de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) do corpo. As células neuroendócrinas, similares às células cromafins, estão amplamente dispersas em um sistema extra-adrenal de grupos e nódulos que, junto com a medula adrenal, compõem o *sistema paraganglionar*. Esses paragânglios extra-adrenais estão intimamente associados ao sistema nervoso autônomo e são divididos em três grupos com base em sua distribuição anatômica: (1) branquiométrico, (2) intravagal e (3) aórtico simpático. Os paragânglios branquiomérico e intravagal associados ao sistema parassimpático se situam nas proximidades das principais artérias e nervos cranianos da cabeça e do pescoço, incluindo os corpos carotídeos (Cap. 16). Os paragânglios intravagais, como o nome implica, estão distribuídos ao longo do nervo vago. A cadeia aórtico-simpática é encontrada em associação com o gânglio segmental do sistema simpático e, portanto, está distribuída principalmente lado a lado com a aorta abdominal. Os órgãos de Zuckerkandl, próximos à bifurcação aórtica, pertencem a esse grupo.

As doenças mais importantes da medula da adrenal são as neoplasias, que incluem neoplasias de células cromafins (*feocromocitomas*) e neoplasias neuronais (*tumores neuroblásticos*). Os neuroblastomas e outros tumores neuroblásticos são discutidos no Capítulo 10.

Feocromocitoma

Os feocromocitomas são neoplasias compostas de células cromafins, que sintetizam e liberam catecolaminas e, em alguns casos, hormônios peptídicos. É importante reconhecer esses tumores porque são uma causa rara de hipertensão cirurgicamente corrigível. Tradicionalmente, as características do feocromocitoma têm sido resumidas pela "regra dos 10s".

- *Dez por cento dos feocromocitomas são extra-adrenais*, ocorrendo em locais como os órgãos de Zuckerkandl e o corpo carotídeo. Os feocromocitomas que se desenvolvem nos paragânglios extra-adrenais recebem o nome de *paragangliomas* e são discutidos no Capítulo 16.
- *Dez por cento dos feocromocitomas adrenais esporádicos são bilaterais*. Essa configuração pode surgir em até 50% dos casos que estão associados às síndromes familiares (ver adiante).
- *Dez por cento dos feocromocitomas adrenais são biologicamente malignos*, definidos pela presença de uma doença metastásica. A malignidade é mais comum (20% a 40%) em paragangliomas extra-adrenais e em tumores que surgem na condição de mutações na linhagem germinativa (ver adiante).
- *Dez por cento dos feocromocitomas adrenais não estão associados à hipertensão*. Dos 90% que se apresentam com hipertensão, aproximadamente dois terços têm episódios "paroxísticos" associados ao aumento súbito na pressão sanguínea e a palpitações, que podem, ocasionalmente, ser fatais.

Uma regra "tradicional" dos 10%, que agora foi modificada, pertence aos casos familiares. Atualmente,

reconhece-se que *até 25% dos indivíduos com feocromocitomas e paragangliomas abrigam mutações na linhagem germinativa* em pelo menos um de seis genes conhecidos (Tabela 24-11). Os pacientes com mutações na linhagem germinativa são tipicamente mais jovens na apresentação do que aqueles com tumores esporádicos e desenvolvem doença bilateral com mais frequência. Os genes afetados recaem em duas grandes classes – aqueles que estimulam a sinalização da via do receptor do fator de crescimento (p. ex., *RET*, *NF1*) e aqueles que aumentam a atividade do fator de transcrição HIF-1α. Lembre-se de que o gene VHL codifica uma proteína supressora de tumor que é necessária à degradação dependente de oxigénio de HIF-1α e está mutado em pacientes com a síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), a qual, por sua vez, está associada a uma variedade de tumores, incluindo o feocromocitoma. Outros casos familiares de feocromocitoma estão associados a mutações germinativas em genes que codificam componentes do complexo da desidrogenase succinato (*SDHB*, *SDHC* e *SDHD*). Esse complexo está envolvido no transporte de elétrons mitocondriais e na detecção de oxigênio, acreditando-se que tais mutações também conduzem à regulação positiva de HIF-1α, que parece ser um indutor oncogênico chave nesse tipo de tumor.

Tabela 24-11

Síndromes Familiares Associadas a Feocromocitoma e Paragangliomas Extra-adrenais

Síndrome	Gene	Lesão Associada	Outras Características
Neoplasia endócrina múltipla, tipo 2A (MEN-2A)	*RET*	Feocromocitoma	Carcinoma medular da tireoide
			Hiperplasia da paratireoide
Neoplasia endócrina múltipla, tipo 2B (MEN-2B)	*RET*	Feocromocitoma	Carcinoma medular da tireoide
			Hábito marfanoide
			GNs mucocutâneo
Neurofibromatose tipo 1 (NF1)	*NF1*	Feocromocitoma	Neurofibromatose
			Manchas café com leite
			Glioma do nervo óptico
von Hippel-Lindau (VHL)	*VHL*	Feocromocitoma, paraganglioma (incomum)	Carcinoma de células renais
			Hemangioblastoma
			Neoplasia endócrina do pâncreas
Paraganglioma familiar 1	*SDHD*	Feocromocitoma, paraganglioma	
Paraganglioma familiar 3	*SDHC*	Paraganglioma	
Paraganglioma familiar 4	*SDHB*	Feocromocitoma, paraganglioma	

GN, Ganglioneuroma; NF1, neurofibromina; SDHB, complexo desidrogenase de succinato, subunidade B; SDHC, complexo desidrogenase de succinato, subunidade C; SDHD, complexo desidrogenase de succinato, subunidade D.

Adaptado com permissão de Elder EE, *et al.*: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J. Surg. Oncol. 89:193-201, 2005.

Morfologia

Os feocromocitomas variam de pequenas lesões circunscritas, confinadas à adrenal (Fig. 24-54), a grandes massas hemorrágicas que pesam quilogramas. O peso médio de um feocromocitoma é 100 g, mas pesos de 1 g até 4.000 g já foram descritos. Os tumores maiores são bem demarcados por tecido conjuntivo e por tecido da medula ou da cortical. As trabéculas fibrosas e ricamente vascularizadas do tumor produzem um padrão lobular. Em muitos tumores, os remanescentes da glândula adrenal podem ser vistos distendidos sobre a superfície ou aderidos a um polo. Aos cortes, as superfícies dos feocromocitomas menores têm coloração amarelo-acastanhada. As lesões maiores tendem a ser hemorrágicas, necróticas e, em geral, destroem a glândula adrenal. A incubação de tecido fresco com uma solução de dicromato de potássio muda o tumor para uma

coloração marrom-escura, devido à oxidação das catecolaminas armazenadas, o que lhe dá o nome de **cromafins**.

FIGURA 24-54 Feocromocitoma. O tumor está envolto pelo córtex adelgaçado e demonstra áreas de hemorragia. A adrenal residual em forma de vírgula é vista abaixo. (Cortesia do Dr. Jerrold R. Turner, Departamento de Patologia, University of Chicago Hospitals, Chicago, Illinois.)

O padrão histológico do feocromocitoma é muito variável. Os tumores são compostos por agrupamentos de células cromafins fusiformes e poligonais ou células principais, que estão rodeadas por células sustentaculares em pequenos ninhos ou alvéolos (***zellballen***) que são supridos por uma rica rede vascular (Fig. 24-55). Em geral, o tipo dominante celular não é o de células pequenas ou fusiformes; vários padrões podem ser encontrados em um tumor. O citoplasma tem uma aparência finamente granular, mais bem demonstrada com colorações pela prata, devido à presença de grânulos que contêm catecolaminas. Em geral, os núcleos apresentam-se de redondos a ovoides, com cromatina pontilhada em forma de "sal e pimenta", característica dos tumores neuroendócrinos. A microscopia eletrônica revela números variáveis de grânulos secretórios eletrondensos, envoltos por uma

membrana (Fig. 24-56). A imunorreatividade para marcadores neuroendócrinos (cromogranina e sinaptofisina) é vista nas células principais, enquanto as células sustentaculares periféricas se coram com anticorpos contra a S-100, uma proteína ligante de cálcio expressa por vários tipos de células mesenquimais.

FIGURA 24-55 Feocromocitomas demonstrando ninhos característicos de células (*zellballen*), com citoplasma abundante. Os grânulos contendo catecolamina não são visíveis nessa preparação. Não é raro encontrar células bizarras mesmo em feocromocitomas que são biologicamente benignos. (Cortesia do Dr. Jerrold R. Turner, Departamento de Patologia, University of Chicago Hospitals, Chicago, Illinois.)

FIGURA 24-56 Micrografia eletrônica de feocromocitoma. Esse tumor contém grânulos de secreção envoltos por membrana nos quais estão armazenadas as catecolaminas (30.000×).

Às vezes, é difícil determinar a malignidade nos feocromocitomas. **Não há característica histológica que possa prever, de forma confiável, seu comportamento clínico**. Diversas características histológicas, como número de mitoses, necrose tumoral confluente e morfologia fusiforme, foram associadas ao comportamento agressivo e ao risco aumentado de metástase, mas não são totalmente confiáveis. Tumores com características histológicas "benignas" cursam com metástases, enquanto tumores bizarramente pleomórficos permanecem confinados à glândula adrenal. De fato, pleomorfismos celular e nuclear, incluindo a presença de células gigantes e figuras mitóticas, são vistos com frequência em feocromocitomas benignos, embora a monotonia celular esteja paradoxalmente associada a um comportamento agressivo. Até mesmo a invasão capsular e vascular pode ser encontrada em lesões benignas. **Portanto, o diagnóstico definitivo de malignidade em feocromocitomas se fundamenta exclusivamente na presença de metástases,** as quais podem envolver linfonodos regionais, assim como sítios distantes, incluindo fígado, pulmão e ossos.

Curso Clínico

A manifestação clínica dominante do feocromocitoma é a *hipertensão*, observada em 90% dos pacientes. Cerca de dois terços dos pacientes com hipertensão demonstram *episódios paroxísticos*, que são descritos como elevações íngremes e abruptas na pressão sanguínea, associados a taquicardia, palpitações, sudorese, tremores e sensação de apreensão. Esses episódios também estão associados a dores no abdômen ou tórax, náuseas e vômitos. Os episódios paroxísticos *isolados* de hipertensão ocorrem em pouco mais da metade dos pacientes; mais comumente, os pacientes demonstram elevação crônica e sustentada na pressão sanguínea pontuada pelos paroxismos acima mencionados. Os paroxismos são precipitados por estresse emocional, exercícios, mudanças na postura e palpações na região do tumor; ocasionalmente, os pacientes com paragangliomas na bexiga urinária precipitam o paroxismo durante a micção. As elevações na pressão sanguínea são induzidas pela súbita liberação das catecolaminas, as quais podem precipitar agudamente insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, infarto do miocárdio, fibrilação ventricular e acidentes vasculares encefálicos.

As complicações cardíacas foram atribuídas ao que se chamou de *miocardiopatia por catecolaminas*, ou instabilidade miocárdica, e arritmias ventriculares induzidas por catecolaminas. As alterações cardíacas não específicas, como necrose focal, infiltrados mononucleares e fibrose intersticial, foram atribuídas tanto aos danos isquêmicos secundários quanto à constrição induzida por catecolamina dos vasos sanguíneos do miocárdio ou por toxicidade direta das catecolaminas. Em alguns casos, os feocromocitomas secretam outros hormônios, como

ACTH e somatostatina, e podem, portanto, estar associados a aspectos clínicos relacionados à secreção destes ou de outros hormônios peptídicos. O diagnóstico laboratorial do feocromocitoma se baseia na demonstração da excreção urinária aumentada de catecolaminas livres e seus metabólitos, como o ácido vanilamandélico e as metanefrinas.

Os tumores benignos isolados são tratados com excisão cirúrgica, após medicação pré-operatória e intraoperatória dos pacientes com agentes bloqueadores adrenérgicos, a fim de evitar crise hipertensiva. As lesões multifocais requerem tratamento médico de longo prazo para hipertensão.

Síndromes das Neoplasias Endócrinas Múltiplas

As síndromes MEN são um grupo de doenças herdadas que resultam em lesões proliferativas (hiperplasia, adenomas e carcinomas) de múltiplos órgãos endócrinos. Assim como outros distúrbios cancerosos herdados (Cap. 7), os tumores endócrinos que surgem no contexto das síndromes MEN apresentam certas características distintas que contrastam com os casos esporádicos.

- Os tumores ocorrem em *pacientes mais jovens* do que os tumores esporádicos.
- Surgem em múltiplos órgãos endócrinos, tanto *sincronicamente* (ao mesmo tempo) quanto *metacronicamente* (em tempos diferentes).
- Mesmo em um único órgão, os tumores são *multifocais*.
- Em geral, os tumores são precedidos por um *estágio assintomático de hiperplasia* envolvendo a célula de origem. Por exemplo, indivíduos com MEN-2 demonstram, quase universalmente, hiperplasia da célula C no parênquima da tireoide adjacente aos carcinomas medulares tireoidianos.
- Esses tumores costumam ser *mais agressivos* e *recorrem* em maior proporção de casos, em comparação com os tumores endócrinos esporádicos similares.

Neoplasia Endócrina Múltipla, Tipo 1

A MEN-1, ou *síndrome de Wermer*, é um distúrbio hereditário raro com uma prevalência de cerca de 2 por 100.000. A MEN-1 é caracterizada por alterações que envolvem as glândulas *paratireoide*, *pâncreas* e *hipófise (N.T.**p**ituitária)*; por isso, o dispositivo mnemônico, os *3Ps*:

- *Paratiroide*: *Hiperparatiroidismo primário* é a manifestação mais comum de MEN-1 (80% a 95% dos pacientes), além de ser a primeira manifestação da doença na maioria dos pacientes, aparecendo em quase todos com idade entre 40 e 50 anos. As anormalidades das paratireoides incluem tanto hiperplasia quanto adenomas.
- *Pâncreas*: *Os tumores endócrinos do pâncreas* são a principal causa de morbidade e mortalidade em pessoas com MEN-1. Em geral, esses tumores são agressivos e, com frequência, apresentam-se com uma doença metastática. Não é incomum encontrar múltiplos "microadenomas" espalhados pelo pâncreas em conjunto com uma ou duas lesões dominantes. Os tumores endócrinos pancreáticos associadas ao MEN-1 são frequentemente funcionantes; no entanto, como o polipeptídeo pancreático é o produto mais comumente secretado, muitos tumores falham em gerar uma síndrome de hipersecreção endócrina. Entre aqueles que o fazem, a síndrome de Zollinger-Ellison (associada a gastrinomas), hipoglicemia e manifestações neurológicas (associada a insulinomas) são os mais comuns.
- *Hipófise*: O tumor da hipófise mais frequentemente encontrado na MEN-1 é o *prolactinoma*; alguns pacientes desenvolvem acromegalia de tumores secretores de somatotrofina.
- Na atualidade, reconhece-se que o espectro dessa doença se estende para além dos *3Ps*. *O duodeno é o local mais comum de gastrinomas em indivíduos com MEN-1* (com muito mais frequência que os gastrinomas pancreáticos), e tumores duodenais e pancreáticos sincrônicos podem estar presentes no mesmo indivíduo. Além disso, os tumores carcinoides, os adenomas tireoidianos e adrenocorticais e os lipomas têm maior incidência que na população em geral.

A síndrome de MEN-1 é causada por mutações na linhagem germinativa no gene supressor de tumor *MEN1*, que codifica uma proteína conhecida como menin. A proteína menin é um componente de complexos de fatores de transcrição diferentes, os quais, dependendo do parceiro ligante específico, podem tanto promover quanto inibir tumorigênese. Essa dicotomia na função da proteína menin é bem ilustrada em suas

interações com dois fatores de transcrição oncogênicos: JunD e a proteína leucemia de linhagem mista (MLL). Quando a menin associa-se à JunD, bloqueia a ativação transcricional feita por JunD; na verdade, postula-se que a perda da interação supressora tumal contribua para as múltiplas neoplasias endócrinas observadas nas definições das mutações de inativação da MEN1. Pelo contrário, a associação de tipo selvagem da menin com a MLL leva à formação de um complexo transcricional promotor tumoral em um subconjunto de leucemias (Cap. 13).

Em geral, as manifestações clínicas dominantes da MEN-1 resultam dos hormônios peptídicos que são produzidos em excesso e incluem alterações como hipoglicemia recorrente devido aos insulinomas, úlceras pépticas intratáveis em pessoas com síndrome de Zollinger-Ellison, nefrolitíase causada por hipercalcemia induzida por PTH ou sintomas do excesso de prolactina de um tumor da hipófise. Como esperado, o comportamento maligno de um ou mais tumores endócrinos que surgem nesses pacientes é frequentemente a principal causa de morte.

Neoplasia Endócrina Múltipla, Tipo 2

A MEN-2 é subclassificada em três síndromes distintas: MEN-2A, MEN-2B e câncer tireoidiano medular familiar.

- A *MEN-2A*, ou *síndrome de Sipple*, é caracterizada por *feocromocitoma*, *carcinoma medular da* tireoide e *hiperplasia paratireoide* (Tabela 24-11). Os carcinomas medulares da tireoide ocorrem em praticamente 100% dos pacientes. Em geral, são multifocais e, quase sempre, estão associados a focos de hiperplasia de célula C na tireoide adjacente. Os carcinomas medulares podem produzir calcitonina e outros produtos ativos e, em geral, mostram-se clinicamente agressivos. Entre os indivíduos com MEN-2A, 40% a 50% têm feocromocitomas, os quais são frequentemente bilaterais e podem surgir em locais extra-adrenais. A hiperplasia paratireoidiana e as evidências de hipercalcemia ou cálculos renais ocorrem em 10% a 20% dos pacientes. **A MEN-2A é clínica e geneticamente distinta da MEN-1, sendo causada por mutações na linhagem germinativa no proto-oncogene *RET* do cromossomo 10q11.2**. Como observado anteriormente, o proto-oncogene *RET* codifica um receptor tirosina-cinase que se liga ao *fator neurotrófico derivado da glia* (GNDF) e a outros ligantes da família do GNDF, transmitindo sinais de crescimento e diferenciação (Cap. 7). Mutações de *perda de função* em *RET* resultam em aganglionose intestinal e doença de Hirschsprung (Cap. 17). Em contraste, na MEN-2A (assim como na MEN-2B), as mutações na linhagem germinativa ativam constitutivamente o receptor RET.
- A *MEN-2B* tem uma sobreposição clínica significativa com a MEN-2A. Os pacientes desenvolvem carcinomas tireoidianos medulares, os quais, em geral, são multifocais e mais agressivos do que na MEN-2A e feocromocitomas. No entanto, diferentemente do que ocorre na MEN-2A, o hiperparatireoidismo primário não está presente. Além disso, a MEN-2B é acompanhada por *neuromas* ou ganglioneuromas que envolvem pele, mucosa oral, olhos, trato respiratório e trato gastrointestinal, além de um *hábito marfanoide*, com características esqueléticas axiais longas e articulações hiperextensíveis (Tabela 24-11). A mudança de um único aminoácido em RET, distinta das mutações que são observadas na MEN-2A, parece ser responsável por virtualmente todos os casos de MEN-2B. Essa subsituição pontual afeta a região crítica do domínio de tirosina-cinase da proteína e leva à ativação constitutiva de RET na ausência do ligante. Note que aproximadamente um terço dos carcinomas tireoidianos medulares esporádicos abriga mutações idênticas, e esses casos estão associados a uma doença agressiva e a um prognóstico adverso.
- O *câncer tireoidiano medular familiar* é uma variante da MEN-2A, na qual há forte predisposição ao câncer tireoidiano medular, mas não às outras manifestações clínicas da MEN-2A e da MEN-2B. Uma parcela substancial de casos de câncer tireoidiano medular é esporádica, mas pode ser familiar em até 20%. Os cânceres tireoidianos medulares familiares se desenvolvem em idades mais avançadas do que aqueles que ocorrem na síndrome MEN-2 completamente manifesta, seguindo um curso mais indolente.

Contrariamente à MEN-1, na qual os benefícios no longo prazo do diagnóstico precoce pela avaliação genética não estão estabelecidos, o diagnóstico via avaliação dos membros da família sob risco de MEN-2A parental é importante porque os cânceres tireoidianos medulares são doenças com risco de vida que podem ser evitadas pela tireoidectomia precoce. Atualmente, testes genéticos de rotina identificam carreadores de mutações em *RET* e, com mais segurança, na MEN-2 parental; todos os indivíduos que carreiam mutações na linhagem germinativa em RET são aconselhados a passar por tireoidectomia profilática para prevenir o desenvolvimento inevitável de carcinomas medulares.

Glândula pineal

A raridade das lesões clinicamente significativas (praticamente apenas tumores) justifica a brevidade na consideração da glândula pineal. Trata-se de um órgão diminuto, em forma de pinha (daí seu nome), que pesa de 100 a 180 mg e se situa entre os colículos superiores na base do cérebro. É composta de um estroma neuroglial frouxo que inclui ninhos de *pineócitos* aparentemente epiteliais, células com funções fotossensoriais e neuroendócrinas (daí a designação da glândula pineal como o "terceiro olho"). A impregnação por prata revela que essas células têm processos delgados e longos, remanescentes de precursores neuronais primitivos, entremeados com os processos das células astrocíticas. O principal produto secretório da glândula pineal é a melatonina, que está envolvida no controle dos ritmos circadianos, incluindo o ciclo de sono-despertar; por isso o uso popular da melatonina no tratamento da fadiga crônica.

Todos os tumores que envolvem a pineal são raros, e a maioria (50% a 70%) surge de células germinativas embriônicas sequestradas (Cap. 28). Eles tomam forma, mais comumente, de *germinomas*, semelhantes aos seminomas testiculares (Cap. 21) ou aos disgerminomas ovarianos (Cap. 22). Outras linhas de diferenciação de células germinativas incluem carcinomas embrionários, corioncarcinomas, misturas de germinomas, carcinomas embrionários e corioncarcinomas, e, raramente, teratomas típicos (em geral, benignos). Mesmo que a caracterização dessas neoplasias de células germinativas como pinealomas ainda seja tema de debate, a maioria dos "pinealófilos" apoia a restrição do termo *pinealoma* aos neoplasmas que surgem dos pineócitos.

Pinealomas

Essas neoplasias são divididas em duas categorias, pineoblastomas e pineocitomas, com base em seus níveis de diferenciação, os quais, por sua vez, se correlacionam com seu nível de agressividade. Esses tumores são raros, e sua descrição encontra-se em textos especializados.

Leituras sugeridas

Hipófise

Asa, S. L., Ezzat, S. The pathogenesis of pituitary tumors. *AnnuRev. Pathol.*. 2009; 4:97–126. *[Uma análise um pouco antiga, mas excelente, sobre a genética molecular dos tumores hipofisários por dois dos principais especialistas nessa área.]*

Cushing, H. W. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.*. 1932; 50:137–195. *[Descrição original de Harvey Cushing sobre a síndrome homônima.]*

Tireoide

Bahn, R. S. Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.*. 2010; 362:726–738. *[Uma extraordinária revisão da oftalmopatia de Graves, que engloba patogênese, quadro clínico e tratamento.]*

Franklyn, J. A., Boelaert, K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012; 379(1):155–166. *[Uma avaliação clinicamente orientada sobre as causas e as principais abordagens terapêuticas em hipertireoidismo.]*

Graves, R. J. A newly observed affection of the thyroid gland in females. *London Med. Surg. J*. 1835; 7:516–517. *[Uma publicação clássica que descreve o caso da doença que leva o nome do autor.]*

Gull, W. W. On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans. Clin. Soc. Lond.*. 1873; 7:180–185. *[A descrição original do mixedema, também conhecida como "doença de Gull".]*

Hashimoto, H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (*Struma lymphomatosa*). *Arch. Klin*. 97, 1912. *[Dr. Hashimoto, médico japonês, também estudou Patologia na Alemanha, o que explica por que seu artigo descrevendo a condição homônima cunhada em quatro pacientes foi originalmente publicado em alemão.]*.

Iyer, S., Bahn, R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2012; 26:281–289. *[Uma revisão abrangente da desregulação autoimune dirigida contra o receptor de TSH na oftalmopatia de Graves.]*

LiVolsi, V. A. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod. Pathol.*. 2011; 24(Suppl. 2):S1–9. *[Uma leitura inicial sobre carcinoma papilífero da tireoide, de autoria de um dos patologistas da tiroide mais importantes no mundo.]*

Nikiforov, Y. E., Nikiforova, M. N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.*. 2011; 7:569–580. *[Uma excelente revisão sobre as alterações moleculares no câncer de tireoide e como traduzilas em diagnósticos clínicos.]*

Paratireoide

Al-Azem, H., Khan, A. A. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin EndocrinolMetab*. 2012; 26:517–522. *[Uma revisão clinicamente orientada sobre hipofunção da paratireoide.]*

Sharretts, J. M., Simonds, W. F. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2010; 24:491–502. *[Uma revisão sobre anomalias genéticas subjacentes que contribuem para a neoplasia da paratireoide e as respectivas manifestações clínicas.]*

Pâncreas – Diabetes

Antonetti, D. A., Klein, R., Gardner, T. W. Diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.*. 2012; 366(1):227–239. *[Uma revisão abrangente sobre a causa subjacente mais comum de cegueira nos Estados Unidos, com discussões sobre fisiopatologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.]*

Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011; 378:31–40. *[Um tratado epidemiológico acerca das tendências globais em relação à tolerância limitada à glicose e à diabetes.]*

Ferrannini, E., Cushman, W. C. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012; 380:601–610. *[Uma revisão equilibrada sobre a história natural do diabetes tipo 2, que começa com uma discussão sobre os mecanismos patogênicos subjacentes às associações significativas entre essas duas condições, bem como o impacto da hipertensão como comorbidade.]*

Inzucchi, S. E. Clinical practice. *Diagnosis of diabetes. N. Engl. J. Med.*. 2012; 367:542–550. *[Um artigo informativo que detalha os critérios diagnósticos de diabetes na prática clínica.]*

Jellinger, P. S. Focus on incretin-based therapies: targeting the core defects of type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2011; 123:53–65. *[Uma revisão perspicaz sobre essa nova classe de medicamentos que está sendo cada vez mais utilizada como uma diretriz no diabetes tipo 2.]*

McCarthy, M. I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N. Engl. J. Med.*. 2010; 363(2):339–350. *[Revisão informativa sobre os locais de suscetibilidade genômica que contribuem para o risco de diabetes tipo 2, bem como os ligados ao índice de massa corporal e de obesidade.]*

Neale, G. A., Hooiveld, G. J., Hijmans, A., et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*. 2011; 108:15324–15329. *[Uma excelente revisão sobre o papel da inflamossoma na patogênese da resistência à insulina e diabetes tipo 2, ressaltando a crescente importância da inflamação nessa doença.]*

Rodbard, H. W., Jellinger, P. S., Davidson, J. A., et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes melito: an algorithm for glycemic control. *Endocr. Pract.*. 2009; 15:540–559. *[Um algoritmo baseado na declaração de consenso de dois dos principais grupos acadêmicos sobre a forma de tratar hiperglicemia em diabetes, utilizando o arsenal disponível de terapias.]*

Samuel, V. T., Shulman, G. I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012; 148:852–871. *[Uma revisão substancial e lúcida do mecanismo sobre a patogênese da resistência à insulina, com ilustrações coloridas surpreendentemente autoexplicativas.]*

Tabak, A. G., Herder, C., Rathmann, W., et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379(2):279–290. *[Uma revisão oportuna sobre a tolerância limitada à glicose, também conhecida como pré-diabetes, e sua história natural em progressão para eventual diabetes.]*

Tahrani, A. A., Bailey, C. J., Del Prato, S., et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011; 378:182–197. *[Uma revisão clínica sobre os tratamentos atuais e emergentes disponíveis para o controle do diabetes tipo 2.]*

Vaxillaire, M., Bonnefond, A., Froguel, P. The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2012; 26:171–187. *[Uma revisão sobre as formas monogênicas de diabetes e de como essas variantes raras contribuem para esclarecer a patogênese e a gestão do diabetes do tipo 2 multigênica, significativamente mais comum.]*

Pâncreas – Tumores Neuroendócrinos

de Wilde, R. F., Edil, B. H., Hruban, R. H., et al. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: from genetics to therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*. 2012; 9:199–208. *[Uma revisão atualizada sobre as aberrações genômicas recém-identificadas em tumores neuroendócrinos do pâncreas e como estes formam a base para a terapia personalizada.]*

Córtex Suprarrenal

Addison, T. *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. London: Samuel Highley; 1855. *[A descrição original da doença de Addison.]*

Almeida, M. Q., Stratakis, C. A. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2010; 24:907–914. *[Uma excelente revisão sobre as bases genéticas do complexo de Carnex, de um dos grupos de pesquisa mais prolíficos nesta entidade.]*

Arnaldi, G., Boscaro, M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2012; 26:405–419. *[Uma revisão clinicamente orientada em incidentalomas das glândulas adrenais.]*

Bornstein, S. R. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl. J. Med.*. 2009; 360(2.):328–339. *[Uma revisão surpreendente com base etiológica para insuficiência adrenal, incluindo discussão sobre etiopatogenia, aspectos clínicos.]*

Carroll, T. B., Findling, J. W. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*. 2010; 11:147–153. *[Uma revisão clinicamente orientada sobre a síndrome de Cushing, incluindo testes laboratoriais relevantes que estabelecem o diagnóstico.]*

Choi, M., Scholl, U. I., Yue, P., et al. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011; 331:768–772. *[Estudo original de pesquisa sobre a base genética para um subconjunto de adenomas produtores de aldosterona que causam hipertensão grave, para ser executado em algumas famílias.]*

Kisand, K., Boe Wolff, A. S., Podkrajsek, K. T., et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J. Exp. Med.*. 2010; 207:299–308. *[Estudo original da pesquisa descrevendo o papel de autoanticorpos neutralizantes contra citocinas associadas a Th17, como IL-17 e IL-22, na patogênese da candidíase mucocutânea crônica.]*

Medula Adrenal

Friderichsen, C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrbuch fürKinderhilkunde*. 1918; 87:109–125. *[Uma das duas descrições iniciais da eponimamente chamada síndrome de Waterhouse-Friderichsen syndromFre; Carl Friderichsen era um pediatra dinamarquês.]*

Lowery, A. J., Walsh, S., McDermott, E. W., et al. Molecular and therapeutic advances in the diagnosis and management of malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Oncologist*. 2013; 18:391–407. *[Uma revisão recente sobre a suscetibilidade genética a feocromocitomas e paragangliomas, incluindo variantes mais raras não discutidas no texto, bem como oportunidades terapêuticas nessa classe de neoplasias.]*

Waterhouse, R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*. 1911; 1:577–578. *[O segundo de dois artigos, este de autoria de Rupert Waterhouse, médico inglês, que levou ao reconhecimento da síndrome de mesmo nome.]*

Neoplasia Endócrina Múltipla

Huang, J., Gurung, B., Wan, B., et al. The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription. *Nature*. 2012; 482:542–546. *[Artigo pioneiro que elucida como a menin demonstra função específica no contexto da tumorigênese, com base na natureza de seu parceiro de ligação.]*

Thakker, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2010; 24:355–370. *[Um tratado detalhado sobre MEN1, que incorpora tanto a genética quanto as descrições clínicas dessa síndrome.]*

---

[1]*Nota da Revisão Científica:* A denominação adrenal foi adotada para uniformizar os termos adrenal e suprarrenal, presentes no texto original. Cabe esclarecer que, em português, as duas formas podem ser usadas corretamente.

[2]*Nota da Revisão Científica:* Em tradução literal, “comida lixo”.

CAPÍTULO 25

A Pele

Alexander J.F. Lazar e George F. Murphy

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

A Pele: Mais que uma Barreira Mecânica

Há mais de um século e meio, o famoso patologista Rudolph Virchow descreveu a pele como uma mera cobertura protetora para vísceras internas mais delicadas e sofisticadas funcionalmente. À época, e durante a maior parte do tempo que se seguiu, a pele foi visualizada como uma barreira necessária, mas não interessante para a perda de fluidos e lesões mecânicas. Ao longo das últimas décadas, no entanto, a pele vem sendo apreciada como um órgão surpreendentemente complicado, o maior no corpo, em que interações celulares e moleculares precisamente regulamentadas governam muitos processos essenciais.

Embora o tegumento humano possa parecer simples quando comparado à pele e à pelagem de outros membros do reino animal, ele é, na verdade, extraordinariamente notável em relação à diversidade e complexidade de funções protetoras que desempenha. A principal delas é o seu papel como uma das primeiras linhas de defesa contra agentes infecciosos e físicos potencialmente prejudiciais. No entanto, a pele também é um órgão sensorial altamente sofisticado, e ainda possui papel endócrino importante, particularmente a síntese da vitamina D (Cap. 9), que é estimulada pela exposição ao sol. É composta por vários tipos de células e estruturas que funcionam de forma interdependente e cooperativamente (Fig. 25-1).

FIGURA 25-1 *À esquerda*, A pele é composta por uma camada epidérmica (e) a partir da qual anexos especializados (folículos pilosos, h; glândulas sudoríparas, g; e glândulas sebáceas, s) descem para a derme subjacente (d). *Detalhe*, Esta projeção da camada epidérmica (e) e a derme superficial subjacente demonstram a maturação progressiva ascendente das células basais (b) em células epiteliais escamosas cornificadas do estrato córneo (sc). Melanócitos dendríticos contendo melanina (m) (e células de Merkel raras contendo grânulos neurossecretores) e células dendríticas de Langerhans epidérmicas (lc) também estão presentes. A derme subjacente contém pequenos vasos (v), fibroblastos (f), mastócitos perivasculares (mc), e dendrócitos (dc), que participam das respostas imunológicas e do reparo.

- As *células epiteliais escamosas (queratinócitos)* são normalmente unidas firmemente por junções celulares conhecidas como desmossomos e produzem grandes quantidades de queratina[*], sendo que ambos servem para criar uma barreira física resistente, durável. Além disso, os queratinócitos secretam moléculas solúveis, tais como citocinas e defensinas, que aumentam e regulam as respostas imunológicas cutâneas (ver adiante).
- Os *melanócitos* localizados no interior da epiderme são células responsáveis pela produção da melanina, um pigmento marrom que protege contra a radiação ultravioleta (UV) potencialmente lesiva presente na luz solar.
- *Células dendríticas*. A pele serve como uma das primeiras linhas de defesa contra microrganismos e é constantemente exposta a antígenos microbianos e não microbianos, que são processados pelas células dendríticas intraepidérmicas conhecidas como *células de Langerhans*. As células de Langerhans secretam fatores que aumentam a resposta imunológica inata, e migram da pele para os linfonodos regionais, onde apresentam suas cargas antigênicas aos linfócitos T, estimulando o sistema imunológico adaptativo. *Dendrócitos* especializados, outro tipo de célula dendrítica encontrado na derme, desempenham funções semelhantes.
- *Linfócitos*. Após a sua estimulação por células dendríticas nos gânglios linfáticos regionais, as células T que expressam uma molécula de adesão chamada de antígeno associado a linfócitos cutâneos (CLA) e de quimiocinas, tais como receptores de CCR4 e CCR10, saem dos linfonodos e voltam para a derme, um processo que é direcionado em parte por quimiocinas secretadas pelos queratinócitos ativados. As células T infiltrantes geralmente incluem células T auxiliares (CD4 +), citotóxicas (CD8 +) e reguladoras (Treg) (Cap. 6). Citocinas produzidas por essas células T são mediadoras dos padrões microscópicos e das expressões clínicas das doenças inflamatórias e infecciosas cutâneas. Além disso, um pequeno número de células B é encontrado na derme e pode participar na resposta humoral aos antígenos encontrados na pele.
- Assim como no intestino (Cap. 17), existe uma valorização crescente de que a pele é um ecossistema grande e

complexo, que proporciona nichos para um amplo espectro de organismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e ácaros. Esses organismos desenvolveram relações simbióticas com os seus hospedeiros humanos e parecem contribuir para a saúde de várias maneiras. Ocupando nichos, a "fauna" normal dos organismos da pele evita sua colonização por outros microrganismos potencialmente nocivos. Além disso, a fauna da pele permite a entrada e "educa" o sistema imunológico cutâneo de forma a aumentar as respostas imunológicas a potenciais agentes patogênicos. Esse processo se inicia na infância, e é provável que o papel dos microrganismos da pele na saúde e na doença continue aumentando ao longo dos anos.

- As *fibras nervosas aferentes* e um conjunto diversificado de estruturas especializadas associadas, denominadas *órgãos terminais neurais,* é responsável pelas sensações físicas que regulam a escala que vai do prazer à dor, incluindo toque, vibração, coceira, frio e calor. Além disso, as *fibras nervosas eferentes autonômicas* regulam componentes anexiais, tais como as glândulas sudoríparas e os músculos eretores dos pelos (ver adiante), e também podem influenciar o funcionamento das células imunológicas inatas e adaptativas na derme. Outro tipo de célula encontrada na pele que permanece envolta em mistério é a *célula de Merkel*; essas células estão localizadas na camada basal do epitélio e podem ter funções neuroendócrinas ou mecanorreceptoras.
- *Componentes anexos*. As *glândulas sudoríparas* protegem contra as variações deletérias da temperatura corporal; os *folículos pilosos*, além de produzirem o pelo, abrigam os nichos protegidos de células-tronco epiteliais capazes de regenerar as estruturas epiteliais superficiais da pele, que podem ser destruídas por trauma, queimaduras e outros tipos de lesões.

Desequilíbrios nos fatores que afetam a delicada homeostase existente entre as células da pele podem resultar em condições tão diversas como rugas e queda de cabelos, bolhas e erupções cutâneas, além de neoplasias malignas e distúrbios da regulação imunológica de grande ameaça à vida. Por exemplo, a exposição crônica à luz solar favorece o envelhecimento cutâneo precoce, a supressão das respostas imunológicas aos antígenos ambientais e o desenvolvimento de uma variedade de neoplasias cutâneas pré-malignas e malignas. Os agentes ingeridos, tais como fármacos terapêuticos, podem causar inúmeras erupções cutâneas ou exantemas. Distúrbios sistêmicos, tais como diabetes melito, amiloidose e lúpus eritematoso, também podem desencadear importantes manifestações na pele.

Acometimentos cutâneos são muito comuns, afetando aproximadamente um terço da população dos Estados Unidos a cada ano. Visto que a pele é acessível ao exame visual, para os observadores experientes pode revelar inúmeros aspectos do estado funcional do corpo, senão a alma, de um paciente. Muita atenção à aparência e à distribuição de lesões de pele é fundamental, uma vez que essas características são essenciais na formulação de diagnósticos e na compreensão da patogenia. Para abordarmos essas questões, uma ênfase especial será dada ao aspecto macroscópico das lesões cutâneas no âmbito de cada doença específica.

Milhares de doenças afetam a pele. Apenas aquelas que são comuns ou que ilustram importantes mecanismos patológicos serão descritas aqui. Dermatologistas e dermatopatologistas desenvolveram um conjunto de terminologias para descrever a aparência macroscópica e microscópica das lesões cutâneas com que todos os alunos devem estar familiarizados a fim de serem fluentes em dermatopatologia; os termos e definições mais importantes são apresentados na Tabela 25-1.

Tabela 25-1

Nomenclatura das Lesões de Pele

Lesões Macroscópicas	Definição
Escoriação	Lesão traumática caracterizada por epiderme rompida, produzindo uma área linear em "carne viva" (p. ex., arranhão profundo); frequentemente por autolesão
Liquenificação	Pele áspera, espessa (semelhante a um líquen sobre uma rocha); geralmente o resultado de atrito repetido
Mácula, Mancha	Lesão plana circunscrita, distinguida da pele circundante pela cor. As máculas têm 5 mm de diâmetro ou menos, as manchas são maiores do que 5 mm
Onicólise	Separação entre a placa e o leito ungueal
Pápula, Nódulo	Lesão elevada em forma de redoma ou com topo achatado. As pápulas têm 5 mm ou menos de diâmetro, enquanto os nódulos têm mais do que 5 mm de tamanho
Placa	Lesão elevada com a parte superior achatada, geralmente com largura maior que 5 mm (pode ser causada por pápulas coalescentes)
Pústula	Lesão discreta e elevada contendo pus
Escama	Excrescência seca, córnea, em forma de placa; comumente como resultado de cornificação imperfeita
Vesícula, Bolha	Lesão elevada preenchida por líquido com 5 mm ou menos de diâmetro (vesículas) ou com mais de 5 mm no maior eixo (bolha). Bolha é o termo comum para qualquer delas
Pápula	Lesão elevada, transitória e pruriginosa com palidez e eritema variável devido à presença de edema na derme

Lesões Microscópicas	Definição
Acantose	Hiperplasia difusa da epiderme
Disceratose	Queratinização prematura e anormal das células abaixo da camada granulosa
Erosão	Descontinuidade da pele apresentando perda incompleta da epiderme
Exocitose	Infiltração da epiderme por células inflamatórias
Tumefação (balonização)	Edema intracelular dos queratinócitos, frequentemente observado nas infecções virais
Hipergranulose	Hiperplasia da camada granulosa, frequentemente devido ao atrito intenso
Hiperceratose	Espessamento da camada córnea, muitas vezes associado à anormalidade qualitativa da queratina
Lentigo	Um padrão linear de proliferação dos melanócitos na camada basal
Papilomatose	Elevação da superfície causada por hiperplasia e aumento das papilas dérmicas contíguas
Paraceratose	Queratinização com retenção dos núcleos na camada córnea. Nas membranas mucosas, a paraceratose é normal
Espongiose	Edema intercelular da epiderme
Ulceração	Descontinuidade da pele caracterizada pela perda completa da epiderme, expondo a derme ou tecido subcutâneo
Vacuolização	Formação de vacúolos dentro ou adjacente às células; frequentemente se refere à área das células basais e membrana basal

Distúrbios da Pigmentação e dos Melanócitos

A perda focal ou disseminada da pigmentação protetora normal pode tornar os indivíduos mais vulneráveis aos efeitos prejudiciais da luz solar (como no albinismo). Alterações em lesões pigmentadas preexistentes podem significar doenças primárias importantes (p. ex., a transformação maligna de um sinal) ou apontar para a existência de um distúrbio sistêmico subjacente (p. ex., doença de Addison, Cap. 24).

Sarda (Efélide)

As sardas são as lesões pigmentadas mais comuns da infância em indivíduos de pele clara. Não é esclarecido se as sardas resultam de uma anormalidade focal na produção de melanina em um grupo distinto de melanócitos, transferência aprimorada de melanina para os queratinócitos basais adjacentes, ou uma combinação desses fatores. As lesões do tipo *café com leite* observadas na neurofibromatose (Cap. 27) são histologicamente semelhantes às sardas, mas diferem por serem maiores, surgirem independentemente da exposição ao sol, e conterem melanossomos agregados (macromelanossomos), que podem ser vistos dentro do citoplasma dos melanócitos na microscopia eletrônica.

Morfologia

Geralmente, são máculas pequenas (a partir de 1 mm de diâmetro), vermelho-acastanhadas ou marrom-claras, que aparecem após a exposição solar. Uma vez presentes, as sardas desaparecem e reaparecem de modo cíclico durante o inverno e o verão, respectivamente. Isso não ocorre devido às alterações no número de

melanócitos, mas sim ao grau de pigmentação. A hiperpigmentação das sardas resulta do aumento da quantidade de melanina nos queratinócitos basais. Os melanócitos associados podem estar ligeiramente aumentados, mas são normais em densidade.

Lentigo

O termo, do latim, lentigo (plural, lentigines) se refere a uma hiperplasia de melanócitos localizada, benigna e comum que ocorre em todas as idades, mas frequentemente se inicia em lactentes ou na infância. Não há predileção de gênero ou raça; a causa e a patogenia são desconhecidas.

Morfologia

Essas lesões podem envolver as membranas mucosas, assim como a pele, e consistem em pequenas (5 a 10 mm de diâmetro) máculas ou manchas ovais, acastanhadas. Ao contrário das sardas, o lentigo não escurece quando exposto à luz solar. O aspecto histológico essencial de um lentigo é a **hiperplasia melanocítica linear (não agrupada)** restrita à camada celular imediatamente acima da membrana basal que produz uma camada de células basais hiperpigmentadas. Esse padrão é tão característico que o termo *lentiginoso* é usado para descrever proliferações celulares semelhantes no interior da camada basal nos tumores melanocíticos, tais como nos nevos lentiginosos e em certos melanomas (chamados *melanomas lentiginosos acrais*). O alongamento e adelgaçamento das cristas epiteliais também são comumente observados no lentigo.

Nevos Melanocíticos (Nevos Pigmentados, Sinal)

Nevos melanocíticos (coloquialmente conhecidos como sinais) são neoplasias benignas comuns, na maioria das vezes causadas por mutações de ativação adquiridas em componentes da via de sinalização Ras. A maioria de nós já teve pelo menos alguns nevos e provavelmente os considerou sem importância. Na realidade, porém, os nevos são variados, dinâmicos e biologicamente intrigantes. Existem inúmeros subtipos de nevos melanocíticos que são distinguidos com base em suas características clínicas e histológicas; a Tabela 25-2 fornece um resumo das principais características comumente encontradas nessas formas. Os nevos melanocíticos adquiridos são o tipo mais comum e são encontrados em praticamente todos os indivíduos.

Tabela 25-2

Formas Variantes de Representação de Nevos Melanocíticos

Nevo Variante	Características Diagnósticas de Arquitetura	Características Citológicas	Importância Clínica
Nevo congênito	Crescimento dérmico profundo e, às vezes, subcutâneo ao redor de anexos, feixes neurovasculares e paredes dos vasos sanguíneos	Idêntico ao nevos comuns adquiridos	Presente no nascimento; variantes grandes têm maior risco de melanoma
Nevo azul	Infiltração dérmica sem formação de ninhos, muitas vezes com fibrose associada	Células névicas bem dendríticas* e muito pigmentadas	Nódulo azul escurecido; muitas vezes confundido clinicamente com melanoma
Nevo de células fusiformes e epitelioides (nevo de Spitz)	Crescimento fascicular	Células grandes, abauladas, com citoplasma rosa-azulado; células fusiformes	Comum em crianças; nódulo vermelho-rosado; muitas vezes confundido clinicamente com hemangioma
Nevo halo	Infiltração linfocítica que envolve as células névicas	Idêntico aos nevos comuns adquiridos	Resposta imunológica do hospedeiro contra células névicas, envolvendo melanócitos normais
Nevo displásico	Ninhos coalescentes intraepidérmicos	Atipia citológica	Marcador potencial ou precursor de melanoma

**Nota da Revisão Científica:* Dendrítica é uma célula que exibe ramificações arboriformes.

Patogenia

A prova de que os nevos são neoplasias vem de estudos que mostram que muitos adquiriram mutações que

culminam com a ativação constitutiva do NRAS ou da cinase serina/treonina BRAF, que é um mediador positivo dos sinais da RAS (descrita no Cap. 7 e mais adiante sob Melanoma). Dado que os sinais de RAS possuem potentes atividades transformadoras, acredita-se que tenham papéis importantes em muitos tipos de neoplasias, sendo razoável perguntar por que os nevos raramente dão origem a melanomas. A resposta parece estar no fenômeno denominado de senescência induzida por oncogene. A expressão tanto de RAS quanto de BRAF ativada em melanócitos humanos normais promove apenas um período limitado de proliferação que é seguido por uma interrupção permanente do crescimento mediada pelo acúmulo de p16/ INK4a, que é um potente inibidor de várias cinases dependentes de ciclina, incluindo CDK4 e CDK6 (Cap. 7). Essa resposta protetora é perdida no melanoma e em algumas lesões precursoras que dão origem ao melanoma.

Morfologia

Os nevos melanocíticos comuns adquiridos são máculas relativamente achatadas a pápulas elevadas com bordas arredondadas, bem definidas, com colorações variando de castanho a marrom, uniformemente pigmentadas, e pequenas (geralmente < 6 mm de largura) (Figs. 25-2*A* e 25-3*A*). Eles podem se tornar mais proeminentes durante a gravidez, indicando um grau de sensibilidade hormonal. Acredita-se que sua evolução aconteça através de uma série de alterações morfológicas ao longo do tempo. As lesões em estágio inicial são consideradas **nevos juncionais**, que consistem em agregados ou ninhos de células esféricas que crescem ao longo da junção dermoepidérmica (Fig. 25-2*B*). Os núcleos das células névicas possuem contornos uniformes e arredondados, contêm nucléolos imperceptíveis e apresentam pouca ou nenhuma atividade mitótica. Eventualmente, a maioria dos nevos juncionais cresce na derme subjacente como ninhos ou cordões de células para formar os **nevos compostos** (Fig. 25-3*B*). Em lesões mais antigas, os ninhos epidérmicos podem ser totalmente substituídos por **nevos intradérmicos** puros. Clinicamente, os nevos compostos e intradérmicos são frequentemente mais elevados do que os nevos juncionais.

FIGURA 25-2 Nevo melanocítico tipo juncional. **A**, Macroscopicamente, as lesões são pequenas, relativamente planas, simétricas e uniformes. **B**, No exame histológico, os nevos juncionais são caracterizados por ninhos arredondados de células névicas originadas das extremidades das cristas epiteliais ao longo da junção dermoepidérmica.

A

B

FIGURA 25-3 Nevo melanocítico tipo composto. Em contraste com o nevo juncional, o nevo composto **(A)** é sobrelevado e em forma de cúpula. A simetria e distribuição uniforme do pigmento sugerem um processo benigno. Histologicamente **(B)**, nevos compostos combinam as características de nevos juncionais (ninhos de células névicas intraepidérmicas) com ninhos e cordões de células névicas da derme.

O crescimento progressivo das células névicas da junção dermoepidérmica para o interior da derme subjacente é acompanhado por alterações morfológicas que podem refletir o fenômeno da senescência induzida por oncogene (Fig. 25-4). Enquanto as células névicas superficiais são grandes, tendem a produzir melanina e crescem em ninhos, as células mais profundas são menores, produzem pouco ou nenhum pigmento e aparecem como células únicas ou em cordões. Na porção mais profunda dessas lesões, essas células muitas vezes adquirem aspecto fusiforme e crescem em fascículos que lembram o tecido neural (neurotização; Fig. 25-4*E*). Essa notável metamorfose está relacionada a alterações enzimáticas (perda progressiva da atividade da tirosinase e a aquisição da atividade da colinesterase) nas células névicas mais profundas e não pigmentadas,semelhantes aos neurônios. **Essas alterações são úteis para distinguir os nevos de melanomas, que não apresentam tais características**.

FIGURA 25-4 Sequência de maturação de nevos melanocíticos não displásticos. **A**, A pele normal mostra apenas melanócitos dendríticos dispersos dentro de células da camada basal da epiderme. **B**, Nevo juncional. **C**, Nevo composto. **D**, Nevo dérmico. **E**, Nevo dérmico com neurotização, uma alteração que é também chamada de maturação. Nevos podem existir em qualquer fase nessa sequência por períodos variáveis de tempo, embora acredite-se que muitos progridam seguindo essa sequência.

Embora os nevos melanocíticos sejam comuns, devido à sua diversidade clínica e histológica é necessário um minucioso conhecimento dos seus aspectos morfológicos e da sua evolução natural para que não sejam confundidos com outras doenças cutâneas, principalmente com os melanomas. A importância biológica de alguns nevos, no entanto, reside na sua eventual transformação para melanoma ou como marcadores de alto risco para o melanoma (ver adiante).

Nevos Displásicos

Os nevos displásicos são importantes porque podem ser precursores diretos do melanoma e, quando múltiplos, são marcadores de risco aumentado para o melanoma. A associação entre nevos melanocíticos e melanoma foi estabelecida há quase 200 anos, mas a alteração precursora do melanoma não foi identificada até 1978, quando Clark *et al*. descreveram as lesões que são agora referidas como *nevos displásicos*. Várias linhas de evidência sustentam o conceito de que os nevos displásicos são precursores do melanoma. Um dos pontos que mais reforçam essa evidência envolve estudos de famílias acometidas pela *síndrome do nevo displásico*, na qual a tendência para desenvolver múltiplos nevos displásicos e melanoma é co-herdada. A probabilidade de uma pessoa com síndrome do nevo displásico desenvolver melanoma é de mais de 50% por volta dos 60 anos de idade, e os indivíduos com risco algumas vezes desenvolvem vários melanomas em diferentes sítios. A transformação dos nevos displásicos em melanoma tem sido documentada até histologicamente.

Embora os nevos displásicos possam dar origem ao melanoma, a vasta maioria das lesões é clinicamente estável e nunca progride. Em contraste, nem todos os melanomas em indivíduos com síndrome do nevo displásico se originam de nevos displásicos, sugerindo que essas lesões podem ser encaradas como indicadores ou marcadores do risco aumentado de desenvolver o melanoma. Na verdade, o melanoma pode surgir em indivíduos que não apresentam nevos displásicos. Os nevos displásicos podem ocorrer também como lesões isoladas em indivíduos normais, nos quais o risco de alteração maligna é muito baixo.

Patogenia

Clark *et al*. propuseram vários estágios no desenvolvimento dos nevos displásicos e sua eventual progressão para o melanoma (Fig. 25-5), presumivelmente através da aquisição de mutações ou mudanças epigenéticas em diversas etapas. Na verdade, assim como os nevos convencionais, os nevos displásicos também possuem, com frequência, mutações ativadoras adquiridas nos genes *NRAS* e *BRAF*. O que, então, distingue nevos displásicos

de nevos melanocíticos típicos? Uma pista importante pode ser observada em indivíduos com a síndrome do nevo displásico. Essas pessoas muitas vezes possuem mutações de perda de função herdada no gene *CDKN2A*. Conforme discutido mais adiante, o gene *CDKN2A* codifica diversas proteínas, incluindo p16/INK4a, que, como você lembra, é um regulador negativo da cinase dependente da ciclina 4 (CDK4) e cinase dependente da ciclina 6. Outras famílias afetadas têm mutações no gene *CDK4* que tornam a proteína CDK4 resistente à inibição por p16/INK4a. Assim, parece que a ativação de RAS ou BRAF e o aumento da atividade de CDK4 contribuem para o desenvolvimento de nevos displásicos. No entanto, nem todos os pacientes com mutações germinativas nos genes *CDKN2A* ou *CDK4* apresentam nevos displásicos, e nem todos os nevos displásicos herdados estão associados a mutações nesses genes. Como resultado, suspeita-se que genes adicionais influenciam se um indivíduo em particular apresentará nevos displásicos; a identificação desses genes modificadores, assim como de outros genes responsáveis pela síndrome, continua sendo pesquisada. Uma possível explicação são as mutações de linha germinativa que aumentam a expressão de *TERT*, o gene que codifica a subunidade catalítica de telomerase (descrita a seguir na seção Melanoma).

FIGURA 25-5 Etapas potenciais de progressão tumoral em nevos displásicos. **A**, Hiperplasia melanocítica lentiginosa. **B**, Nevo juncional lentiginoso. **C**, Nevo composto lentiginoso com características arquitetônicas e citológicas anormais (nevo displásico). **D**, Melanoma precoce, ou melanoma em fase de crescimento radial (grandes células escuras na epiderme). **E**, Melanoma avançado (fase de crescimento vertical) com disseminação maligna na derme e vasos. O risco de transformação maligna de qualquer nevo displásico único é pequeno, mas parece ser mais alto do que o de nevos típicos.

Morfologia

Os nevos displásicos são **maiores que a maioria dos nevos adquiridos (frequentemente maiores que 5 mm de diâmetro) e podem variar até centenas** nos indivíduos com a síndrome do nevo displásico (Fig. 25-6*A*). São máculas planas, placas ligeiramente elevadas com uma superfície “áspera” ou lesões em formato de alvo com um centro elevado mais escuro e periferia irregular e plana. Eles podem ser reconhecidos pelo seu tamanho, variabilidade na pigmentação e bordas irregulares. A maioria parece ser adquirida em vez de congênita. Ao contrário dos nevos comuns, os nevos displásicos acometem tanto áreas protegidas quanto

expostas ao sol.

FIGURA 25-6 Nevo displástico. **A**, Numerosos nevos atípicos no dorso. **B**, Uma das lesões (*detalhe em A*) tem um componente de nevo composto (*à esquerda*) e um componente do nevo juncional assimétrico (*à direita*). A primeira corresponde à zona central mais elevada e pigmentada e essa última à borda periférica plana, menos pigmentada, da lesão exibida em **A**. **C**, Uma característica importante é a presença de atipia citológica (núcleos hipercormáticos e irregulares). A derme subjacente às células atípicas mostra caracteristicamente fibrose linear ou lamelar.

Microscopicamente, os nevos displásicos geralmente envolvem tanto a epiderme quanto a derme e exibem arquitetura e atipia citológica (Fig. 25-6*A*, *B*). Ninhos de **células névicas dentro da epiderme podem estar aumentados e frequentemente fusionados ou coalescentes com os ninhos adjacentes**. Como parte desse processo, as células névicas começam a substituir a camada de células basais ao longo da junção dermoepidérmica, produzindo a **hiperplasia lentiginosa**. A atipia citológica aparece na forma de núcleos aumentados com contornos nucleares irregulares, frequentemente angulados e hipercromáticos (Fig. 25-6*C*). As alterações associadas na derme superficial incluem infiltrado linfocitário (geralmente escasso); a liberação de melanina das células névicas na derme (**incontinência de melanina**), que é fagocitada por macrófagos; e uma **fibrose linear** peculiar ao redor das cristas interpapilares epidérmicas envolvidas pelo nevo. O diagnóstico baseia-se mais nesse conjunto de características do que em um achado único.

Melanoma

O melanoma é a neoplasia maligna da pele com maior mortalidade e está fortemente ligado a mutações adquiridas, causadas pela exposição à radiação UV da luz solar. O melanoma é uma neoplasia relativamente comum que pode ser curada se for detectada e tratada em seus estágios iniciais. A maioria dos melanomas se origina na pele; outros sítios de origem incluem as superfícies da mucosa oral e anogenital, esôfago, meninges e o olho (Cap. 29). A discussão a seguir se aplica aos melanomas cutâneos.

Atualmente, como resultado da conscientização pública dos sinais clínicos do melanoma cutâneo, a maioria dos casos é curada cirurgicamente. No entanto, a incidência de melanoma está aumentando; mais de 76 mil casos e mais de 9.700 mortes eram esperados nos Estados Unidos em 2014.

Patogenia

Cerca de 10% a 15% dos melanomas são herdados como um traço autossômico dominante com penetrância variável; como mencionado na discussão de nevos displásicos, alguns desses casos familiares estão associados com mutações de linha germinativa que afetam os genes que regulam a progressão do ciclo celular ou da telomerase (ver adiante). A maioria esmagadora dos melanomas é esporádica e está relacionada a um único fator ambiental predisponente: danos causados pela radiação ultravioleta (RUV), por exposição ao sol. A RUV está fortemente associada aos danos no DNA. Consistente com um papel patogênico nessa doença, o sequenciamento genômico dos melanoma demonstrou uma taxa muito elevada de mutações pontuais, que levam a confirmação dos efeitos

nocivos da radiação UV sobre o DNA. Os melanomas originam-se com maior frequência nas superfícies expostas ao sol, particularmente na parte superior do dorso em homens e dorso e pernas em mulheres, e indivíduos de pele clara correm um risco maior do que as pessoas mais pigmentadas. Outras variantes genéticas hereditárias ligadas a um risco moderadamente aumentado de melanoma em populações de pele clara agem diminuindo a produção de melanina na pele, assim, presumivelmente, aumentando os danos que a exposição ao sol provoca nos melanócitos.

No entanto, a relação entre a exposição ao sol e o melanoma não é tão simples como com outros tipos de câncer de pele (ver adiante). Alguns estudos sugerem que as queimaduras solares periódicas graves no início da vida são o fator de risco mais importante. Como os melanomas podem acometer indivíduos de pele escura em tecidos não são expostos ao sol, a luz solar claramente não é o único fator predisponente e outros fatores ambientais podem, também, contribuir para o risco.

As mutações "motorista" mais frequentemente envolvidas com o melanoma afetam o controle do ciclo celular, as vias estimuladoras do crescimento, e a telomerase. Algumas das mutações mais comuns são as seguintes:

- *Mutações que alteram genes de controle do ciclo celular*. O gene *CDKN2A* é mutado em aproximadamente 40% das linhagens no melanoma familiar autossômico dominante. O *CDKN2A* é um *locus* complexo que codifica três genes supressores tumorais diferentes, p15/INK4b, p16/INK4a e p14/ARF. Destes, a perda de p16/INK4a está claramente envolvida com o melanoma humano, e evidências experimentais também sustentam fortemente um papel para a perda de p14/ARF. Como mencionado, a p16/INK4a inibe a cinase dependente da ciclina 4 (CDK4) e a cinase dependente de ciclina 6 (CDK6), reforçando, assim, a capacidade do gene supressor tumoral RB de bloquear as células na fase G_1 do ciclo celular. Em contrapartida, p14/ARF aumenta a atividade supressora tumoral do p53 por inibição de MDM2, uma oncoproteína que estimula a degradação da proteína p53. O *CDKN2A* é mutado em aproximadamente 10% dos melanomas esporádicos, e essas mutações anulam uniformemente a produção de p16/INK4a e afetam variavelmente o p14/ARF. Todavia, suspeita-se que essas mutações sejam a ponta do "*iceberg* oncogênico" em relação às lesões moleculares que afetam a função do ponto de G_1. Por exemplo, 30% a 70% dos melanomas apresentam perda de expressão de p16/INK4a através de diversos mecanismos, e outros melanomas dos tipos familiar e esporádico incomuns têm mutações na CDK4 que previnem sua inibição pelo p16/INK4a. O efeito global de todas essas alterações é o mesmo: proliferação melanocítica aumentada e escape da senescência celular induzida pelo oncogene.
- *Mutações que ativam as vias de sinalização estimuladoras do crescimento*. O segundo grupo mais comum de lesões moleculares no melanoma esporádico resulta no aumento aberrante da sinalização de RAS e PI3K/AKT (Fig. 25-7), vias que promovem o crescimento e a sobrevida celular (Cap. 7). Mutações ativadoras no gene BRAF, que codifica uma cinase serina/treonina que regula positivamente o RAS, são observadas em 40% a 50% dos melanomas, enquanto mutações ativadoras no gene NRAS (que regula positivamente BRAF) ocorrem em 15% a 20% dos demais tumores. Melanomas com mutações no gene BRAF também mostram muitas vezes perda do gene supressor tumoral PTEN, que conduz à ativação aumentada da via PI3K/AKT. Por razões desconhecidas, os melanomas que surgem em locais da pele que não foram expostos ao sol raramente têm mutações nos genes BRAF ou NRAS e são mais propensos a ter mutações ativadoras no receptor da tirosina-cinase KIT, que fica a montante tanto do gene RAS quanto do PI3K/AKT. A PTEN também é silenciada em 20% dos melanomas que surgem em locais não expostos ao sol. Outros melanomas têm mutações que levam à perda de função no gene supressor tumoral neurofibromina 1 (NF1), um regulador negativo do gene RAS, que representa também um mecanismo desencadeador da sinalização RAS.

FIGURA 25-7 Vias importantes no melanoma. Os fatores de crescimento ativam os circuitos de sinalização que envolvem receptor de tirosina-cinases (p. ex., KIT), RAS, e duas vias importantes a jusante que incluem a cinase serina/treonina BRAF e o fosfolipídio cinase PI3K. As proteínas indicadas por asteriscos são transformadas em melanoma. São indicados os componentes dessas vias que estão sendo alvo de fármacos.

- *Mutações que ativam a telomerase*. A reativação da telomerase, enzima que preserva os telômeros e protege as células da senescência, há muito tempo é conhecida por ser importante em casos de câncer (Cap. 7), mas como isso ocorre ainda é desconhecido. Recentemente, o sequenciamento genômico de melanomas esporádicos revelou mutações esporádicas no gene promotor *TERT*, gene que codifica a subunidade catalítica da telomerase, em aproximadamente 70% dos tumores, tornando *TERT* o gene mais frequentemente mutado que já foi identificado nessa neoplasia. Como era de se prever, as mutações aumentam a expressão do gene *TERT*, sugerindo que elas ajam como um antídoto à senescência. As mutações do promotor de *TERT* criam novos sítios de ligação para fatores de transcrição da família de Ets, que são conhecidas por serem super-reguladas por sinalização BRAF, proporcionando uma ligação mecânica entre esses dois eventos oncogênicos. Esses resultados sugerem fortemente que as mutações que ativam a telomerase têm um papel essencial no desenvolvimento da maioria dos melanomas.

Morfologia

Ao contrário dos nevos benignos, os melanomas exibem notáveis **variações na cor**, aparecendo em tons de preto, marrom, vermelho, azul-escuro e cinza (Fig. 25-8*A*). Ocasionalmente, áreas esbranquiçadas ou hipopigmentadas também aparecem, algumas vezes devido à regressão focal do tumor. **As bordas dos melanomas são irregulares e frequentemente com chanfraduras**, ao contrário das bordas lisas, esféricas e uniformes dos nevos melanocíticos.

FIGURA 25-8 Melanoma. **A**, As lesões típicas são irregulares no contorno e na pigmentação. As áreas maculares correlacionam-se com a fase de crescimento radial, enquanto as áreas levantadas correspondem aos agregados nodulares de células malignas em fase de crescimento vertical. **B**, Fase de crescimento radial, mostrando proliferação de ninhos irregulares e o de células isoladas neoplásicas dentro da epiderme, além de uma resposta inflamatória subjacente na derme. **C**, Fase de crescimento vertical, demonstrando agregados nodulares de células infltrantes. **D**, Visão em grande aumento das células do melanoma. O *detalhe* mostra um linfonodo sentinela com um pequeno grupo de células neoplásicas *(seta)* com positividade para o marcador melanocítico HMB-45. Mesmo pequenas quantidades de células malignas em um linfonodo de drenagem podem conferir um prognóstico pior.

A base para a compreensão da progressão do melanoma está no conceito de fases de crescimento radial e vertical. O **crescimento radial** descreve a propagação horizontal de melanoma dentro da epiderme e da derme superficial (Fig. 25-8*B*). Durante o estágio inicial, as células tumorais não têm a capacidade de metastatizar. Os tumores nessa fase de crescimento radial se enquadram em vários subtipos clinicopatológicos, incluindo: **lentigo maligno**, que geralmente se apresenta como uma lesão indolente na face de homens mais velhos e permanece na fase de crescimento radial por várias décadas; **disseminação superficial**, o tipo mais comum de melanoma, geralmente envolvendo a pele exposta ao sol; e o **melanoma lentiginoso acral/mucoso,** que não está

relacionado à exposição solar.

Após um período variável (e imprevisível) de tempo, o melanoma muda da fase radial para uma **fase de crescimento vertical**, durante a qual as células tumorais invadem em direção as camadas dérmicas mais profundas como uma massa expansiva (Fig. 25-8*C*). **A fase de crescimento vertical é frequentemente anunciada pelo aparecimento de um nódulo e está correlacionada ao surgimento de um subclone tumoral com potencial metastático**. Ao contrário dos nevos melanocíticos, a "neurotização" está ausente da porção invasiva mais profunda do melanoma. A probabilidade de metástases em tais lesões correlaciona-se com a profundidade da invasão, que, por convenção, é a distância a partir da porção mais superficial da camada granulosa até as células tumorais mais profundas na derme; essa medida é conhecida como a **espessura de Breslow**. Outras características histológicas que se correlacionam com o prognóstico incluem o número de mitoses e a presença de ulceração; esses e outros fatores prognósticos são discutidos mais adiante.

Individualmente, as células do melanoma em geral são consideravelmente maiores que os melanócitos normais ou as células névicas. Exibem grandes núcleos com contornos irregulares, cromatina caracteristicamente densa na periferia da membrana nuclear e nucléolos avermelhados (eosinofílicos) e proeminentes (Fig. 25-8*D*). O aspecto das células tumorais é semelhante ao encontrado nas fases de crescimento radial e vertical. Enquanto a maioria dos nevos e melanomas é facilmente diferenciada com base na morfologia, uma minoria de lesões "atípicas" ocupa uma zona histológica cinzenta e elas denominam-se tumores melanocíticos de potencial maligno indefinido; tais lesões requerem a excisão completa e necessitam de acompanhamento clínico.

Fatores Prognósticos

Uma vez que o melanoma seja excisado, vários aspectos clínicos e patológicos são utilizados para avaliar a probabilidade de disseminação metastática e o prognóstico. Um modelo utilizado para predizer a evolução se baseia nas seguintes características: (1) profundidade do tumor (a espessura de Breslow); (2) número de mitoses; (3) evidência de regressão do tumor (presumivelmente devido à resposta imune do hospedeiro); (4) a presença e o número de linfócitos intratumorais (LITs); (6) sexo; e (7) localização (extremidade ou parte central do corpo). Os indicadores de melhor prognóstico segundo esse modelo são a menor profundidade de invasão tumoral, nenhuma ou poucas mitoses (<1 por mm^2), uma resposta ativa de linfócitos infiltrantes no tumor, ausência de regressão e ulceração. Como a maioria dos melanomas inicialmente causa metástase em linfonodos regionais, a informação prognóstica adicional pode ser obtida através da realização da biópsia do linfonodo sentinela; como no câncer de mama (Cap. 23), isso envolve a identificação, remoção e exame cuidadoso do linfonodo (ou linfonodos), que é o local inicial de drenagem dos vasos linfáticos intratumorais. Envolvimento microscópico do linfonodo sentinela, mesmo por um pequeno número de células neoplásicas (micrometástases), confere um prognóstico pior (Fig. 25-7*D*, *detalhe*). O grau de envolvimento e o número total de linfonodos envolvidos se correlacionam bem com a sobrevida global.

Aspectos Clínicos

Os sinais de alerta mais importantes, às vezes chamados de ABCDEs de melanoma, são: (1) *a*ssimetria; (2) *b*ordas irregulares; (3) *c*or; (4) *d*iâmetro; e (5) *e*volução ou mudança ao longo do tempo, especialmente se rápida. Como os melanomas avançados localmente, muitas vezes, causam metástase, o reconhecimento precoce e a excisão completa são importantes. O melanoma cutâneo geralmente é assintomático, embora prurido ou dor possam ser manifestações precoces. A maioria das lesões apresenta mais que 10 mm de diâmetro ao diagnóstico. Os sinais clínicos mais consistentes são alterações na cor, tamanho ou forma da lesão pigmentada. Outros aspectos das lesões pigmentadas que devem ser considerados são diâmetros maiores que 6 mm, qualquer alteração no aspecto e recidiva do prurido ou da dor.

Descobertas moleculares na oncogênese do melanoma têm gerado tentativas de tratar esse tipo de câncer com medicamentos que visam às vias de RAS e PI3K/AKT (Fig. 25-8). Tais abordagens são urgentemente necessárias, pois o melanoma metástatico é resistente tanto à quimioterapia convencional como à radioterapia. Em última análise, é provável que esses tipos de terapias específicas sejam utilizados em combinações adaptadas para se ajustar às lesões moleculares oncogênicas encontradas em tumores individuais. Essa ideia baseia-se na observação de que uma grande fração de tumores com mutações BRAF responde aos inibidores de BRAF, ao passo que os tumores que pertencem a outros subtipos moleculares, não.

Mais recentemente, o reconhecimento de que o melanoma é inerentemente imunogênico tem gerado interesse

em terapias direcionadas a anticorpos anti-CTLA4 ou, ainda mais promissores, anticorpos anti-PD1, que aumentam o reconhecimento de antígenos específicos de melanoma. Esses tratamentos têm apresentado resultados animadores em estudos clínicos iniciais. Esse paradigma clínico de retirar tais freios do sistema imunológico pode ser aplicável a outros tipos de câncer também (Cap. 7). Em última análise, é possível que esses agentes sejam usados em combinação com terapias específicas, tais como antagonistas do BRAF.

Conceitos-chave

Lesões Melanocíticas, Benignas e Malignas

- A maioria dos *nevos melanocíticos* tem mutações ativadoras no gene *BRAF* ou, menos frequentemente, no gene *NRAS*, mas a grande maioria nunca sofre transformação maligna.
- *Nevos displásicos* esporádicos são mais considerados marcadores de risco de melanoma do que lesões pré-malignas. São caracterizados por atipia citológica e arquitetural e estão associados a mutações na linha germinativa em genes reguladores do ciclo celular (p16 / INK4A, CDK4) e telomerase.
- O *melanoma* é uma neoplasia maligna altamente agressiva, ligada à exposição solar; o risco de disseminação é influenciado por uma série de características tumorais, particularmente a espessura vertical.
- O melanoma está associado a mutações nos genes reguladores do ciclo celular (p16/INK4a, CDK4), fatores de sinalização pró-crescimento (receptores do fator de crescimento [p. ex., KIT], RAS, BRAF) e telomerase.
- O melanoma geralmente estimula uma resposta imunológica no hospedeiro e, por vezes, exibe respostas dramáticas em terapias com anticorpos que aumentam a imunidade das células T.

Tumores Epiteliais Benignos

Neoplasias epiteliais cutâneas benignas são tumores comuns que são derivados da queratinização do epitélio escamoso estratificado da epiderme e dos folículos pilosos e do epitélio dos ductos de glândulas cutâneas. Eles muitas vezes mimetizam suas estruturas de origem. São algumas vezes confundidos clinicamente com neoplasias malignas, particularmente quando são pigmentados ou estão inflamados, e o exame histopatológico frequentemente é necessário para estabelecer um diagnóstico definitivo. Em casos raros, podem estar relacionados às síndromes que cursam com neoplasias malignas de outros órgãos com ameaça potencial à vida, tais como triquilemomas múltiplos na síndrome de Cowden ou neoplasias sebáceas na síndrome de Muir-Torre. O diagnóstico dos tumores epiteliais nesses casos pode facilitar o reconhecimento da síndrome subjacente e a implementação de intervenções clínicas apropriadas.

Ceratoses Seborreicas

Esses tumores epidérmicos comuns ocorrem com mais frequência em indivíduos de meia-idade ou mais velhos. Surgem espontaneamente e são particularmente numerosos no tronco, embora as extremidades, cabeça e pescoço também possam estar envolvidos. Em pessoas da raça negra, múltiplas lesões pequenas na face são chamadas de *dermatose papulosa nigra*.

Patogenia

Mutações de ativação no receptor-3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), um receptor de tirosina-cinase, são encontradas em muitas ceratoses seborreicas esporádicas e acredita-se que conduzam o crescimento do tumor. Ceratoses seborreicas podem aparecer subitamente em grande número, como parte de uma síndrome paraneoplástica (*sinal de Leser-Trélat*), possivelmente devido à estimulação dos queratinócitos por fator transformante do crescimento-α produzido pelas células tumorais, mais comumente em carcinomas do trato gastrointestinal.

Morfologia

As ceratoses seborreicas caracteristicamente aparecem como placas ceratóticas, esféricas, planas, em forma de moeda, cujo diâmetro varia de milímetros a vários centímetros (Fig. 25-9, *detalhe*). São uniformemente castanhas ou marrom-escuras e geralmente apresentam superfície aveludada a granulosa. O exame com uma lupa geralmente revela a presença de pequenos orifícios, arredondados, em forma de poros e ocupados por queratina, uma característica que ajuda na diferenciação entre essas lesões pigmentadas e os melanomas.

FIGURA 25-9 Ceratose seborreica. Uma lesão bem demarcada e pigmentada semelhante a uma moeda, contendo tampões na superfície preenchidos por queratina escura (*detalhe*), é composta de células basaloides benignas associadas a cistos córneos proeminentes cheios de queratina, alguns dos quais se comunicam com a superfície (cistos pseudocórneos).

Ao exame histológico, essas neoplasias são exofíticas e claramente bem delimitadas da epiderme adjacente. São compostas por camadas de células pequenas que lembram muito as células basais da epiderme normal (Fig. 25-9). Pigmentação melânica variável está presente nessas células basaloides, explicando a coloração marrom. A produção abundante de queratina (hiperceratose) ocorre na superfície, e os pequenos cistos preenchidos de queratina (cistos córneos) e as invaginações da queratina na massa principal (cistos de invaginação) são aspectos característicos. Curiosamente, quando as ceratoses seborreicas se tornam irritadas e inflamadas, desenvolvem focos de diferenciação escamosa “em redemoinho” semelhantes às correntezas de um rio.

Acantose *Nigricans*

A acantose *nigricans* pode ser um sinal cutâneo importante de várias doenças benignas e malignas subjacentes. A acantose *nigricans* é uma condição marcada pela presença de pele hiperpigmentada e espessa com textura do “tipo aveludada” que frequentemente aparece nas áreas flexoras (axilas, dobras da pele nas regiões do pescoço, virilha e anogenital). Está dividida em dois tipos com base na doença subjacente.

- Em 80% dos casos, a acantose *nigricans* está associada a doenças benignas e se desenvolve gradualmente, em geral durante a infância ou a puberdade. Pode ocorrer (1) como um traço autossômico dominante com

penetrância variável, (2) em associação a obesidade ou anormalidades endócrinas (particularmente com tumores da hipófise ou pineal e diabetes), e (3) como parte de várias síndromes congênitas raras. As mais comuns são as associações à obesidade e ao diabetes.

- No restante dos casos, a acantose *nigricans* surge em associação com neoplasias malignas, mais comumente *adenocarcinomas gastrointestinais*, geralmente em indivíduos de meia-idade e mais velhos. Nesse cenário, a acantose *nigricans* é considerada mais um processo paraneoplástico que provavelmente é estimulado por fatores de crescimento liberados a partir das células tumorais.

Patogenia

A característica comum em todos os tipos de acantose *nigricans* é uma alteração que leva ao aumento na sinalização do receptor do fator de crescimento na pele. A forma familiar está associada a mutações germinativas de ativação no receptorde tirosina-cinase FGFR3, o mesmo receptor que é frequentemente mutado em ceratoses seborreicas. Dependendo da mutação, a acantose pode ser um achado isolado ou estar associada a anormalidades esqueléticas, incluindo a acondroplasia e a displasia tanatofórica. O motivo pelo qual, em alguns casos, a mutação do FGFR3 origina a ceratose seborreica e a outras acantoses *nigricans* não é conhecido. Em pacientes com diabetes tipo 2, acredita-se que a hiperinsulinemia provoque um aumento da estimulação de receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGFR1), outro receptor de tirosina-cinase que ativa as mesmas vias de sinalização como o FGFR3. Os fatores responsáveis pela acantose *nigricans* paraneoplásica são questionáveis; alguns casos mostram associação com níveis elevados de fator transformante do crescimento-α (TGF-α), o que pode resultar em ativação excessiva do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), outro receptor de tirosina-cinase, na pele.

Morfologia

Todas as formas de acantose *nigricans* exibem aspectos histológicos semelhantes. A epiderme e a papila dérmica subjacente aumentada estão claramente onduladas para formar numerosas saliências e depressões. Pode-se observar uma hiperplasia variável, além de hiperceratose e ligeira hiperpigmentação da camada de células basais (mas não hiperplasia melanocítica).

Pólipo Fibroepitelial

O pólipo fibroepitelial tem muitas denominações (acrocórdone, papiloma escamoso, pólipo cutâneo) e é uma das lesões cutâneas mais comuns. Ele geralmente chama a atenção em indivíduos de meia-idade e mais velhos em áreas do pescoço, do tronco, da face e partes intertriginosas. Raramente, pólipos fibroepiteliais e tumores mesenquimais perifoliculares (fibroblastos especializados associados ao bulbo piloso) estão associados na *síndrome de Birt-Hogg-Dubé*, mas a vasta maioria dos pólipos é esporádica.

Morfologia

Pólipos fibroepiteliais são tumores macios, em forma de bolsas, da cor da pele, muitas vezes ligados à pele ao redor por um delgado pedículo. Ao exame histológico, esses tumores são constituídos por eixos fibrovasculares recobertos por epitélio escamoso benigno. Os pólipos comumente sofrem necrose isquêmica devido à torção, que pode causar dor e precipitar sua remoção.

Em geral, os pólipos fibroepiteliais não apresentam grandes consequências, mas podem, ocasionalmente, estar associados a diabetes, obesidade e polipose intestinal. É interessante que, como os nevos melanocíticos e os hemangiomas, os pólipos com frequência se tornam mais numerosos ou evidentes durante a gravidez, presumivelmente relacionados com a estimulação hormonal.

Cisto de Inclusão Folicular ou Epitelial

Os cistos epiteliais são lesões comuns formadas pela invaginação e expansão cística da epiderme ou de um folículo piloso. O termo popular é "cisto"* (em inglês, *wen*, derivado do anglo-saxão *wenn*, que significa inchaço ou tumor). Quando grandes, podem estar sujeitos a ruptura traumática, que pode extravasar queratina na derme, estimulando uma resposta inflamatória granulomatosa extensa e muitas vezes dolorosa.

Tumores dos Anexos Cutâneos (Acessórios)

Existem, literalmente, centenas de neoplasias que surgem ou exibem diferenciação para os anexos cutâneos. Seu significado varia de acordo com o tipo e o contexto clínico.

- Algumas são benignas, mas podem ser confundidas com neoplasias malignas cutâneas, tais como carcinoma basocelular.
- Outros tumores anexais estão associados a padrões de herança mendeliana e ocorrem como múltiplas lesões desfigurantes.
- Em alguns casos, essas lesões sinalizam uma predisposição para outras neoplasias malignas, como por exemplo, a presença de múltiplos *triquilemomas* e a *síndrome de Cowden*, uma doença provocada por uma mutação com perda de função da linha germinativa do gene supressor de tumor *PTEN*, que está associada a um maior risco para câncer do endométrio e câncer de mama, entre outros tumores.

Os tumores dos anexos cutâneos se apresentam frequentemente como pápulas e nódulos únicos ou múltiplos, mal delimitados, da cor da pele. Alguns têm predileção por superfícies corpóreas específicas. Ilustraremos exemplos de neoplasias de folículos pilosos e glândulas sebáceas, écrinas e apócrinas.

- O *poroma écrino* ocorre predominantemente nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, onde as glândulas sudoríparas são numerosas.
- O *cilindroma*, um tumor dos anexos com diferenciação do ducto (apócrino ou écrino), geralmente ocorre na testa e no couro cabeludo (Fig. 25-10*A*), onde a coalescência dos nódulos com o tempo pode produzir um crescimento em forma de chapéu, por isso chamado de *tumor em turbante*. Essas lesões podem ter herança dominante; em tais casos, surgem precocemente na vida e estão associadas a mutações de inativação no gene supressor tumoral *CYLD*, que codifica uma enzima desubiquinante que regula negativamente o fator de transcrição NF-kB oncogênico e outros fatores que contribuem para a progressão do ciclo celular. Além da cilindromatose familiar, as mutações germinativas no *CYLD* estão associadas a duas outras síndromes genéticas caracterizadas pela ocorrência de tumores anexiais múltiplos, *tricoepitelioma* múltiplo *familiar* (um tumor folicular) e a *síndrome de Brooke-Spiegler* (associada tanto com tricoepiteliomas quanto com cilindromas).

FIGURA 25-10 Cilindroma e tricoepitelioma. **A**, Cilindromas múltiplos (pápulas) na região frontal são compostos **(B)** de ilhas de células basaloides contendo ductos ocasionais que se encaixam como peças de um quebra-cabeça. **C**, Pápulas perinasais e pequenos nódulos de tricoepitelioma são compostos (**D**) de brotos de células basaloides que se assemelham a folículos pilosos primitivos.

- *Siringomas*, lesões com diferenciação écrina, geralmente ocorrem na forma de pápulas escurecidas, pequenas e múltiplas nas proximidades das pálpebras inferiores.
- *Adenomas sebáceos* podem estar associados a outras neoplasias malignas como na *síndrome de Muir-Torre*, um subconjunto da síndrome do carcinoma colorretal hereditário não poliposo (Cap. 17) associado a *deficits* da linha germinativa em proteínas de reparo de pareamentos incorretos do DNA.
- *Pilomatricomas*, exibindo diferenciação folicular, estão associados à ativação de mutações no *CTNNB1*, o gene que codifica a β-catenina. Mutações nesse gene são observadas em vários tumores, mas são de interesse aqui uma vez que a sinalização de Wnt através da β-catenina é fundamental para o desenvolvimento precoce de cabelo e regula o seu crescimento e sua manutenção.
- Os tumores anexiais cutâneos também podem apresentar diferenciação primária apócrina; esses geralmente surgem em áreas do corpo onde as glândulas apócrinas são mais prevalentes, tais como a axila e o couro cabeludo. Alguns tumores dos anexos da pele podem originar-se de células-tronco cutâneas totipotentes, que parecem residir em um nicho especializado associado aos folículos pilosos.

Morfologia

O **cilindroma** é composto de ilhas de células que se assemelham àquelas da camada basal das células normais da epiderme ou do anexo (células basaloides). Essas ilhas se encaixam como pedaços de um quebra-cabeça dentro da matriz fibrosa dérmica (Fig. 25-10*B*). O **tricoepitelioma** é uma proliferação de células basaloides que forma estruturas primitivas semelhantes a folículos pilosos (Fig. 25-11*C*, *D*). O **adenoma sebáceo** exibe uma proliferação lobular de células sebáceas com aumento do número de células basaloides periféricas e células sebáceas mais maduras na porção central, caracterizadas por citoplasma espumoso ou bolhoso devido ao conteúdo vesicular lipídico (Fig. 25-11*A*). Os **pilomatricomas** são formados por células basaloides que exibem diferenciação triquilemal ou semelhante ao que ocorre no pelo, como o que se observa na porção germinal do bulbo piloso normal na fase de crescimento anágeno (Fig. 25-11*B*). O **carcinoma apócrino** mostra diferenciação ductal com secreção por decapitação característica, semelhante àquela observada na glândula apócrina normal (Fig. 25-12*C*). O padrão de crescimento do infiltrado é um indicativo de malignidade no caso de tumores bem diferenciados.

FIGURA 25-11 Tumores diversos. **A**, Adenoma sebáceo; o *detalhe* demonstra diferenciação sebácea. **B**, Pilomatrixoma; o *detalhe* mostra diferenciação da matriz pilosa cabelo em "células-fantasma" anucleadas. **C**, Carcinoma apócrino (bem diferenciado); o *detalhe* mostra diferenciação apócrina e secreções luminais produzidas por "decapitação" das células de revestimento.

FIGURA 25-12 Ceratose actínica. **A**, Acentuada escama ceratótica nessa lesão produziu um "corno cutâneo." **B**, A atipia basal da camada celular (displasia) está associada a hiperceratose acentuada e a paraceratose. **C**, A progressão para atipia nuclear de toda a espessura, com ou sem a presença de maturação epidérmica superficial, anuncia o desenvolvimento de carcinoma espinocelular *in situ*.

Embora a maioria dos tumores anexiais seja benigna, existem variantes malignas. Os tumores apócrinos são incomuns, de modo que as formas malignas parecem ser mais comuns do que as formas benignas. O *carcinoma sebáceo*, por exemplo, é derivado das glândulas meibomianas ou tarsais da pálpebra e pode seguir um curso agressivo com metástases sistêmicas. *Carcinomas écrinos* e *apócrinos* podem ser confundidos com adenocarcinoma metastático pela tendência de formarem estruturas semelhantes a glândulas.

Tumores Epidérmicos Pré-malignos e Malignos

Ceratose Actínica

Ceratoses actínicas; como o nome indica, geralmente ocorrem na pele danificada pelo sol e exibem hiperceratose. Como esperado, ocorrem com maior incidência em indivíduos levemente pigmentados. A exposição à radiação ionizante, a hidrocarbonetos industriais e arsênicos pode induzir lesões semelhantes. Essas lesões podem apresentar alterações displásicas progressivamente piores, que culminam no carcinoma de células escamosas, e são análogas a esse respeito a lesões precursoras que dão origem aos carcinomas escamosos do colo uterino (Cap. 22).

Morfologia

Esses são tumores pequenos, geralmente menores do que 1 cm de diâmetro. Eles são tipicamente marrom-escuros, vermelhos ou da cor da pele e têm uma consistência semelhante a uma lixa áspera. Algumas lesões produzem tanta queratina que um "corno cutâneo" se desenvolve (Fig. 25-12*A*), e, em casos extremos, podem se tornar tão proeminentes que se assemelham a cornos reais de animais. Os locais expostos ao sol (rosto, braços, dorso das mãos) são frequentemente os mais afetados. Os lábios também podem desenvolver lesões semelhantes (chamadas **queilites actínicas**).

A atipia citológica é observada nas camadas mais inferiores da epiderme e pode estar associada à hiperplasia das células basais (Fig. 25-12*B*) ou, alternativamente, à atrofia que resulta em adelgaçamento da epiderme. As células basais atípicas geralmente possuem citoplasma róseo ou avermelhado devido à disceratose. As pontes intercelulares estão presentes, em contraste com o carcinoma basocelular, no qual não são visualizadas. A derme superficial contém fibras elásticas espessas, azul-acinzentadas (**elastose**), um provável resultado da síntese de fibras elásticas anormais por fibroblastos lesados pelo sol. O estrato córneo é espesso e, ao contrário da pele normal, as células nessa camada frequentemente mantêm seus núcleos (**paraceratose**).

É incerto se, após um determinado tempo, todas as ceratoses actínicas inexoravelmente resultam em um câncer de pele (geralmente o carcinoma de células escamosas). As lesões podem regredir ou permanecer estáveis durante um período de vida normal, mas algumas malignizam, o que garante a erradicação local. Em geral, isso pode ser realizado pela simples curetagem, crioterapia ou aplicação tópica de agentes quimioterápicos. A administração tópica de imiquimod, um medicamento que ativa os receptores *Toll-like* (TLRs), erradica até 50% das lesões, uma taxa consideravelmente mais elevada do que a taxa de regressão espontânea de aproximadamente 5%. Ao estimular a sinalização TLR, o imiquimod ativa as células imunológicas cutâneas inatas, que podem reconhecer e erradicar lesões pré-cancerosas. Efeitos pró-apoptóticos diretos do imiquimod em queratinócitos lesionados também foram propostos, mas são pouco compreendidos no momento.

Carcinoma de Células Escamosas

O carcinoma de células escamosas é o segundo tumor mais comum que surge em locais expostos ao sol em pessoas de idade mais avançada, superado apenas pelo carcinoma basocelular. Com exceção das lesões na parte inferior das pernas, esses tumores têm uma incidência mais alta em homens do que em mulheres. Os carcinomas invasivos de células escamosas geralmente são descobertos quando pequenos e podem ser excisados. Menos de 5% desses tumores dão metástase para os linfonodos regionais; essas lesões geralmente são bastante invasivas e envolvem o tecido subcutâneo.

Patogenia

A causa mais importante dos carcinomas de células escamosas cutâneas é a lesão do DNA induzida pela exposição à luz UV. A incidência do tumor é proporcional ao grau de exposição solar durante a vida. Uma segunda associação comum é com a imunossupressão, mais notavelmente a imunossupressão crônica, como resultado de quimioterapia ou transplante de órgãos. A imunossupressão pode contribuir para a carcinogênese reduzindo a vigilância do hospedeiro e aumentando a suscetibilidade dos queratinócitos à infecção e à

transformação por vírus oncogênicos, particularmente o papilomavírus humano (HPV) subtipos 5 e 8. Esses mesmos subtipos de HPV estão associados a tumores que acometem pacientes com uma rara condição autossômica recessiva, *epidermodisplasia verruciforme*, que é marcada por uma alta suscetibilidade ao carcinoma de células cutâneas escamosas. Além do seu efeito prejudicial sobre o DNA, a luz solar, por meio de mecanismos incertos, parece causar uma alteração transitória na imunidade cutânea inata, que pode diminuir a eliminação imunomediada das células danificadas pelo sol. Outros fatores de risco para carcinoma de células escamosas incluem carcinógenos industriais (alcatrão e óleos), úlceras crônicas e osteomielite com seio drenante, cicatrizes de queimaduras antigas, ingestão de arsênio, radiações ionizantes, e (na cavidade oral) mastigação de tabaco e noz de betel.

A maioria dos estudos genéticos de carcinoma de células escamosas tem como enfoque os defeitos adquiridos em tumores esporádicos e em seus precursores (ceratoses actínicas) e as relações entre esses defeitos e a exposição solar. A incidência de mutações no *TP53* nas ceratoses actínicas detectadas em caucasianos é alta, sugerindo que a disfunção no p53 é um evento precoce no desenvolvimento dos tumores induzido pela luz solar. Normalmente, o dano ao DNA causado pela luz UV é percebido por cinases com pontos de checagem, tais como ATM e ATR, cujos sinais enviados estimulam a expressão e a estabilidade do p53. O p53, por sua vez, interrompe as células na fase G_1 do ciclo celular e promove o reparo do DNA de "alta fidelidade" ou a eliminação das células que são lesadas depois do reparo, por apoptose (Cap. 7). Quando essas funções protetoras do p53 são perdidas, a lesão no DNA induzida pela luz UV é provavelmente "reparada" por mecanismos errôneos, criando mutações que são transmitidas às células-filhas. Vale observar que as mutações observadas no *TP53* frequentemente ocorrem nos dímeros de pirimidina, indicando que também provêm de danos causados pela luz UV. Uma condição semelhante explica a notável suscetibilidade de pacientes com *xeroderma pigmentoso* ao carcinoma de células escamosas. Essa doença é causada por mutações nos genes envolvidos na via de reparo de excisão do nucleotídeo, que é necessária para o adequado reparo dos dímeros de pirimidina; quando essa via é defeituosa, as vias de reparo errôneas ocorrem, resultando em rápido acúmulo de mutações e em eventual carcinogênese.

Como em outras formas de câncer, o carcinoma de células escamosas cutâneas é originado de lesões moleculares em vários genes. Além dos defeitos no p53, as mutações que aumentam a sinalização RAS e diminuição de sinalização Notch são comuns e são também suscetíveis no processo de transformação.

Morfologia

Os carcinomas de células escamosas que não invadiram a membrana basal da junção dermoepidérmica (denominados carcinoma *in situ*) aparecem como placas eritematosas, escamosas e bem definidas. Na fase avançada, as lesões invasivas são nodulares, apresentam produção variável de queratina (reconhecidas clinicamente como escama hiperceratótica) e podem ulcerar (Fig. 25-13*A*).

A B C

FIGURA 25-13 Carcinoma invasivo de células escamosas. **A**, As lesões são muitas vezes nodulares e ulceradas, como podem ser vistas nesse tumor do couro cabeludo. **B**, As ilhas de epitélio escamoso atípico ultrapassam a membrana basal e invadem a derme profundamente. **C**, As células tumorais invasoras mostram núcleo aumentado com contorno angulado e nucléolo proeminente.

Ao contrário do que ocorre nas ceratoses actínicas, no carcinoma de células escamosas *in situ* as células com núcleos atípicos (aumentados e hipercromáticos) envolvem todos os níveis da epiderme (Fig. 25-12*C*). O carcinoma de células escamosas invasivo (Fig. 25-13*B*, *C*) mostra graus variáveis de diferenciação, variando de tumores compostos de células poligonais organizadas em lóbulos com grandes áreas de queratinização, a neoplasias constituídas por células altamente anaplásicas que exibem queratinização celular individual (disceratose). Esses tumores podem ser tão pouco diferenciados que reações pela técnica de imuno-histoquímica são necessárias para confirmar o diagnóstico.

Carcinoma Basocelular

O carcinoma basocelular é um tumor cutâneo localmente agressivo que está associado a mutações que ativam a via de sinalização Hedgehog. O carcinoma de células basais é a neoplasia invasiva mais comum em humanos, com quase 1 milhão de casos estimados por ano nos Estados Unidos. Esses tumores apresentam crescimento lento e raramente produzem metástase. A grande maioria é reconhecida em um estágio inicial e curada por excisão local. No entanto, um pequeno número de tumores (<0,5%) é localmente agressivo e potencialmente desfigurante, ou pode mais raramente metastizar. Acometem locais expostos ao sol em adultos idosos levemente pigmentados. Como no carcinoma de células escamosas, a incidência do carcinoma basocelular surge claramente com a imunossupressão e em pessoas com defeitos hereditários no reparo do DNA, tais como xeroderma pigmentoso (Cap. 7).

Patogenia

A maioria dos carcinomas basocelulares mostra mutações que levam à sinalização Hedgehog desenfreada. Como é frequentemente o caso em biologia e medicina, o estudo de uma síndrome genética rara associada a um alto risco de uma doença comum (carcinoma de células basais) levou à descoberta de mecanismos patogênicos de importância geral. A *síndrome do carcinoma basocelular nevoide* (SCBN; também conhecida como *nevo de células basais ou síndrome de Gorlin*) é uma doença autossômica dominante caracterizada por múltiplos carcinomas basocelulares. A maior parte desses tumores se desenvolve antes dos 20 anos e é acompanhada por várias outras condições, incluindo outros tumores (particularmente os meduloblastomas e fibromas ovarianos), queratocistos odontogênicos e marcas nas palmas e nas solas. A SCBN é uma de uma série de síndromes cancerígenas associadas a manifestações cutâneas (Tabela 25-3). O gene associado à SCBN é o

PTCH, um supressor tumoral que é o homólogo humano do gene *patched*, gene de desenvolvimento de *Drosophila*. Indivíduos com a SCBN nascem com a mutação da linhagem germinativa em um dos alelos *PTCH*; o segundo alelo normal é inativado em tumores por uma mutação adquirida por acaso ou devido à exposição aos agentes mutagênicos (como luz UV).

Tabela 25-3

Pesquisa de Síndromes de Câncer Familiar com Manifestações Cutâneas

Doença	Herança	Localização Cromossômica	Gene/Proteína	Função Normal/Manifestação da Perda
Ataxia-telangiectasia	AR	11q22.3	*ATM*/ATM	Reparação do DNA após lesão por radiação/lesões neurológicas e vasculares
Síndrome de carcinoma basocelular nevoide	AD	9q22	*PTCH*/PTCH	Gene padrão do desenvolvimento/carcinomas basocelulares múltiplos; meduloblastoma, cistos maxilares
Síndrome de Cowden	AD	10q23	*PTEN*/PTEN	Fosfatase de lipídio/tumores benignos de apêndices foliculares (triquilemomas); adenocarcinoma interno (muitas vezes, da mama ou do endométrio)
Síndrome do melanoma familiar	AD	9p21	*CDKN2*/p16/INK4	Inibe a fosforilação CDK4/6 do RB, promovendo a parada do ciclo celular/melanoma; carcinoma pancreático
			CDKN2/p14/ARF	Liga o MDM2, promove a função do p53/melanoma; carcinoma pancreático
Síndrome de Muir-Torre	AD	2p22	*MSH2* /MSH2	Envolvido no reparo de do DNA incompatível /neoplasia sebácea; malignidade interna (cólon e outros)
		3p21	*MLH1*/MLH1	
Neurofibromatose I	AD	17q11	*NF1*/neurofibromina	Regula negativamente a sinalização RAS/neurofibromas
Neurofibromatose II	AD	22q12	*NF2*/neurofibromina	Integra sinalização do citoesqueleto/neurofibromas e de neuromas acústicos
Esclerose tuberosa	AD	9q34	*TSC1*/hamartina	Trabalha em conjunto em um complexo que regula negativamente mTOR/angiofibromas/retardo mental
		16p13	*TSC2*/tuberina	
Xeroderma pigmentoso	AR	9q22 e outros	*XPA*/XPA e outros	Reparação de excisão de nucleotídeo/melanoma e carcinomas de pele exceto melanoma

AD, Autossômico dominante; AR, autossômico recessivo.

De Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet 131C:82, 2004.

A PTCH é uma proteína receptora *sonic hedgehog (SHH)*, um componente da via de sinalização Hedgehog, que determina a polaridade durante o desenvolvimento embrionário e regula também a formação dos folículos pilosos e o seu crescimento. No estado "desligado", a PTCH se apresenta como um complexo com outra proteína transmembrana chamada de SMO (de *smoothened*, liso em inglês). A ligação de SHH a PTCH libera SMO, que por sua vez ativa o fator de transcrição GLI1 (Fig. 25-14), estimulando a expressão de genes que mantêm o crescimento e a sobrevivência de células tumorais. Ratos modificados para ativação contínua do GLI1 são propensos ao desenvolvimento de tumores de pele semelhantes aos carcinomas basocelulares. Da mesma forma, na SCBN a perda da função da PTCH provoca a ativação constitutiva de SMO e GLI1, levando ao desenvolvimento do carcinoma basocelular.

FIGURA 25-14 Sinalização *hedgehog* (semelhante a ouriço) normal e oncogênica. *À esquerda*, Normalmente, PTCH e SMO estão acoplados formando um receptor que pode se vincular à “*sonic hedgehog* (SHH)”. Na ausência de SHH, o PTCH bloqueia a atividade de SMO. Quando SHH se liga a PTCH, SMO é liberado para desencadear uma cascata de transdução de sinal que conduz à ativação de GLI1 e outros fatores de transcrição. *À direita*, Mutações no *PTCH*, e menos frequentemente em *SMO*, permitem que SMO sinalize sem ligação com a SHH e produza ativação constitutiva de GLI1. A sinalização GLI é um aspecto característico de carcinomas de basocelulares esporádicos e de tumores associados com a síndrome do carcinoma nevoide de células basais (Gorlin).

As mutações que ativam a sinalização Hedgehog também são prevalentes nos carcinomas basocelulares esporádicos. As mutações de perda da função do *PTCH* são comuns, e cerca de um terço dessas mutações consiste em transições C → T que são consideradas características dos danos por radiação UV. Outros tumores têm mutações de ativação em *SMO*. Essa percepção orientou o desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras da via Hedgehog, que produzem excelentes respostas clínicas em pacientes com carcinoma basocelular localmente agressivo ou metastático.

Morfologia

Os carcinomas basocelulares geralmente se apresentam como **pápulas peroladas** que contêm numerosos vasos sanguíneos subepidérmicos dilatados (**telangiectasias**) (Fig. 25-15*A*). Alguns tumores contêm melanina e, por isso, são semelhantes aos nevos melanocíticos ou melanomas. As lesões avançadas podem ulcerar e a extensa invasão local dos ossos ou seios da face pode ocorrer depois de muitos anos de negligência ou em tumores raramente agressivos, justificando o termo antigo “**úlceras roedoras**”. Uma variante comum e importante, o carcinoma basocelular superficial, manifesta-se como uma placa eritematosa, ocasionalmente pigmentada, que pode ser semelhante às formas precoces do melanoma.

FIGURA 25-15 Carcinoma basocelular. Nódulos telangiectásicos perolados **(A)** são compostos de ninhos de células basaloides uniformes na derme **(B)** que muitas vezes são separadas do estroma adjacente por fendas finas **(C)**, um artefato do corte histológico.

Histologicamente, as células tumorais lembram aquelas observadas na camada de células basais normais da epiderme. Originam-se da epiderme ou do epitélio folicular e não acometem superfícies mucosas. Dois padrões são encontrados: **crescimento multifocal** derivado da epiderme e algumas vezes se estendendo por vários centímetros quadrados ou mais na superfície cutânea (tipo superficial multifocal); e **lesões nodulares** que crescem em direção à parte inferior da derme profunda como cordões e ninhos de células com basofilia variável e núcleos hipercromáticos, em meio a uma matriz mucinosa e frequentemente circundada por numerosos fibroblastos e linfócitos (Fig. 25-15*B*). As células na periferia dos ninhos de células tumorais tendem a ser organizadas radialmente com seus longos eixos em alinhamento paralelo (em **paliçada**). Nos cortes teciduais, o estroma se retrai do carcinoma (Fig. 25-15*C*), criando fendas ou artefatos de separação que ajudam a diferenciar os carcinomas de células basais de certos tumores de anexos que também são caracterizados por proliferação de células basaloides, tais como tricoepitelioma.

Conceitos-chave

Tumores Epidérmicos Malignos

- A incidência do carcinoma basocelular e de células escamosas está fortemente relacionada com o aumento a exposição solar.
- O carcinoma de células escamosas cutâneo pode se originar a partir de ceratoses actínicas, mas também decorre da exposição a substâncias químicas, em locais acometidos por queimaduras térmicas, ou associado a infecção pelo HPV em casos de imunossupressão.
- O carcinoma de células escamosas cutâneo tem potencial metastático, mas é muito menos agressivo do que o carcinoma de células escamosas em mucosas.
- O carcinoma basocelular, o tumor maligno mais comum em todo o mundo, é um tumor localmente agressivo associado a mutações que ativam a sinalização Hedgehog. A metástase é muito rara.

Tumores da Derme

A derme contém uma variedade de elementos, tais como músculo liso, pericitos, fibroblastos, tecido nervoso e endotélio. As neoplasias constituídas por células semelhantes a todos esses elementos ocorrem na pele, mas a maioria também envolve outros tecidos moles e vísceras e são discutidas em outro local, ou então são

extremamente raras, não sendo então aqui abordadas. Nesta seção, vamos considerar duas neoplasias dérmicas — uma benigna, outra maligna — que se originam primariamente na pele.

Histiocitoma Fibroso Benigno (Dermatofibroma)

O histiocitoma fibroso benigno se refere a uma família heterogênea de neoplasias dérmicas benignas de linhagem incerta, morfológica e histologicamente relacionadas. Esses tumores geralmente são observados em adultos e com frequência acometem as pernas de mulheres jovens e de meia-idade. As lesões são assintomáticas ou sensíveis e podem aumentar e diminuir de tamanho no decorrer do tempo. O seu comportamento biológico é indolente.

A causa dos histiocitomas fibrosos permanece um mistério. Muitos casos têm uma história de trauma anterior, sugerindo uma resposta anormal à lesão e inflamação, talvez análoga ao depósito de quantidades aumentadas de colágeno alterado na cicatriz hipertrófica ou no queloide. Esses tumores comuns, ainda que curiosos, parecem ser compostos, pelo menos em parte, por dendrócitos dérmicos positivos para o fator XIIIa.

Morfologia

Essas neoplasias aparecem como pápulas firmes, com coloração variando entre parda e marrom (Fig. 25-16*A*). A maioria mede menos de 1 cm de diâmetro, mas as lesões crescem ativamente e podem alcançar vários centímetros, e com o tempo, frequentemente se tornam planas.

A B C

FIGURA 25-16 Fibro-histiocitoma benigno (dermatofibroma). Essa pápula firme e acastanhada na perna **(A)** contém uma proliferação dérmica circunscrita de células fusiformes com aparência benigna **(B)**. Observe a característica hiperplasia epidérmica sobrejacente **(B)** e a tendência dos fibroblastos para envolver feixes individuais de colágeno **(C)**.

A forma mais comum de histiocitoma fibroso é denominada **dermatofibroma**. Esses tumores são formados por células fusiformes benignas, arranjadas em um nódulo bem definido, não encapsulado, dentro da porção média da derme (Fig. 25-16*B*, *C*). A extensão dessas células para o tecido adiposo subcutâneo é observada algumas vezes. Muitos casos apresentam uma forma peculiar de hiperplasia na epiderme sobrejacente, caracterizada por alongamento descendente das cristas interpapilares hiperpigmentadas (**hiperplasia pseudoepiteliomatosa**). Inúmeras variantes histológicas são observadas, incluindo formas mais celulares ou tumores com hemorragia tecidual e hemossiderina (aneurisma).

Dermatofibrossarcoma *Protuberans*

O dermatofibrossarcoma *protuberans* é mais bem definido como um fibrossarcoma primário e bem diferenciado da pele. Esses tumores apresentam crescimento lento e, embora sejam localmente agressivos e possam recidivar, raramente dão metástase.

Patogenia

O marcador molecular do dermatofibrossarcoma *protuberans* é uma translocação balanceada entre os genes que codificam o colágeno 1A1 (*COL1A1*) e o fator de crescimento derivado de plaquetas-β (*PDGFB*). O rearranjo resultante justapõe-se às sequências de promotor de *COL1A1* e à região codificadora do *PDGFB* e leva à superexpressão e secreção aumentada de PDGFβ, o que causa o crescimento das células tumorais através de um mecanismo autócrino. Enquanto a principal modalidade de tratamento é a excisão local ampla, casos raros irressecáveis devido à sua localização ou por causa da propagação metastática podem ser tratados com inibidores de receptor da tirosina-cinase do PDGFβ. Dentro dessa classe de medicamentos está o mesilato de imatinibe, que ficou conhecido por sua eficácia no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). Assim como em pacientes com LMC, durante a suspensão do medicamento observa-se recidiva tumoral, de modo que o uso desse agente deve ser contínuo.

Morfologia

O dermatofibrossarcoma *protuberans* geralmente se apresenta como um nódulo "proeminente", na maioria das vezes no tronco, dentro de uma placa (endurecida) firme que pode, às vezes, ulcerar (Fig. 27-17*A*). Ao exame microscópico, essa neoplasia é composta por fibroblastos dispostos radialmente, lembrando lâminas de um catavento, num padrão chamado de **estoriforme**. As mitoses são raras. Ao contrário do dermatofibroma, a epiderme sobrejacente é geralmente delgada. A extensão profunda da derme para o tecido adiposo subcutâneo, produzindo um padrão característico de "favo de mel", está frequentemente presente (Fig. 25-17*B*, *C*). Esses tumores podem se estender para dentro do tecido subcutâneo e, portanto, requerem excisão ampla para evitar a recorrência local.

FIGURA 25-17 Dermatofibrossarcoma protuberante. **A**, O tumor é constituído de um nódulo fibrótico cor de carne na superfície de corte. **B**, A lesão muitas vezes infiltra o tecido subcutâneo de uma forma que lembra um "queijo suíço" para aficcionados. **C**, Um alinhamento estoriforme (em redemoinho) característico das células fusiformes é evidente.

Tumores de Células que Migram para a Pele

Além dos tumores que se originam diretamente de células dérmicas e epidérmicas, várias desordens proliferativas da pele envolvem células cujos progenitores surgem em qualquer lugar e se alojam no microambiente cutâneo.

Micose Fungoide (Linfoma Cutâneo de Células T)

O linfoma cutâneo de células T (LCCT) abrange um espectro de doenças linfoproliferativas que afetam a pele (Cap. 13), muitas delas com apresentações distintas. Esta seção centra-se na *micose fungoide*, um

linfoma de células T auxliares CD4+ que está presente na pele. Na maioria dos indivíduos afetados, a doença se apresenta de forma localizada na pele por muitos anos, mas pode, eventualmente, evoluir para um linfoma sistêmico. Essa condição pode ocorrer em qualquer idade, mas atinge principalmente pessoas com mais de 40 anos de idade.

As lesões da micose fungoide geralmente envolvem áreas do tronco e incluem *manchas* escamosas, marrom-avermelhadas; *placas* escamosas e elevadas que podem até ser confundidas com psoríase; e *nódulos* ulcerados. O prognóstico está relacionado com a porcentagem corporal envolvida e a progressão de mancha para placa e desta para as formas nodulares. As lesões do tipo eczema configuram os estágios iniciais da doença quando uma disseminação visceral ou nodal evidente não ocorreu. Em seguida, podem se formar placas eritematosas salientes, enduradas, irregularmente demarcadas. O desenvolvimento de múltiplos nódulos grandes, marrom-avermelhados, correlaciona-se com a disseminação sistêmica. Em algumas situações, as placas e nódulos ulceram (Fig. 25-18*A*). Finalmente, as lesões podem afetar numerosas superfícies corporais, incluindo o tronco, extremidades, face e couro cabeludo. Em alguns indivíduos, a disseminação hematogênica das células neoplásicas é acompanhada por eritema difuso e descamação em toda a superfície do corpo (eritrodermia), uma condição conhecida como *síndrome de Sézary* (Cap. 13).

FIGURA 25-18 Linfoma cutâneo de célula T. **A**, Várias placas eritematosas com descamação e ulceração são evidentes. **B**, Microscopicamente, há um infiltrado de linfócitos atípicos que se acumula na derme superficial, invadindo a epiderme sobrejacente.

As células em proliferação no LCCT são populações clonais de células T auxiliares CD4-positivas que se alojam na pele devido à expressão do antígeno linfocitário cutâneo. As células neoplásicas têm rearranjos do gene do receptor de células T clonais e algumas vezes expressam combinações aberrantes de antígenos de superfície de células T. A terapia tópica com esteroides ou luz UV é frequentemente empregada em lesões cutâneas iniciais, enquanto a quimioterapia sistêmica agressiva é indicada para a doença avançada.

Morfologia

A principal característica histológica de LCCT do tipo micose fungoide é a presença das **células de Sézary-Lutzner**, que caracteristicamente formam agregados parecidos com faixas dentro da derme superficial (Fig. 25-18*B*) e invadem a epiderme na forma de células isoladas ou em pequenos grupamentos (**microabscessos de Pautrier**). Essas células mostram membranas nucleares marcantemente pregueadas, dando um contorno hiperconvoluto ou cerebriforme. Embora as manchas e placas representem infiltração epidérmica pronunciada por células de Sézary-Lutzner (tropismo epidérmico), em lesões nodulares mais avançadas as células T malignas perdem com frequência essa tendência epidermotrópica, crescem profundamente na derme e, eventualmente, se espalham sistemicamente.

Mastocitose

O termo *mastocitose* refere-se a um espectro de distúrbios raros caracterizados por números elevados de mastócitos na pele e, em alguns casos, em outros órgãos. Uma forma cutânea localizada da doença que afeta predominantemente crianças e conta com mais de 50% de todos os casos é chamada *urticária pigmentosa*. As lesões cutâneas são geralmente múltiplas, embora os mastocitomas solitários também possam ocorrer em crianças muito jovens. Aproximadamente 10% dos indivíduos com mastocitose apresentam a forma sistêmica, com infiltração de mastócitos em muitos órgãos. Esses indivíduos frequentemente são adultos e, ao contrário da doença cutânea localizada, o prognóstico pode ser desfavorável.

Muitos dos sinais e sintomas da mastocitose se devem aos efeitos da histamina, heparina e outras substâncias liberadas como resultado da degranulação dos mastócitos. O *sinal de Darier* refere-se a uma área localizada de edema e eritema dérmico (vergão) que ocorre quando a pele lesada é friccionada. O *dermatografismo* se refere a uma área de edema dérmico semelhante à colmeia e que ocorre na pele normal como resultado do golpe localizado com um instrumento pontiagudo. Na doença sistêmica podemos observar: prurido e rubor, diversamente desencadeados por certos alimentos, mudanças de temperatura, álcool e certos fármacos (morfina, codeína, aspirina); corrimento nasal aquoso (rinorreia); raramente, sangramento gastrointestinal ou nasal, possivelmente devido aos efeitos anticoagulantes da heparina; e dor óssea, que pode ser causada pela infiltração de mastócitos ou por fraturas patológicas resultantes da osteoporose. A osteoporose é causada pela libertação excessiva de histamina na medula óssea e pode ser uma pista para o diagnóstico, particularmente em mulheres na pré-menopausa e em homens.

Patogenia

A patogenia de muitos casos de mastocitose envolve mutações pontuais ativadoras adquiridas na tirosina-cinase receptora de c-KIT. O aumento resultante na sinalização desses receptores promove crescimento e sobrevivência dos mastócitos. Essa descoberta direcionou ensaios com inibidores da c-KIT em pacientes com doença disseminada.

Morfologia

Os achados histopatológicos na mastocitose são altamente variáveis. Na **urticária pigmentosa**, as lesões são múltiplas e amplamente distribuídas, consistindo em pequenas placas e pápulas esféricas a ovais, sem escamas, de coloração marrom-avermelhada. Os **mastocitomas** solitários se manifestam como um ou vários nódulos, variando de cor rósea a marrom-pardacenta, que podem ser pruriginosos ou formar bolhas (Fig. 25-19*A*). O quadro histológico na urticária pigmentosa ou mastocitoma solitário varia de um aumento sutil no número de mastócitos fusiformes e estrelados ao redor dos vasos sanguíneos na derme superficial, até a presença de numerosos mastócitos esféricos a ovais, firmemente agrupados na derme superior ou média (Fig. 25-19*B*). Observa-se também a presença de raros eosinófilos, fibrose variável e edema. Pode ser difícil diferenciar os mastócitos dos linfócitos em cortes histológicos de rotina corados com hematoxilina-eosina, e por esse motivo devem ser utilizadas colorações metacromáticas especiais (azul de toluidina ou Giemsa) que possibilitam a visualização dos grânulos (Fig. 25-20*C*). Mesmo com essas colorações, a extensa degranulação pode impedir o reconhecimento dessas células pela microscopia óptica, mas sua identidade pode ser prontamente confirmada através da técnica de imuno-histoquímica para detecção de marcadores de mastócitos, tais como a triptase.

FIGURA 25-19 Mastocitose. **A**, Mastocitoma solitário em uma criança de 1 ano de idade. **B**, Pela histologia, várias células ovoides com núcleos uniformes localizados centralmente são observadas na derme. **C**, A coloração de Giemsa revela grânulos "metacromáticos" roxos dentro do citoplasma de mastócitos.

FIGURA 25-20 Ictiose. Observe as descamações proeminentes parecidas com escamas de peixe **(A)** e o estrato córneo compactado e espessado **(B)**.

Distúrbios de Maturação Epidérmica

Ictiose

Entre as diversas causas de prejuízo na maturação epidérmica, a ictiose talvez seja uma das mais marcantes. O termo é derivado da raiz grega *icti*, que significa "peixe", e, consequentemente, esse grupo de desordem geneticamente hereditária está associado à produção excessiva e crônica de queratina (hiperceratose), resultando clinicamente em escamas semelhantes às de peixes (Fig. 25-20*A*). As formas clínicas de ictiose variam de acordo com o modo de herança, histologia e apresentações clínicas; as principais categorias incluem *ictiose vulgar* (autossômica dominante ou adquirida), *eritrodermia ictiosiforme congênita* (autossômica recessiva), *ictiose lamelar* (autossômica recessiva) e *ictiose ligada ao X*. A maioria das ictioses se torna aparente durante ou perto do período de nascimento. Variantes adquiridas (não herdadas) também existem; dentre elas, a ictiose vulgar, que pode estar relacionada a neoplasias malignas linfoides e viscerais.

Patogenia

A anormalidade primária em algumas formas de ictiose é a descamação defeituosa, levando ao acúmulo anormal de escamas. Por exemplo, a ictiose ligada ao X é causada por uma deficiência de sulfatase esteroide, uma enzima que ajuda na remoção do sulfato de colesterol dos espaços intercelulares. Em sua ausência, o sulfato de colesterol se acumula, resultando em adesão permanente célula a célula dentro do estrato córneo e uma falha de descamação.

Morfologia

Todas as formas de ictiose apresentam um estrato córneo compacto que está associado à perda do padrão de "tramas de cesta" (Fig. 25-20*B*). Geralmente, ocorre pouca ou nenhuma inflamação. As variações na espessura da epiderme e do estrato granuloso, assim como o aspecto clínico e distribuição das lesões, são utilizadas para subclassificar essas alterações.

Dermatoses Inflamatórias Agudas

Literalmente, milhares de dermatoses inflamatórias já foram descritas. De modo geral, as lesões agudas duram dias a semanas e são caracterizadas por infiltrado inflamatório (normalmente composto mais por linfócitos e macrófagos que neutrófilos), edema e graus variados de lesão epidérmica, vascular ou subcutânea. Por outro lado, as lesões crônicas persistem por meses ou anos e estão frequentemente associadas a alterações no crescimento epidérmico (atrofia ou hiperplasia) ou à fibrose da derme. As lesões discutidas aqui foram selecionadas como exemplos das dermatoses agudas mais comumente observadas.

Urticária

A urticária é um distúrbio comum da pele caracterizado por degranulação localizada de mastócitos, resultando em aumento da permeabilidade microvascular dérmica. A combinação desses efeitos produz placas edemaciadas e pruriginosas chamadas *vergões*. O angioedema está intimamente relacionado à urticária e é caracterizado por edema mais profundo tanto da derme como do tecido adiposo subcutâneo.

A urticária ocorre com frequência entre 20 e 40 anos de idade, embora todas as faixas etárias sejam suscetíveis. As lesões individuais se desenvolvem e desaparecem em horas (geralmente em menos de 24 horas), e os episódios podem durar dias ou persistir por vários meses. Os locais mais suscetíveis para as erupções causadas pela urticária são aqueles expostos a pressão, tais como tronco, extremidades distais e orelhas. Episódios persistentes de urticária podem estar associados a doença subjacente (p. ex., distúrbios vasculares do colágeno, linfoma de Hodgkin), porém, na maioria dos casos, o fator causal pode não ser identificado.

Patogenia

A urticária é normalmente o resultado da libertação induzida por antígeno de mediadores vasoativos a partir de mastócitos, mas há outras causas menos comuns também.

- *Dependente de mastócitos, dependente de IgE*. A urticária desse tipo resulta da exposição a antígenos diferentes (polens, alimentos, medicamentos, veneno de insetos), e é um exemplo de uma reação de hipersensibilidade

imediata (tipo I) localizada, desencadeada pela ligação do antígeno a anticorpos IgE que estão ligados a mastócitos através de receptores Fc (Cap. 6).

- *Dependente de mastócitos, independente de IgE*. Resulta de substâncias que estimulam diretamente a degranulação de mastócitos, tais como opiáceos, certos antibióticos, *curare* e meios de contraste radiológicos.
- *Independente de mastócitos, independente de IgE*. Essas formas de urticária são desencadeadas por fatores locais que aumentam a permeabilidade vascular. Uma forma é iniciada pela exposição a substâncias químicas ou medicamentos, tais como a aspirina, que inibem a ciclo-oxigenase e a produção de ácido araquidônico. O mecanismo preciso de urticária induzida por aspirina é desconhecido. A urticária mediada pelo complemento é observada no edema angioneurótico hereditário (Cap. 6), causado pela deficiência hereditária do inibidor de C1 que resulta em ativação descontrolada dos componentes iniciais do sistema complemento e na produção de mediadores vasoativos.

Morfologia

As lesões variam de pápulas pequenas e pruriginosas a grandes placas edemaciadas (Fig. 25-21*A*). As lesões individuais podem coalescer, formando configurações anulares, lineares ou arciformes. Os aspectos histológicos da urticária podem ser muito discretos. Geralmente, há um escasso infiltrado perivascular superficial consistindo em células mononucleares e poucos neutrófilos. Os eosinófilos também podem estar presentes. As fibras colágenas observadas estão mais espaçadas do que aquelas observadas na pele normal, como consequência do edema na derme superficial (Fig. 25-21*B*). Os vasos linfáticos superficiais estão dilatados devido à absorção aumentada do líquido do edema. Não se observam alterações na epiderme.

FIGURA 25-21 Urticária. **A**, Placas eritematosas, muitas vezes circulares e edemaciadas, são características. **B**, Histologicamente, há edema superficial da derme, que se caracteriza por espaços entre feixes de colágeno, além de espaços vasculares preenchidos por sangue e linfáticos dilatados; o epitélio é normal.

Dermatite Eczematosa Aguda

A palavra grega *eczema*, que significa "ferver", nitidamente descreve o aspecto da dermatite eczematosa aguda. Com base nos fatores iniciadores, a dermatite eczematosa pode ser subdividida nas seguintes categorias: (1) dermatite de contato alérgica, (2) dermatite atópica, (3) dermatite eczematosa relacionada a fármacos, (4) dermatite fotoeczematosa e (5) dermatite irritante primária.

As causas de eczema são por vezes amplamente separadas em "interiores" e "exteriores": doença resultante da aplicação externa de um antígeno (p. ex., hera venenosa) ou uma reação de um antígeno em circulação interna (que pode ser derivada a partir de alimentos ingeridos ou um medicamento). O tratamento do eczema envolve a busca pelas substâncias que podem ser removidas do ambiente. Os esteroides tópicos não específicos bloqueiam a resposta inflamatória. Esses tratamentos são paliativos e não curam, mas ajudam a interromper os casos agudos e exacerbados do eczema, que podem se tornar contínuos se não avaliados.

Patogenia

A dermatite eczematosa normalmente resulta de reações inflamatórias mediadas por células T (hipersensibilidade tipo IV). A dermatite induzida por antígenos de contato é a forma mais bem estudada com relação à patogenia (p. ex., o uroshiol da hera venenosa). Acredita-se que reações químicas introduzidas na superfície epidérmica modifiquem proteínas próprias, agindo como "haptenos", e essas proteínas se transformam em novos antígenos. Os antígenos são capturados por células de Langerhans, que migram através dos linfáticos dérmicos para os linfonodos de drenagem. Nesses linfonodos, os antígenos processados pela célula de Langerhans são apresentados às células T $CD4^+$ virgens, que são ativadas e se transformam em células efetoras e de memória (Cap. 6). Na reexposição ao antígeno, as células T de memória que expressam moléculas teleguiadas como antígenos comum de linfócitos e receptores específicos de quimiocinas migram para os sítios de concentração de antígeno. Esses locais liberam citocinas e quimiocinas que recrutam as numerosas células inflamatórias características do eczema. Esse processo ocorre dentro de 24 horas e é responsável pelo eritema inicial e o prurido que caracterizam a hipersensibilidade tardia cutânea na fase espongiótica aguda.

As células de Langerhans na epiderme têm um papel central na dermatite de contato, e fatores que afetam a função dessas células têm grande impacto sobre a reação inflamatória. A exposição crônica à luz UV é prejudicial para as células de Langerhans e pode prevenir a sensibilização a antígenos de contato, embora a luz UV também possa modificar antígenos e gerar formas que sejam mais prováveis de induzir reações de sensibilidade.

Morfologia

Todos os tipos de dermatite eczematosa são caracterizados por lesões papulovesiculares avermelhadas, secretivas e crostosas, que, se persistentes, desenvolvem **acantose** e **hiperceratose** reacionais, produzindo placas sobre-elevadas (Fig. 25-22). Um exemplo típico de eczema é a reação de contato aguda a antígenos tópicos, como a hera venenosa (*Rhus toxicodendron*), caracterizada por placas pruriginosas, edemaciadas, exsudativas, contendo geralmente pequenas e grandes bolhas (vesículas e bolhas) (Fig. 25-23*A*). Tais lesões estão sujeitas a superinfecção bacteriana, produzindo uma crosta amarela (impetiginização). No decorrer do tempo, as lesões persistentes tornam-se menos "úmidas" (não contêm exsudato ou vesículas), ficando progressivamente hiperceratóticas e acantóticas. A **espongiose** caracteriza a dermatite eczematosa aguda, daí o sinônimo histológico de dermatite espongiótica. Ao contrário da urticária, na qual o edema está restrito a derme superficial, o edema na dermatite espongiótica infiltra-se nos espaços intercelulares da epiderme, separando os queratinócitos, particularmente localizados no estrato espinhoso. A ruptura mecânica dos sítios de ligação intercelular (desmossomos) e das membranas celulares pelo acúmulo progressivo de fluido intercelular pode resultar na formação de vesículas intraepidérmicas (Fig. 25-23*B*).

FIGURA 25-22 Estágios de desenvolvimento de eczema. **A**, Edema dérmico inicial e infiltração perivascular por células inflamatórias dão sequência, dentro de 24 a 48 horas, à **(B)** espongiose epidérmica e à formação de microvesículas. **C**, Escama anormal, incluindo paraceratose, associada a acantose progressiva **(D)** e hiperceratose **(E),** aparecendo à medida que a lesão se torna crônica.

FIGURA 25-23 Dermatite eczematosa. **A**, Dermatite alérgica aguda de contato devido à exposição antigênica (nesse caso, sabão em pó na roupa) marcada por numerosas lesões vesiculares na pele eritematosa. **B**, Edema dentro da epiderme cria pequenas vesículas intraepidérmicas preenchidas por líquido.

Durante os estágios iniciais da dermatite eczematosa, observa- se infiltrado linfocitário perivascular superficial associado ao edema na derme papilar e à degranulação de mastócitos. O padrão e a composição desse infiltrado podem fornecer indícios sobre a causa subjacente. Por exemplo, o eczema resultante da ingestão de certos medicamentos é marcado por um infiltrado linfocitário, frequentemente contendo eosinófilos ao redor dos vasos da derme superficial e profunda. Por outro lado, a dermatite eczematosa resultante dos antígenos de contato tende a produzir uma reação inflamatória que, preferencialmente, afeta a camada superficial da derme.

Eritema Multiforme

O eritema multiforme é uma reação de hiepersensibilidade incomum e autolimitada a certas infecções e medicamentos. Essa alteração afeta indivíduos de qualquer idade e está associada às seguintes condições: (1) infecções como herpes simples, infecções por micoplasma, histoplasmose, coccidioidomicose, febre tifoide e hanseníase, entre outras; (2) exposição a certos fármacos (sulfonamidas, penicilina, barbitúricos, salicilatos, hidantoínas e antimaláricos); (3) neoplasias malignas (carcinomas e linfomas); e (4) doenças vasculares do colágeno (lúpus eritematoso, dermatomiosite e poliarterite nodosa).

Patogenia

O eritema multiforme é caracterizado pela destruição de queratinócitos mediada por linfócitos T citotóxicos CD8$^+$ que se alojam na pele. Esse mecanismo de lesão é compartilhado com uma série de outras condições, incluindo doença aguda do enxerto-*versus*-hospedeiro, rejeição de enxertos de pele, e erupções fixas por fármacos. No eritema multiforme, esses linfócitos citotóxicos são mais evidentes na porção central das lesões, enquanto os linfócitos CD4+ auxiliares e as células de Langerhans são mais comuns na periferia eritematosa elevada. Os antígenos epidérmicos que são reconhecidos pelas células T infiltrantes no eritema multiforme permanecem desconhecidos.

Morfologia

Os indivíduos acometidos apresentam um leque diversificado de lesões (daí o termo multiforme), incluindo máculas, pápulas, vesículas, bolhas e lesões caracteristicamente semelhantes a alvos (Fig. 25-24*A*). As lesões podem apresentar distribuição variada. Os casos com extensão limitada muitas vezes mostram o envolvimento simétrico das extremidades. Uma forma febril associada com extenso envolvimento da pele é chamada de **síndrome de Stevens-Johnson**, que é muitas vezes (mas não exclusivamente) observada em crianças. Na síndrome de Stevens-Johnson, as lesões envolvem não só a pele, mas também os lábios e a mucosa oral, conjuntiva, a uretra e áreas genitais e perianais. Caracteristicamente, as erosões e crostas hemorrágicas envolvem os lábios e a mucosa oral, embora a conjuntiva, uretra e áreas genitais e perianais também possam ser afetadas. Outra variante conhecida como **necrólise epidérmica tóxica** é caracterizada por necrose difusa e descamação das superfícies epiteliais cutâneas e mucosas. A destruição epidérmica generalizada produz um quadro clínico semelhante ao observado em pacientes com queimaduras extensas.

FIGURA 25-24 Eritema multiforme. **A**, As lesões semelhantes a alvos consistem em uma bolha central ou zona de necrose epidérmica rodeada por eritema macular. **B**, Uma lesão no início mostra linfócitos que se acumulam ao longo da junção dermoepidérmica, onde queratinócitos basais começam a se tornar vacuolados (*seta*). Com o tempo, queratinócitos necróticos/apoptóticos aparecem no epitélio (*seta dupla*).

Ao exame histológico, as lesões iniciais apresentam um infiltrado linfocitário perivascular superficial associado ao edema na derme e um acúmulo de linfócitos ao longo da junção dermoepidérmica, intimamente associado aos queratinócitos necróticos e degenerados, um padrão denominado *dermatite de interface* (Fig. 25-24*B*). Com o

tempo, ocorre migração ascendente de linfócitos para a epiderme. Áreas focais e confluentes de necrose epidérmica aparecem concomitantemente à formação de bolhas. A descamação epidérmica resulta em erosões superficiais.

Dermatoses Inflamatórias Crônicas

Essa categoria inclui alterações cutâneas inflamatórias que persistem por vários meses a anos. A superfície da pele em algumas dermatoses inflamatórias crônicas torna-se enrugada em decorrência da formação excessiva ou anormal de escamas e posterior descamação. Contudo, nem todas as lesões escamosas são inflamatórias; um exemplo evidente é observado nas ictioses hereditárias, descritas anteriormente, que formam escamas extensas devido a defeitos na descamação.

Psoríase

A psoríase é uma dermatose inflamatória crônica que parece ter uma base autoimune. É uma alteração comum, que afeta cerca de 1% a 2% da população nos Estados Unidos. Pessoas de todas as idades podem desenvolver a doença. Aproximadamente 15% dos doentes possuem psoríase associada a artrite. A artrite psoriática pode ser branda ou pode produzir graves deformidades que lembram as alterações nas articulações observadas na artrite reumatoide. Ela pode afetar qualquer articulação do corpo e pode ser simétrica ou afetar apenas um lado. Além disso, a psoríase pode também estar associada a miopatia, enteropatia, e AIDS.

Patogenia

A psoríase resulta da interação de fatores genéticos e ambientais. Como em muitas doenças autoimunes que estão ligadas a genes no interior do *locus* de HLA. Há uma forte associação entre psoríase e HLA-C, particularmente com o alelo *HLA-Cw*0602*. Aproximadamente dois terços dos indivíduos afetados carregam esse alelo; os homozigotos para o *HLACw*0602* têm um risco 2,5 vezes maior de desenvolver a psoríase do que os heterozigotos. Inversamente, apenas cerca de 10% de *HLA-Cw*0602* heterozigotos desenvolvem psoríase, indicando que outros fatores interagem com essa molécula do MHC para causar a suscetibilidade à doença. Os antígenos envolvidos ainda permanecem desconhecidos, mas parece que as populações de células CD4+ T_H1 e T_H17 sensibilizadas e células T efetoras CD8+ citotóxicas ativadas migram para a pele e acumulam-se na epiderme. A migração das células T para a pele pode criar um microambiente anormal ao induzir a secreção de citocinas e fatores de crescimento que induzem a proliferação de queratinócitos, resultando nas lesões características. As interações entre células T CD4 +, células T CD8 +, células dendríticas e queratinócitos originam uma "sopa" de citocinas, principalmente do tipo T_H1 e do tipo T_H17, como IL-12, interferon-γ, fator de necrose tumoral (TNF) e IL-17. A importância desses fatores é destacada pelas respostas clínicas excelentes que são observadas em pacientes tratados com terapias que bloqueiam a função de TNF. Os linfócitos também produzem fatores de crescimento para os queratinócitos que podem contribuir para o espessamento epidérmico. Lesões psoriasiformes podem ser induzidas em indivíduos suscetíveis a traumatismo local, um processo conhecido como *fenômeno de Koebner*, presumivelmente porque o trauma contínuo estimula uma resposta inflamatória local que se perpetua.

Morfologia

A psoríase afeta com mais frequência a pele dos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, áreas lombossacrais, prega interglútea e glande do pênis. A lesão típica é uma **placa de bem delimitada de coloração rósea a salmão, recoberta por escamas pouco aderentes, caracteristicamente de coloração branco-prateada** (Fig. 25-25*A*). Existem variações, com algumas lesões exibindo aspecto anular, linear, convoluto ou serpiginoso. A psoríase é uma das causas de eritema e descamação observadas em todo o corpo, conhecida como eritrodermia. **Alterações ungueais** ocorrem em 30% dos casos de psoríase e consistem em descoloração amarelo-amarronzada (frequentemente comparada a uma mancha de óleo), com corrosão, depressão, separação da placa

ungueal do leito subjacente (onicólise), espessamento e esfarelamento.

FIGURA 25-25 Psoríase. **A**, Lesões iniciais podem ser predominadas por inflamação, marcada pela presença de pequenas pústulas e eritema *(à esquerda)*. Lesões crônicas estabelecidas são eritematosas e cobertas por escamas branco-prateadas características *(à direita)*. **B**, Microscopicamente há hiperplasia epidérmica, escama paraceratótica e acúmulo de neutrófilos dentro da epiderme superficial.

As lesões observadas na psoríase apresentam um quadro histológico característico. A renovação celular epidérmica aumentada resulta em espessamento epidérmico acentuado (acantose), com alongamento regular descendente das cristas interpapilares algumas vezes sendo descritas como parecendo com tubos de ensaio em uma estante (Fig. 25-25*B*). As figuras mitóticas são facilmente identificadas bem acima da camada de células basais, onde a atividade mitótica normalmente é restrita à pele normal. **O estrato granuloso é delgado ou ausente e observa-se uma extensa camada de paraceratose sobrejacente**. Um aspecto típico das placas psoriáticas é a redução da espessura da epiderme acima das papilas dérmicas (placas suprapapilares) e os vasos sanguíneos dilatados e tortuosos no interior dessas papilas. Esse conjunto de alterações resulta na proximidade anormal dos vasos na papila dérmica com a camada de paraceratose sobrejacente e é responsável pelo fenômeno clínico característico de pequenos e múltiplos pontos hemorrágicos que surgem quando as escamas são destacadas da placa (**sinal de Auspitz**). Os neutrófilos formam pequenos agregados no interior de áreas ligeiramente espongióticas da epiderme superficial (**pústulas espongiformes**) e no estrato córneo paraceratótico (**microabscessos de Munro**). Na psoríase pustular, grandes acúmulos de neutrófilos, semelhantes a abscessos, estão presentes diretamente sob o estrato córneo.

Dermatite Seborreica

A dermatite seborréica é uma dermatose inflamatória crônica ainda mais comum do que a psoríase, e afeta até 5% da população em geral. Envolve classicamente as regiões com alta densidade de glândulas sebáceas, como couro cabeludo, testa (especialmente a glabela), canal auditivo externo, área retroauricular, sulco nasogeniano, e a área pré-esternal. Entretanto, apesar dessa associação e do nome, a dermatite seborreica está associada à inflamação da epiderme e não é uma doença de glândulas sebáceas.

Patogenia

A etiologia da dermatite seborreica é desconhecida. O aumento da produção de sebo, muitas vezes em resposta aos andrógenos, é um fator possivelmente associado. O envolvimento do sebo é suportado por observações clínicas de pacientes com mal de Parkinson, que normalmente mostram aumento da produção de sebo resultante da deficiência de dopamina e têm um aumento acentuado da incidência de dermatite seborreica. Uma vez tratada com levodopa, a oleosidade da pele diminui e a dermatite seborreica melhora. No entanto, outras condições associadas com o aumento da produção de sebo, tais como a acne (ver adiante), não estão associadas com a dermatite seborreica, e a produção de sebo é mais considerada como sendo necessária, mas não suficiente para provocar essa alteração. Alguns estudos associam uma colonização da pele por certas espécies de fungos do gênero *Malassezia*, mas não existe nenhuma evidência definitiva de uma relação de causa e efeito. A forma grave

da dermatite seborreica, que é difícil de tratar, é vista em muitos indivíduos infectados pelo HIV com contagens de CD4 baixas; assim como em outras formas da doença, sua etiologia é também desconhecida.

Morfologia

As lesões individuais aparecem na forma de máculas e pápulas com base eritematosa amarela, com frequência gordurosa, tipicamente em associação à extensa escamosidade e formação de crostas. Fissuras podem estar presentes, particularmente atrás das orelhas. A caspa é a expressão clínica mais comum da dermatite seborreica no couro cabeludo. As lesões da dermatite seborreica compartilham os aspectos histológicos com a dermatite espongiótica e a psoríase, sendo as lesões iniciais mais espongióticas e depois mais acantóticas. Tipicamente, focos de paraceratose contendo neutrófilos e líquido seroso estão presentes nos óstios dos folículos pilosos (então chamados **lábios foliculares**). O infiltrado inflamatório perivascular superficial geralmente consiste em uma mistura de linfócitos e neutrófilos. Queratinócitos e plasmócitos apoptóticos também podem estar presentes nos casos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Líquen Plano

"As placas e pápulas poligonais, planas, pruriginosas e púrpuras" são os "seis p's" trava-línguas dessa alteração observada na pele e mucosas. O líquen plano é geralmente autolimitado, e é resolvido espontaneamente 1 a 2 anos após o início. A resolução muitas vezes deixa um resíduo de hiperpigmentação pós-inflamatória. As lesões orais podem persistir por vários anos. Observou-se que o carcinoma espinocelular ocorre em lesões crônicas da mucosa e da paramucosa do líquen plano, e poderia ser um exemplo de carcinogênese que tem como plano de fundo um processo inflamatório crônico. Como na psoríase, o fenômeno de Koebner pode ser observado no líquen plano.

Patogenia

A patogenia do líquen plano é desconhecida. É plausível que a expressão dos antígenos alterados na camada de células basais e da junção dermoepidérmica induza uma resposta de células T (CD8 +) citotóxica mediada por células. Essa noção é sustentada pela observação de que o infiltrado de linfócitos T e a hiperplasia de células de Langerhans são aspectos característicos desse distúrbio.

Morfologia

As lesões cutâneas consistem em pápulas violáceas, pruriginosas, com a parte superior plana, que podem coalescer focalmente formando placas (Fig. 25-26*A*). Essas pápulas são frequentemente realçadas por pontos ou linhas brancos, denominados **estrias de Wickham**, que são criadas por áreas de hipergranulose. Em indivíduos de pele escura, as lesões podem adquirir uma cor marrom-escura devido à liberação de melanina na derme com a destruição da camada de células basais. As lesões são geralmente múltiplas e de distribuição simétrica, principalmente nas extremidades, e muitas vezes, nos pulsos e cotovelos. A glande é outro local de envolvimento comum. Em 70% dos casos, as lesões orais estão presentes como áreas esbranquiçadas e reticuladas envolvendo a mucosa.

FIGURA 25-26 Líquen plano. **A**, Essa pápula de topo achatado, poligonal e de cor rosa-arroxeada tem um padrão semelhante a renda branca de linhas que são chamadas de estrias de Wickham. **B**, Há um infiltrado de linfócitos em faixa na junção dermoepidérmica, hiperceratose, e cristas epiteliais pontiagudas (serra dentada), estas últimas como resultado de uma lesão crônica na camada de células basais.

O líquen plano é caracterizado histologicamente por denso infiltrado linfocitário contínuo ao longo da junção dermoepidérmica, um exemplo típico de **dermatite de interface** (Fig. 25-26*B*). Os linfócitos estão intimamente associados aos queratinócitos basais, que apresentam degeneração, necrose e uma semelhança em tamanho e contorno com as células mais maduras do estrato espinhoso (escamatização). Como consequência desse infiltrado linfocitário destrutivo, a interface dermoepidérmica assume um contorno em zigue-zague angulado (serra dentada). As células basais anucleadas e necróticas podem incorporar-se à derme papilar inflamada, onde são chamadas de **corpos coloides ou de Civatte**. Embora característicos do líquen plano, esses corpos podem ser detectados em qualquer dermatite crônica na qual os queratinócitos basais estejam lesados e destruídos. Embora as lesões possuam algumas semelhanças com aquelas observadas no eritema multiforme, o líquen plano exibe alterações de cronicidade, isto é, hiperplasia epidérmica (ou raramente atrofia) e espessamento da camada de células granulares e do estrato córneo (hipergranulose e hiperceratose, respectivamente).

Conceitos-chave

Dermatoses Inflamatórias

- Existem muitas dermatoses inflamatórias específicas que podem ser mediadas por anticorpos IgE (urticária) ou células T específicas para antígeno (eczema, eritema multiforme e psoríase).
- Esses distúrbios são diagnosticados com base na distribuição e no aspecto macroscópico das lesões da pele e nos padrões microscópicos de inflamação (p. ex., a dermatite de interface no líquen plano e no eritema multiforme).

Doenças Bolhosas (Bolhas)*

Embora as vesículas e bolhas ocorram em várias condições não relacionadas, como infecção com herpesvírus, dermatite espongiótica, eritema multiforme e queimaduras térmicas, existe um grupo de distúrbios no qual as queimaduras são os aspectos primários e mais característicos. Essas *doenças bolhosas*, como são chamadas, produzem lesões dramáticas e em alguns casos são fatais se não tratadas. As bolhas observadas nos vários distúrbios ocorrem em diferentes níveis na pele (Fig. 25-27); a avaliação histológica é essencial para o diagnóstico preciso e permite a compreensão dos mecanismos patogênicos. O conhecimento da estrutura dos desmossomos e dos hemidesmossomos (descritos no Cap. 1), que, como você pode se lembrar, fornece à pele estabilidade mecânica, é útil para a compreensão dessas doenças, pois muitas vezes são causadas por defeitos adquiridos ou herdados em proteínas que compõem ou se ligam a essas estruturas (Fig. 25-28).

FIGURA 25-27 Representação esquemática de diferentes tipos de vesículas. **A**, Em bolhas subcórneas, o estrato córneo forma o teto da bolha (como no foliáceo). **B**, Em uma bolha suprabasal, uma porção da epiderme, incluindo o estrato córneo, forma o teto (como no pênfigo vulgar). **C**, Em uma bolha subepidérmica, toda a epiderme se separa da derme (como no penfigoide bolhoso).

FIGURA 25-28 Moléculas de adesão de queratinócitos e distúrbios de bolhas inflamatórias. O conhecimento das proteínas que compõem os desmossomos e os hemidesmossomos é a chave para a compreensão dos distúrbios de bolhas. Desmogleínas 1 e 3 (Dsg1, Dsg3) são componentes funcionalmente permutáveis de desmossomos, mas têm distribuições diferentes dentro da epiderme *(painel esquerdo)*. As principais proteínas estruturais dos desmossomos e hemidesmossomos são mostradas *à direita*. No pênfigo vulgar, autoanticorpos contra Dsg1 e Dsg3 causam bolhas na epiderme suprabasal profunda, enquanto no pênfigo foliáceo os autoanticorpos são somente contra Dsg1, levando a bolhas subcórneas superficiais. No penfigoide bolhoso, os autoanticorpos se ligam ao BPAG2, um componente dos hemidesmossomos, levando à formação de bolhas ao nível da lâmina lúcida da membrana basal. A dermatite herpetiforme é causada por autoanticorpos IgA para as fibrilas que fixam os hemidesmossomos à derme.

Doenças Bolhosas Inflamatórias

Pênfigo

O pênfigo é uma doença bolhosa causada por autoanticorpos, que resulta na dissolução das ligações intercelulares dentro da epiderme e do epitélio da mucosa. A fisiopatologia das doenças bolhosas fornece

detalhes importantes sobre as bases moleculares da adesão dos queratinócitos. A maioria dos indivíduos que desenvolve o pênfigo está entre a 4ª e 6ª décadas de vida e homens e mulheres são igualmente afetados. Existem múltiplas variantes: (1) pênfigo vulgar, (2) pênfigo vegetante, (3) pênfigo foliáceo, (4) pênfigo eritematoso e (5) pênfigo paraneoplásico. Esses distúrbios são geralmente benignos, mas em casos extremos podem ser fatais, caso não haja tratamento.

- O *pênfigo vulgar* é o tipo mais comum (responsável por mais de 80% dos casos em todo o mundo), envolve a mucosa e a pele, particularmente o couro cabeludo, face, axila, virilha, tronco e pontos de pressão. Pode se manifestar como úlceras orais que podem persistir por vários meses antes que o comprometimento cutâneo apareça. As lesões primárias são vesículas e bolhas superficiais que se rompem facilmente, deixando erosões superficiais recobertas por soro seco e crostas (Fig. 25-29*A*).

FIGURA 25-29 Pênfigo vulgar. **A**, Placas erosivas são formadas após a ruptura das bolhas confluentes de cobertura fina, aqui acometendo a pele axilar. **B**, A acantólise suprabasal resulta em uma bolha intraepidérmica em que células epidérmicas não coesas (acantolíticas) estão presentes *(detalhe)*. **C**, Bolhas ulceradas na mucosa oral também são comuns, como visto aqui no lábio.

- O *pênfigo vegetante* é uma forma rara que geralmente não se manifesta com bolhas, mas com placas vegetantes, grandes, úmidas e verrucosas formando pústulas sobre a virilha, axila e superfícies flexoras.
- O *pênfigo foliáceo* é uma forma mais benigna que é endêmica no Brasil (onde é chamado de *fogo selvagem*) e ocorre esporadicamente em outras regiões geográficas. Os sítios mais afetados incluem o couro cabeludo, a face, o tórax e as costas, enquanto as membranas mucosas raramente são afetadas. As bolhas são tão superficiais que se manifestam principalmente como áreas de eritema e crostas; essas representam erosões superficiais em locais de ruptura da bolha anterior (Fig. 25-30*A*).

FIGURA 25-30 Pênfigo foliáceo. **A**, As bolhas superficiais (subcórneas) delicadas são muito menos erosivas do que as observadas no pênfigo vulgar. **B**, A separação subcórnea do epitélio fica evidente.

- O *pênfigo eritematoso* é considerado a forma localizada e menos grave de pênfigo foliáceo que pode envolver seletivamente a área malar da face de modo semelhante ao lúpus eritematoso.
- O *pênfigo paraneoplásico* ocorre em associação com várias neoplasias malignas, mais comumente ao linfoma não Hodgkin.

Patogenia

Todas as formas de pênfigo são doenças autoimunes causadas pela presença de anticorpos IgG contra desmogleínas que interferem nas adesões intercelulares e resultam na formação de bolhas. Por imunofluorescência direta, as lesões mostram um padrão do tipo rede característico de depósitos de IgG intercelulares. A IgG geralmente é observada em todos os níveis do epitélio no pênfigo vulgar, mas tende a ser mais superficial no pênfigo foliáceo (Fig. 25-31). A distribuição das desmogleínas 1 e 3 na epiderme e a presença de autoanticorpos para uma ou ambas as proteínas parece explicar a posição e a gravidade das bolhas (Fig. 25-28). Os anticorpos causam essas lesões, principalmente por interferirem na função adesiva intercelular dos desmossomos; eles também podem atuar indiretamente através da ativação de proteases intercelulares. O pênfigo paraneoplásico ocorre frequentemente no contexto de neoplasias linfoides, e também é causado por autoanticorpos que reconhecem desmogleínas ou outras proteínas envolvidas na adesão intercelular.

A
B

FIGURA 25-31 Imunofluorescência direta para a imunoglobulina da epiderme acometida por pênfigo. **A**, No pênfigo vulgar, há um acúmulo da imunoglobulina ao longo das membranas plasmáticas de queratinócitos em um padrão reticular ou semelhante a uma rede de pesca, acompanhado por perda de adesão célula a célula (acantólise). **B**, No pênfigo foliáceo os depósitos de imunoglobulinas e a acantólise são mais superficiais.

Morfologia

O denominador histológico comum em todas as formas de pênfigo é a **acantólise**, dissolução ou lise das adesões intercelulares que conectam as células epiteliais escamosas. As células acantolíticas se dissociam umas das outras, perdem sua forma poliédrica e se tornam esféricas. No pênfigo vulgar e no pênfigo vegetante, a acantólise envolve seletivamente as células imediatamente acima da camada basal. Na variante vegetante, observa-se também hiperplasia epidérmica sobrejacente. Uma **bolha acantolítica imediatamente suprabasal** é característica do pênfigo vulgar (Fig. 25-29*B*). A única camada de células basais intactas que forma a base da bolha é comparada a uma "fileira de lápides". No pênfigo foliáceo, a bolha é formada por mecanismos semelhantes, mas, ao contrário do pênfigo vulgar, envolve seletivamente a epiderme superficial no nível de estrato granuloso (Fig. 25-30*B*). A infiltração variável da derme superficial por linfócitos, histiócitos e eosinófilos acompanha todas as formas de pênfigo.

O suporte de tratamento é o emprego de agentes imunossupressores, que reduzem os títulos de anticorpos contra os agentes patogênicos.

Penfigoide Bolhoso

O pênfigo bolhoso apresenta uma ampla variedade de apresentações clínicas e geralmente afeta indivíduos idosos. Os sítios de envolvimento incluem a região interna das coxas, superfícies flexoras dos antebraços, axilas,

virilha e porção inferior do abdome. Lesões orais estão presentes em 10% a 15% dos indivíduos afetados, geralmente aparecendo depois das lesões cutâneas. Alguns pacientes podem apresentar placas de urticária associadas com prurido intenso.

Patogenia

O penfigoide bolhoso é causado por autoanticorpos que se ligam a proteínas que são necessárias para a adesão de queratinócitos basais à membrana basal. A maior deposição de anticorpos ocorre em um padrão linear contínuo na junção dermoepidérmica (Fig. 25-33*A*), que contém estruturas especializadas chamadas hemidesmossomos, que ligam os queratinócitos basais à membrana basal subjacente (Fig. 25-33*B*). Os chamados antígenos penfigoides bolhosos (BPAGs, do inglês, *bullous pemphigoid antigens*) são componentes de hemidesmossomos (Fig. 25-29). Comprovou-se que os anticorpos contra tal componente chamado BPAG2 são responsáveis pela formação das bolhas. Autoanticorpos patogênicos também ativam o complemento, levando ao recrutamento de neutrófilos e eosinófilos, inflamação e alterações nos anexos de pele.

FIGURA 25-33 **A**, Deposição linear de complemento ao longo da junção dermoepidérmica em penfigoide bolhoso. **B**, Micrografia eletrônica mostrando as características ultraestruturais da junção dermoepidérmica. O antígeno penfigoide bolhoso (BPAG) está localizado na porção basal dos queratinócitos basais em associação com hemidesmossomos (HD), que fixam a epiderme à lâmina lúcida (LL) da membrana basal. AF, Fibrilas de ancoragem; LD, Lâmina densa. (Veja também a Fig. 25-31.)

Morfologia

Clinicamente, as lesões se apresentam como bolhas tensas, preenchidas com líquido claro sobre a pele normal ou eritematosa (Fig. 25-32*A*). As lesões geralmente têm até 2 cm de diâmetro, mas, ocasionalmente, podem alcançar 4 a 8 cm de diâmetro. Elas não se rompem com facilidade, ao contrário das bolhas vistas no pênfigo, e curam sem cicatriz a menos que elas se infectem secundariamente. A distinção entre penfigoide bolhoso e pênfigo se baseia na identificação das bolhas **subepidérmicas** e **não acantolíticas**. As lesões precoces contêm um infiltrado de linfócitos superficial e, algumas vezes, perivascular profundo e números variáveis de eosinófilos, raros neutrófilos, edema dérmico superficial, associados à vacuolização da camada basal (Fig. 25-32*B*). Os eosinófilos que apresentam degranulação são tipicamente detectados diretamente abaixo da camada basal da epiderme. A camada basal vacuolizada eventualmente se distancia, permitindo espaço para que uma bolha cheia de líquido seja formada.

FIGURA 25-32 Penfigoide bolhoso. **A**, As bolhas são constituídas por tensa subepiderme que normalmente não consegue se romper, já que seu teto é formado por acentuado espessamento da epiderme. Úlceras são formadas quando há ruptura das bolhas. **B**, Uma bolha sub-basal intacta associada a eosinófilos, linfócitos e neutrófilos ocasionais.

Dermatite Herpetiforme

A dermatite herpetiforme é uma doença rara caracterizada por urticária e vesículas agrupadas. A doença afeta predominantemente homens, com frequência na 3ª e 4ª décadas de vida. Em alguns casos, ocorre em associação à doença celíaca intestinal e responde a uma dieta livre de glúten (Cap. 17). As placas e vesículas são extremamente pruriginosas.

Patogenia

A associação entre dermatite herpetiforme e doença celíaca fornece um indício da sua patogenia. Os indivíduos geneticamente predispostos desenvolvem anticorpos IgA diante de uma dieta rica em glúten (derivada da proteína do trigo *gliadina*). Os anticorpos reagem cruzadamente com a reticulina, um componente das fibrilas de ancoragem que fixam a membrana basal epidérmica à derme superficial. A lesão resultante e a inflamação produzem uma bolha subepidérmica. Algumas pessoas com dermatite herpetiforme e enteropatia com sensibilidade ao glúten respondem a uma dieta isenta de glúten.

Morfologia

As lesões são bilaterais, simétricas e agrupadas, envolvendo preferencialmente as superfícies extensoras, os cotovelos, joelhos, a parte superior das costas e as nádegas (Fig. 25-35*C*). Nas lesões iniciais, observa-se o acúmulo seletivo de fibrina e neutrófilos nas **extremidades das papilas dérmicas**, formando pequenos microabscessos (Fig. 25-34*A*). As células basais presentes sobre esses microabscessos apresentam vacuolização e separação dermoepidérmica focal que, finalmente, coalescem para formar uma verdadeira **bolha subepidérmica**. Através da imunofluorescência direta, a dermatite herpetiforme mostra **depósitos granulares descontínuos de IgA** que se localizam seletivamente nas extremidades das papilas dérmicas (Fig. 25-34*B*).

FIGURA 25-34 Dermatite herpetiforme. **A**, Lesões consistem em bolhas eritematosas intactas e erosivas (geralmente arranhadas), muitas vezes agrupadas (vistas aqui nos cotovelos e braços). **B**, A deposição seletiva de autoanticorpos IgA nas extremidades das papilas dérmicas é característica. **C**, As bolhas são associadas com acúmulo de neutrófilos (microabscessos) no topo das papilas dérmicas. (**B**, Cortesia do Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)

Doenças Bolhosas não Inflamatórias

Epidermólise Bolhosa e Porfiria

Alguns distúrbios caracterizados por vesículas e bolhas são mediados por defeitos herdados ou, em alguns casos, adquiridos que envolvem proteínas estruturais que mantêm a organização normal da pele. Dois desses distúrbios são epidermólise bolhosa e porfiria.

Epidermólise Bolhosa

A epidermólise bolhosa constitui um grupo de distúrbios causados por defeitos hereditários nas proteínas estruturais que conferem estabilidade mecânica à pele. A característica comum é uma tendência para formar bolhas nos locais de pressão, fricção ou trauma, no momento ou logo após o nascimento. As alterações histológicas em todas as formas são tão sutis que a microscopia eletrônica pode ser necessária para diferenciar entre os vários tipos.

- No *tipo simples*, as alterações da camada celular basal da epiderme quase sempre resultam de mutações nos genes que codificam a queratina 14 ou a queratina 5. Essas duas proteínas normalmente emparelham para fazer uma fibra de queratina funcional, explicando, assim, o fenótipo similar resultante a partir de mutações em um ou outro gene. As proteínas mutantes têm uma atividade dominante negativa, e como resultado, o distúrbio mostra um modo dominante de hereditariedade autossômica. É a forma mais comum de LH, constituindo 75% a 85% dos casos.
- No *tipo juncional*, por outro lado, as bolhas ocorrem na pele histologicamente normal, precisamente na região da lâmina lúcida (Figs. 25-35 e 25-28). A maioria dos casos é causada por defeitos autossômicos recessivos em uma das subunidades da laminina, uma proteína de múltiplos componentes localizada na lâmina lúcida que se liga tanto aos hemidesmossomos quanto aos filamentos de ancoragem. Alguns dos casos restantes são causados por mutações no BPAG2, a mesma proteína que é alvo de autoanticorpos no penfigoide bolhoso.

FIGURA 25-35 Epidermólise bolhosa. **A**, Epidermólise bolhosa juncional mostrando erosões típicas em dobras de flexão. **B**, Uma bolha subepidérmica ao nível da lâmina lúcida. Não há inflamação associada.

- Nos *tipos distróficos* cicatriciais, as bolhas se desenvolvem abaixo da lâmina densa, em associação às fibrilas de ancoragem rudimentares ou defeituosas. A epidermólise bolhosa distrófica geralmente resulta de mutações no gene *COL7A1*, que codifica o colágeno tipo VII (Cap. 3), um componente essencial da membrana basal de fibrilas de ancoragem. Dependendo da mutação, a doença pode seguir um modo de herança autossômico dominante ou autossômico recessivo.
- *Tipos mistos*, marcados por defeitos em vários níveis, são também reconhecidos.

Porfiria

A *porfiria* refere-se a um grupo de distúrbios congênitos ou adquiridos incomuns do metabolismo da porfirina. As porfirinas são pigmentos normalmente presentes na hemoglobina, mioglobulina e citocromos. A classificação das porfirias é baseada tanto em aspectos clínicos como bioquímicos. Os cinco principais tipos são: (1) porfiria eritropoiética congênita, (2) protoporfiria eritro-hepática, (3) porfiria intermitente aguda, (4) porfiria cutânea tardia, e (5) porfiria mista. As manifestações cutâneas consistem em urticária e vesículas que curam com a cicatrização e que são exacerbadas por exposição à luz solar. As vesículas têm localização subepidérmica e a derme adjacente mostra vasos com paredes espessadas por depósitos vítreos de proteínas séricas, incluindo imunoglobulinas (Fig. 25-36). A patogenia dessas alterações não é bem compreendida.

FIGURA 25-36 Porfiria. Uma bolha não inflamatória na junção dermoepidérmica; observe as papilas dérmicas aparentemente rígidas na base contendo vasos superficiais anormais.

Conceitos-chave

Doenças Bolhosas

- As doenças bolhosas são classificadas de acordo com o nível de separação da epiderme.
- Essas alterações são muitas vezes causadas por autoanticorpos específicos para as proteínas epiteliais ou da membrana basal que levam a separação dos queratinócitos (acantólise).
- O pênfigo está associado com autoanticorpos IgG para várias desmogleínas intercelulares, resultando em bolhas com apresentação subcórnea (pênfigo foliáceo) ou suprabasal (pênfigo vulgar).
- O penfigoide bolhoso está associado aos autoanticorpos IgG contra proteínas da membrana basal e produz uma bolha subepidérmica.
- A dermatite herpetiforme está associada a autoanticorpos IgA para fibrilas que ligam a membrana basal à derme, e também produz bolhas subepidérmicas.
- Nenhuma doença vesicular inflamatória inclui defeitos hereditários em proteínas que estabilizam a epiderme (p. ex., epidermólise bolhosa) e defeitos hereditários da síntese de porfirina (as porfirias) que levam a danos na pele induzidos pelo sol através de mecanismos incertos.

Distúrbios dos Apêndices Epidérmicos

Acne Vulgar

Praticamente da metade ao final da adolescência, a acne vulgar afeta tanto indivíduos do sexo masculino quanto feminino, embora a tendência para a doença mais grave seja maior em homens. A acne é observada em todas as raças, mas, geralmente, é mais branda em pessoas de origem asiática. Os aspectos clínicos da acne podem ser induzidos ou exacerbados por fármacos (corticosteroides, hormônio adrenocorticotrópico, testosterona, gonadotrofina, anticoncepcionais, trimetadiona, iodetos e brometos), exposições ocupacionais (óleos de estaca, hidrocarbonetos clorados e alcatrões) e condições que favorecem a oclusão das glândulas sebáceas, como roupas pesadas, cosméticos e climas tropicais. Algumas famílias parecem ser particularmente afetadas pela acne, sugerindo um componente hereditário.

A acne é dividida em tipos não inflamatório e inflamatório, embora esses tipos possam coexistir. A acne não inflamatória pode assumir a forma de comedões abertos e fechados.

- Os *comedões abertos* são pequenas pápulas foliculares que contêm um tampão de queratina central de coloração preta. Essa cor se deve à oxidação do pigmento melanina (não de sujeira).
- Os *comedões fechados* são pápulas foliculares sem um tampão central visível. Visto que o tampão de queratina é retido abaixo da superfície epidérmica, essas lesões são fontes potenciais de ruptura folicular e de inflamação.

Patogenia

A patogenia da acne não é totalmente esclarecida e possui vários fatores. Pelo menos quatro fatores contribuem para o seu desenvolvimento: (1) queratinização da porção inferior do infundíbulo folicular e o desenvolvimento de um tampão de queratina que bloqueia a saída de sebo à superfície da pele, (2) hipertrofia das glândulas sebáceas durante a puberdade, sob a influência dos andrógenos, (3) bactérias que sintetizam lipase (*Propionibacterium acnes*) e que colonizam as porções média e superior do folículo piloso, convertendo lipídios dentro de sebo em ácidos graxos pró-inflamatórios, e (4) inflamação do folículo secundário envolvido. Os andrógenos, que aumentam a produção de sebo, foram historicamente associados à acne quando observou-se que os indivíduos jovens do sexo masculino castrados geralmente não desenvolviam a doença (uma troca questionável). A eliminação de *P. acnes* é a justificativa para a administração de antibióticos em indivíduos com acne inflamatória. O ácido 13-*cis*-retinoico, derivado sintético da vitamina A (isotretinoína), produz uma notável melhora clínica em alguns casos de acne grave através de sua forte ação antissebácea.

Morfologia

A acne inflamatória é caracterizada por pápulas eritematosas, nódulos e pústulas (Fig. 25-37*A*). As variantes graves (p. ex., **acne conglobata**) resultam na formação de trajetos fistulosos e cicatrização dérmica. Dependendo do estágio da doença, comedões abertos e fechados, pápulas, pústulas, ou nódulos profundos inflamatórios podem se desenvolver. Os **comedões abertos** possuem grandes orifícios visíveis, enquanto aqueles observados nos **comedões fechados** são identificáveis apenas microscopicamente (Fig. 25-37*B*, *C*). Infiltrado variado de linfócitos e macrófagos estão presentes dentro ou ao redor dos folículos afetados, e extensa inflamação aguda acompanha a ruptura folicular. Os abscessos dérmicos podem estar associados à ruptura folicular (Fig. 25-38*B*), levando à fibrose cicatricial.

FIGURA 25-37 Acne. **A**, Acne inflamatória associada com pápulas eritematosas e pústulas. **B**, Uma haste do cabelo perfura o epitélio folicular, provocando inflamação e fibrose. **C**, Um comedão aberto.

FIGURA 25-38 Verruga vulgar. **A**, Múltiplas pápulas com superfície semelhante a pedra áspera. Pequeno aumento **(B)** e grande aumento **(C)** das lesões, mostrando hiperplasia papilomatosa da epiderme e alterações citopáticas, incluindo palidez nuclear e grânulos cerato-hialinos proeminentes. **D**, Hibridização *in situ* demonstrando DNA do HPV dentro das células epidérmicas.

Rosácea

A rosácea é uma doença comum a partir da meia-idade, atingindo até 3% da população dos Estados Unidos, principalmente mulheres. Quatro estágios são reconhecidos: (1) episódios de rubor (pré-rosácea), (2) eritema persistente e telangiectasia, (3) pústulas e pápulas e (4) rinofima — espessamento permanente da pele nasal por pápulas eritematosas confluentes e protuberância folicular.

Patogenia

Indivíduos com rosácea apresentam altos níveis do peptídio endógeno antimicrobiano catelicidina, um importante mediador da resposta imune inata. *Os peptídios de catelicidina presentes são qualitativamente distintos daqueles observados em indivíduos sem rosácea como resultado do processamento alternativo por proteases, tais como a calicreína 5* (também conhecida como enzima tríptica do estrato córneo). A injeção de peptídios de catelicidina a partir de pacientes em ratos induz algumas das alterações cutâneas observadas na rosácea, incluindo a inflamação e a vasodilatação. Além disso, constatou-se que a ativação do receptor *Toll-like* 2 (TLR2) regula a expressão de calicreína 5 em queratinócitos, sugerindo que os fatores que estimulam o TLR2 estejam envolvidos. O desencadeamento a partir de microrganismos já foi proposto, mas nunca comprovado.

Morfologia

A rosácea é caracterizada por um infiltrado linfocitário perifolicular inespecífico, em meio à derme edemaciada e com telangiectasia. Na fase pustular, os neutrófilos podem colonizar os folículos e a ruptura folicular pode causar uma inflamação granulomatosa na derme. O desenvolvimento da rinofima está associado à hipertrofia das glândulas sebáceas e ao tamponamento folicular por restos de queratinócitos necróticos.

Paniculite

Eritema Nodoso e Eritema Indurado

A *paniculite* é uma reação inflamatória no tecido adiposo subcutâneo que pode afetar preferencialmente (1) os lóbulos de gordura ou (2) o tecido conjuntivo que separa os lóbulos de gordura. A paniculite muitas vezes envolve a parte inferior das pernas. O *eritema nodoso* é a forma mais comum e geralmente tem uma apresentação aguda. Uma segunda forma distinta, o eritema indurado, também merece uma breve discussão.

- O *eritema nodoso* manifesta-se como placas eritematosas, pouco definidas, bastante macias e nódulos que podem ser mais facilmente palpados do que observados. Frequentemente está associado a infecções (infecção por estreptococos β-hemolíticos, tuberculose e, menos comumente, coccidioidomicose, histoplasmose e hanseníase), administração de fármacos (sulfonamidas, anticoncepcionais orais), sarcoidose, doença inflamatória intestinal e certas neoplasias malignas. Todavia, em muitos casos não é possível identificar a causa. Febre e mal-estar podem acompanhar as alterações cutâneas. Acredita-se que seja causada por uma reação de hipersensibilidade tardia a antígenos microbianos ou relacionados a medicamentos. Alguns casos estão relacionados a complexos imunes, mas em muitos outros, a patogenia permanece um mistério. No curso de semanas, as lesões geralmente tornam-se planas e ficam semelhantes a equimoses, sem deixar cicatrizes clínicas residuais, enquanto novas lesões se desenvolvem. Geralmente, é necessária a realização de uma biópsia profunda em cunha do tecido com o intuito de obter uma amostra generosa do tecido subcutâneo para se estabelecer o diagnóstico histológico.
- O *eritema indurado* é um tipo incomum de paniculite que afeta primariamente adolescentes e mulheres na menopausa. Embora a causa seja desconhecida, a maioria dos pesquisadores o considera como uma vasculite primária afetando os vasos profundos que suprem o tecido subcutâneo, com subsequentes necrose e inflamação do tecido adiposo. O eritema indurado manifesta-se como um nódulo levemente sensível, eritematoso, que em geral se torna ulcerado. Originalmente considerado uma resposta de hipersensibilidade à tuberculose, o eritema indurado atualmente ocorre na maioria dos casos, sem associação a uma doença subjacente.

Morfologia

A histopatologia do eritema nodoso é característica. Nas lesões iniciais, o alargamento dos septos de tecido conjuntivo se deve ao edema, exsudato fibrinoso e infiltração neutrofílica. Posteriormente, a infiltração de linfócitos, histiócitos, células gigantes multinucleadas e, ocasionalmente, eosinófilos está associada à fibrose do septo. A vasculite não está presente. No eritema indurado, por outro lado, a inflamação granulomatosa e as zonas de necrose caseosa envolvem o lóbulo de tecido adiposo. As lesões iniciais cursam com vasculite necrosante

envolvendo artérias e veias de pequeno e médio calibres na derme profunda e no tecido subcutâneo.

Muitos outros tipos de paniculite também têm sido descritos, alguns dos quais merecem breve menção.

- A *doença de Weber-Christian (paniculite nodular febril recidivante)* é uma forma rara de paniculite lobular, não vasculítica, observada em crianças e adultos. É marcada por uma coleção de placas ou nódulos eritematosos, predominantemente nas extremidades inferiores, originadas a partir de focos profundos de inflamação e formadas por agregados de macrófagos espumosos juntamente com linfócitos, neutrófilos e células gigantes.
- A *paniculite factícia* é uma forma secundária de paniculite causada por trauma autoinduzido ou por injeção de substâncias estranhas ou tóxicas.
- Raramente, os *linfomas de células T* infiltram os lóbulos de tecido adiposo, produzindo necrose gordurosa e inflamação sobreposta que mimetizam a paniculite.
- O *lúpus eritematoso* pode, ocasionalmente, causar inflamação do tecido subcutâneo e uma paniculite associada.

Infecção

A pele frequentemente é acometida por microrganismos, parasitas e insetos. Já discutimos o possível papel das bactérias na patogenia da acne comum, e as dermatoses causadas por vírus são muito numerosas para que sejam listadas aqui. Em indivíduos imunocomprometidos, infecções cutâneas normalmente insignificantes podem se tornar uma ameaça à vida. Muitas doenças, tais como herpes simples e herpes-zóster, os exantemas virais, as infecções fúngicas profundas, e as reações imunológicas provocadas por agentes infecciosos são discutidas no Capítulo 8. Aqui, abordaremos exemplos de infecções comuns cujas manifestações clínicas são primárias na pele.

Verrugas

As verrugas são alterações escamoproliferativas causadas pelo papilomavírus humano. As verrugas são lesões comuns em crianças e adolescentes, embora possam ser encontradas em qualquer idade. A transmissão da doença geralmente envolve o contato direto entre indivíduos ou a autoinoculação. Em geral, as verrugas são autolimitadas, regredindo espontaneamente dentro de 6 meses a 2 anos.

Patogenia

Mais de 150 tipos de papilomavírus foram identificados, muitos deles capazes de produzir verrugas em humanos. As variantes clínicas das verrugas estão frequentemente associadas a subtipos distintos de HPV. Por exemplo, verrugas anogenitais são predominantemente causadas pelos tipos de HPV 6 e 11. O HPV tipo 16 está associado ao carcinoma espinocelular *in situ* genital e à *papulose bowenoide* (lesões genitais de jovens adultos com a aparência histológica de carcinoma *in situ*, mas que geralmente regridem espontaneamente; veja também o Cap. 21). A relação de subtipos 5 e 8 do HPV com o carcinoma de células escamosas, particularmente nos indivíduos afetados pela rara condição de epidermodisplasia verruciforme, foi mencionada anteriormente. Esses pacientes desenvolvem múltiplas verrugas achatadas que contêm genomas do HPV, alguns dos quais progridem para o carcinoma. A tipagem viral pode ser realizada tanto pela hibridização *in situ* (Fig. 25-39*D*) quanto pela reação em cadeia da polimerase.

FIGURA 25-39 Molusco contagioso. Um foco de hiperplasia verrucosa da epiderme contém numerosas células com inclusões citoplasmáticas elipsoides (corpos de molusco) dentro da camada granulosa e da camada córnea.

Você deve se lembrar que os HPVs que estão associados com um risco elevado de câncer produzem proteínas E6 que inibem a função do p53 (Cap. 7). Ao contrário, os subtipos 5 e 8 de HPV produzem proteínas variantes E6 que não afetam o p53, provavelmente explicando porque essas formas de HPV têm baixo potencial oncogênico. Alguns estudos recentes sugerem que as proteínas E6 de HPV de baixo risco interferem com a sinalização de Notch, que é conhecida por ser necessária para o amadurecimento normal dos queratinócitos, e esse efeito pode contribuir para a hiperplasia da epiderme, que caracteriza as verrugas.

Morfologia

A classificação das verrugas é baseada principalmente na aparência e na localização. A **verruga vulgar** é o tipo mais comum de verruga. As lesões ocorrem em qualquer lugar, mas é frequentemente observada nas mãos, particularmente nas superfícies dorsais e áreas periungueais, onde aparecem como pápulas de 0,1 a 1 cm, variando entre cinza-esbranquiçadas a marrons, planas a convexas, com uma superfície rugosa e em forma de seixo (Fig. 25-38*A*). A **verruga plana,** ou **achatada,** é comum na face ou nas superfícies dorsais das mãos. Forma pápulas ligeiramente elevadas, planas, lisas, castanhas e geralmente menores que a verruga vulgar. A **verruga plantar** e a **verruga palmar** ocorrem nas plantas dos pés e palmas das mãos, respectivamente. As lesões rugosas e escamosas podem alcançar 1 a 2 cm de diâmetro, coalescer e ser confundidas com os calos normais. O **condiloma acuminado (verruga venérea)** acomete o pênis, genitália feminina, uretra, áreas perianais e o reto. As verrugas venéreas aparecem como massas moles, acastanhadas, em forma de "couve-flor", que raramente atingem muitos centímetros de diâmetro.

Os aspectos histológicos comuns das verrugas incluem a hiperplasia epidérmica, que frequentemente mostra uma aparência ondulada, chamada de **hiperplasia epidérmica verrucosa ou papilomatosa** (Fig. 25-38*B*); e a vacuolização citoplasmática (coilocitose) envolvendo as camadas epidérmicas mais superficiais, produzindo halos claros circundando núcleos infectados. A microscopia eletrônica dessas áreas revela a presença de numerosas partículas virais no interior dos núcleos. As células infectadas também podem exibir grânulos cerato-hialinos proeminentes e aparentemente condensados, além de agregados de queratina denteados e eosinofílicos, intracitoplasmáticos, como resultado do efeito citopático viral (Fig. 25-39*C*). Essas alterações celulares não são tão nítidas nos condilomas; portanto, seu diagnóstico baseia-se primariamente na arquitetura papilar hiperplásica papilar contendo áreas de coilocitose em forma de cunha.

Molusco Contagioso

O molusco contagioso é uma doença viral comum e autolimitada, observada na pele e causada pelo poxvírus. O vírus apresenta uma forma característica de tijolo, tem um cerne de DNA em "formato de haltere" e dimensão máxima de 300 nm. Portanto, representa o maior poxvírus patogênico em humanos e um dos maiores vírus na natureza. Geralmente, a infecção é transmitida por contato direto, particularmente entre crianças e adultos jovens.

Morfologia

Clinicamente, múltiplas lesões podem ocorrer na pele e nas membranas mucosas, com uma predileção para o tronco e áreas anogenitais. As lesões individuais consistem em pápulas umbilicadas firmes, frequentemente pruriginosas, de cor rósea a cor da pele, geralmente com diâmetro variando de 0,2 a 0,4 cm. Raramente, observa-se a presença de formas "gigantes" medindo até 2 cm de diâmetro. Um material com aspecto de coalhada pode ser liberado nas porções centrais. O esfregaço desse material na lâmina de vidro corado com Giemsa frequentemente revela a presença de "corpos de molusco" diagnósticos.

Ao exame microscópico, as lesões apresentam hiperplasia epidérmica verrucosa em forma de cálice. A estrutura diagnóstica específica é o **corpo de molusco**, que ocorre como uma grande (até 35 μm) inclusão citoplasmática, elipsoide e homogênea nas células do estrato granuloso e no estrato córneo (Fig. 25-39). Na coloração com H&E, essas inclusões são eosinofílicas no estrato granuloso e adquirem uma tonalidade azul-clara no estrato córneo. Numerosos virions estão presentes no interior dos corpos do molusco.

Impetigo

O impetigo é uma infecção bacteriana superficial comum da pele. É altamente contagiosa e frequentemente observada em crianças sadias e, ocasionalmente, em adultos com saúde debilitada. A infecção geralmente envolve a pele exposta, particularmente da face e das mãos. Existem duas formas, classicamente referidas como *impetigo contagioso* e *impetigo bolhoso*, que diferem entre si simplesmente pelo tamanho das pústulas. Ao longo das últimas décadas, mudanças notáveis na etiologia foram observadas. Enquanto, no passado, o impetigo contagioso era quase que exclusivamente causado por estreptococos β-hemolíticos do grupo A e o impetigo bolhoso por *Staphylococcus aureus*, atualmente ambos são causados geralmente pelo *Staphylococcus aureus*.

Patogenia

As espécies bacterianas na epiderme induzem uma resposta imune inata que apresenta uma tendência a destruir a epiderme, resultando na produção de exsudato seroso local com formação de uma crosta escamosa (casca de ferida). A patogenia da formação de bolhas no impetigo está relacionada à produção de uma toxina bacteriana que cliva especificamente a desmogleína 1, a proteína responsável pela adesão celular nas camadas superiores da epiderme. Recorde-se que nos pênfigos foliáceos, em que existe um plano semelhante de formação de bolhas, a desmogleína 1 não é comprometida por uma toxina, mas por um autoanticorpo (Fig. 25-28). Como não há virtualmente qualquer envolvimento da derme, uma vez que as bactérias são eliminadas, as lesões são curadas sem cicatrização.

Morfologia

Manifesta-se como uma mácula eritematosa, porém pequenas e múltiplas pústulas aparecem rapidamente a seguir. Quando as pústulas se rompem, formam-se erosões superficiais recobertas com soro seco, dando uma aparência clínica característica de **crosta cor de mel**. Se a crosta não é removida, novas lesões se formam sobre a periferia e, posteriormente, pode ocorrer uma extensa lesão epidérmica. A forma bolhosa do impetigo ocorre principalmente em crianças.

O aspecto microscópico característico do impetigo é o **acúmulo de neutrófilos sob o estrato córneo**, frequentemente produzindo uma pústula subcórnea. As colorações especiais revelam a presença de bactérias nessas áreas. Alterações epidérmicas reacionais inespecíficas e inflamação dérmica superficial acompanham esses achados. A ruptura das pústulas libera líquido seroso, neutrófilos, e os restos celulares, que se depositam e ressecam, formando a crosta característica.

Infecções Fúngicas Superficiais

Ao contrário das infecções fúngicas profundas da pele, onde a derme ou tecido subcutâneo são primariamente envolvidos, as infecções fúngicas superficiais da pele são confinadas ao estrato córneo e são causadas primariamente por dermatófitos. Esses organismos crescem no solo e em animais, e produzem diversas lesões clínicas distintas e características, como descrito a seguir:

- Em geral, a *tinea capitis* acomete crianças e raramente é observada em lactentes e em adultos. É uma dermatofitose do couro cabeludo caracterizada por manchas assintomáticas na pele, frequentemente sem cabelo, associadas a leve eritema, formação de crosta e de escamas.
- A *tinea barbae* é uma infecção causada por dermatófitos na área da barba, que afeta homens adultos; é um distúrbio relativamente incomum.
- Por outro lado, a *tinea corporis* é uma infecção fúngica superficial comum da superfície corpórea que afeta pessoas de todas as idades, particularmente crianças. Os fatores de predisposição incluem calor e umidade excessivos, exposição a animais infectados e dermatofitose crônica dos pés ou unhas. O tipo mais comum de *tinea corporis* é uma placa levemente eritematosa, expandida, esférica, com bordas escamosas elevadas (Fig. 25-40*A*).

FIGURA 25-40 *Tinea*. **A**, Placa característica de *tinea corporis*. **B**, Histologia de rotina mostrando uma leve dermatite eczematosa (espongiótica) e abscessos neutrofílicos focais. A coloração pelo ácido periódico de Schiff *(detalhe)* revela hifas vermelhas profundas dentro da camada córnea.

- A *tinea cruris* ocorre com mais frequência nas áreas inguinais de homens obesos durante o clima quente. O calor, a fricção e a maceração são fatores que predispõem ao seu desenvolvimento. A infecção em geral aparece inicialmente na face interna superior das coxas na forma de manchas úmidas e avermelhadas com bordas escamosas levantadas.

- A *tinea pedis (pé de atleta)* afeta 30% a 40% da população em alguma fase da vida. Observa-se a presença difusa de eritema e de descamação, com frequência localizadas inicialmente nos espaços interdigitais. A maior parte da reação inflamatória, no entanto, parece ser resultado da superinfecção bacteriana e não está diretamente relacionada com a dermatofitose primária. A disseminação (ou a infecção primária das unhas) é chamada de *onicomicose*. Essa produz despigmentação, espessamento e deformação da placa ungueal.
- A *tinea versicolor* geralmente acomete a parte superior do tronco e apresenta aspecto característico. É causada pelo fungo *Malassezia furfur*, uma levedura mais do que um dermatófito. As lesões se apresentam como grupamentos maculares de todos os tamanhos, mais claros ou mais escuros do que a pele circunjacente, com uma fina escama periférica.

Morfologia

Os aspectos histológicos das dermatofitoses são variáveis, dependendo das propriedades do microrganismo, da resposta do hospedeiro e do grau de superinfecção bacteriana. Pode ser uma dermatite eczematosa branda associada a neutrófilos intraepidérmicos (Fig. 25-40*B*). Devido às paredes celulares fúngicas serem ricas em mucopolissacarídeos, os fungos se coram de rosa a vermelho-vivo com o corante ácido periódico de Schiff. Podem ser encontrados na camada córnea da pele lesionada, cabelo ou unhas (Fig. 25-40*B*, *detalhe*). Em geral, a cultura do material proveniente do raspado dessas áreas permitirá a identificação das espécies agressoras.

Leituras sugeridas

Melanoma e Nevos Displásicos

Breslow, A. Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu*. 1980; 15:1. *[Artigo que descreve a importância do crescimento vertical do melanoma, que continua sendo o melhor preditor de resultados nessa doença.]*

Clark, W. H., Jr., Remmer, R. R., Greene, M., et al. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. *"The B-K mole syndrome." Arch Dermatol*. 1978; 114:732. *[Artigo clássico que descreve nevos displásicos familiares e sua possível relação com melanoma.]*

Elder, D. E. Dysplastic nevi: an update. *Histopathology*. 2010; 56:112. *[Discussão atualizada da histologia e patogenia de nevos displásicos e sua relação com melanoma.]*

Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al: TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* published on-line on 1/24/2013.

Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al: Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* published on-line on 1/24/2013. [*Dois artigos de referência que documentam mutações frequentes no promotor do gene que codifica a subunidade catalítica de telomerase no melanoma.*]

Ibrahim, N., Haluska, F. G. Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:551. *[As vias genéticas relevantes para o melanoma sugerem intervenções terapêuticas futuras.]*

Mellman, I., Coukos, G., Dranoff, G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2012; 480:480. *[Atualização sobre o progresso emocionante no tratamento do melanoma com agentes imunoterápicos.]*

Ribas, A., Flaherty, K. T. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8:426. *[Impacto de inibidores de cinase mutante de BRAF no tratamento do melanoma.]*

Tumores Cutâneos da Epiderme

Epstein, E. H. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8:743. *[Epidemiologia, apresentação clínica, patogenia molecular e novas opções de tratamento são sucintamente revisadas.]*

Hafner, C., Hartmann, H., Vogt, T., et al. High frequency of FGFR3 mutations in adenoid seborrheic keratoses. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:2404. *[Descrição da ativação de mutações em FGFR3 em ceratoses seborreicas.]*

Ratushny, V., Gober, M. D., Hick, R., et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012; 112:464. *[Discussão de aspectos clínicos e moleculares de neoplasia cutânea e abordagens experimentais utilizadas para estudar essa doença.]*

Mastocitose e Linfoma Cutâneo de Células T

George, T. I., Horny, H. P. Systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25:1067. *[Discussão dos aspectos clínicos, diagnóstico, patogenia e tratamento da mastocitose sistêmica.]*

Wong, H. K., Mishra, A., Hake, T., et al. Evolving insights into the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell

lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Br J Haematol*. 2011; 155:150. *[Um resumo de epidemiologia, estadiamento, história natural e imunopatogenia de linfoma cutâneo de células T.]*

Distúrbios da Pele Autoimunes e Inflamatórios

Coenraads, P. J. Hand eczema. *N Eng J Med*. 2012; 367:1829. *[Uma discussão aprofundada das causas e da administração de uma forma comum de eczema.]*

Nestle, F. O., Kaplan, D. H., Barker, J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361:496. *[São discutidos a patogenia, os aspectos clínicos e as opções de tratamento direcionados.]*

Schaefer, P. Urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2011; 83:1078. *[Uma discussão prática da avaliação e do tratamento da urticária clínica.]*

Sharma, A., Bialynicki-Birula, R., Schwatz, R. A., et al. Lichen planus: an update and review. *Cutis*. 2012; 90:17. *[Revisão da patologia e das características clínicas, da história natural e do tratamento.]*

Distúrbios Bolhosos

Bonciani, D., Verdelli, A., Bonciolini, V., et al. Dermatitis herpetiformis: from genetics to the development of skin lesions. *Clin Dev Immunol*. 2012. [in press]. *[Descrição dos fatores e mecanismos de doenças subjacentes a essa doença rara.]*

Ujiie, H., Shibaki, A., Nishie, W., et al. What's new in bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2010; 37:194. *[Análise da patogenia do penfigoide bolhoso.]*

Yokoyama, T., Amagai, M. Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. *J Dermatol*. 2010; 37:205. *[Análise de distúrbios do sistema imunológico que podem estar subjacentes ao pênfigo.]*

Distúrbios dos Apêndices e Tecido Subcutâneo da Pele

Knutsen-Larson, S., Dawson, A. L., Dunnick, C. A., et al. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin*. 2012; 30:99. *[Análise de epidemiologia, patogenia e tratamento da acne nos Estados Unidos.]*

Nakatsuji, T., Gallo, R. L. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol*. 2012; 132:887. *[Discussão do possível papel dos peptídios antimicrobianos, tais como a catelicidina em rosácea, psoríase e dermatite atópica.]*

---

[*] *Nota da Revisão Científica:* Utilizamos, em português, tanto queratina quanto ceratina, e seus derivados.

[*] *Nota da Revisão Científica:* O nome "cisto sebáceo" é muito usado entre nós, mas é um termo incorreto, pois o conteúdo não é sebo, mas ceratina.

[*] *Nota da Revisão Científica:* Também chamadas Buloses.

CAPÍTULO 26

Ossos, Articulações e Tumores de Partes Moles

Andrew Horvai

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Osso

Estrutura Básica e Função do Osso

O esqueleto humano adulto é composto por 206 ossos e é responsável por aproximadamente 12% do peso corporal. As funções do osso incluem suporte mecânico, transmissão de forças geradas pelos músculos, proteção das vísceras, homeostase mineral e fornecimento de nicho para a produção de células sanguíneas. Os constituintes do osso incluem uma matriz extracelular e células especializadas responsáveis pela produção e manutenção dessa matriz.

Matriz

A matriz óssea é o componente extracelular do osso. É composta por um componente orgânico conhecido como osteoide (35%) e um componente mineral (65%). O osteoide é composto predominantemente por colágeno tipo I com menores quantidades de glicosaminoglicanos e outras proteínas, que são agrupados de acordo com a sua função na Tabela 26-1. Destes, apenas a osteopontina (também chamada de osteocalcina) é exclusiva do osso. Ela é produzida por osteoblastos e desempenha um papel na formação e mineralização ósseas e na homeostase do cálcio. É mensurável no soro e serve como um marcador sensível e específico para a atividade dos osteoblastos. Várias citocinas e fatores de crescimento também controlam a proliferação de células no osso, a maturação e o metabolismo, desempenhando assim um papel fundamental na tradução de sinais mecânicos e metabólicos para a atividade celular óssea local e consequente adaptação do esqueleto.

Tabela 26-1

Proteínas da Matriz Óssea

Proteínas Derivadas de Osteoblasto
Colágeno tipo I Proteínas de ligação de cálcio Osteonectina, sialoproteína óssea
Proteínas de adesão celular Osteopontina, fibronectina, trombospondina
Citocinas IL-1, IL-6, RANKL
Enzimas Colagenase, fosfatase alcalina
Fatores de crescimento IGF-1, TGF-β, PDGF
Proteínas envolvidas na mineralização Osteocalcina
Concentrado de Proteínas a partir de Soro
Albumina
Microglobulina β_2

IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; *TGF*, fator transformante do crescimento; *PDGF*, fator de crescimento derivado das plaquetas; *IL*, interleucina; *RANKL*, ligante do receptor ativador do fator nuclear-kB.

A característica única da matriz do osso, sua dureza, é dada pelo componente de hidroxiapatita inorgânica [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], que também serve como um repositor para 99% do cálcio do corpo e 85% do seu fósforo. A matriz óssea é sintetizada em uma de duas formas histológicas: reticular ou lamelar (Fig. 26-1). O osso reticular é produzido rapidamente, como durante o desenvolvimento fetal ou reparo de fratura, mas o arranjo aleatório das fibras de colágeno confere uma integridade estrutural menor do que as fibras de colágeno paralelas no osso lamelar, que é lentamente produzido. Em um adulto, a presença de osso reticular é sempre anormal, mas não é específica para nenhuma doença óssea em particular, uma vez que pode ser encontrado em uma variedade de contextos patológicos (ver adiante). Um corte transversal de um osso longo típico mostra um córtex externo denso e uma medula central composta por trabéculas ósseas separadas por medula.

FIGURA 26-1 O osso reticular **(A)** é mais celular e desorganizado do que o osso lamelar **(B)**.

Células

O componente celular do osso maduro consiste em osteoblastos sintetizadores de osso, osteócitos e osteoclastos de reabsorção óssea.

- Os **osteoblastos**, localizados na superfície da matriz, sintetizam, transportam e compõem a matriz e regulam a sua mineralização (Fig. 26-2*A*). A síntese da matriz é fortemente regulada por mediadores hormonais e locais conforme descrito em detalhes mais adiante. Ao longo do tempo, os osteoblastos podem tornar-se inativos, o que é indicado por uma diminuição no citoplasma. Algumas células inativas permanecem na superfície da trabécula. Alternativamente, podem ser incorporados à matriz (osteócitos).

A

B

FIGURA 26-2 **A**, Osteoblastos ativos sintetizando matriz óssea. As células fusiformes circundantes representam células osteoprogenitoras. **B**, Dois osteoclastos reabsorvendo osso.

- **Osteócitos** são interligados por uma intrincada rede de processos citoplasmáticos dendríticos através de túneis

conhecidos como canalículos. Os osteócitos ajudam a controlar os níveis de cálcio e fosfato no microambiente, e a detectar forças mecânicas e traduzi-las em atividade biológica, um processo chamado mecanotransdução.

- Os **osteoclastos** são macrófagos multinucleados, especializados, derivados de monócitos circulantes que são responsáveis pela reabsorção óssea (Fig. 26-2*B*). Por meio de integrinas da superfície celular, osteoclastos se ligam à matriz óssea e criam uma trincheira extracelular selada (fissura de reabsorção). A secreção de proteases ácidas e neutras (metaloproteases de matriz, predominantemente, [MMPs]) nas fissuras resulta na dissolução dos componentes inorgânicos e orgânicos do osso.

Desenvolvimento

Durante a embriogênese, a maioria dos ossos se desenvolve a partir de um molde de cartilagem pelo processo de ossificação endocondral. O molde de cartilagem (*primóridio*) é sintetizado por células precursoras mesenquimais. Próximo de 8 semanas de gestação, uma suposta célula mononuclear conhecida como condroclasto remove a porção central do molde, criando o canal medular. Simultaneamente, na haste média (*diáfise*), osteoblastos começam a depositar o córtex sob o periósteo nascente. O *centro de ossificação primário* resultante produz o crescimento radial do osso. Em cada extremidade longitudinal (*epífise*), a ossificação endocondral prossegue de forma centrífuga (*centro secundário de ossificação*). Finalmente, uma placa do primórdio de cartilagem é aprisionada entre os dois centros de ossificação em expansão, formando a *fise* ou a *placa de crescimento* (Fig. 26-3). Os condrócitos na placa de crescimento, em sequência, proliferam e sofrem hipertrofia e apoptose. Na região da apoptose, a matriz mineraliza e é invadida por capilares, proporcionando os nutrientes para os osteoblastos serem ativados e sintetizarem osteoide. Embora a matriz de cartilagem calcificada seja reabsorvida, suportes remanescentes persistem e atuam como um andaime para a deposição de osso em suas superfícies. Essas estruturas são conhecidas como *esponjosas primárias* e são as primeiras trabéculas ósseas (Fig. 26-3). O processo citado deposita progressivamente osso novo na parte inferior da placa de crescimento, resultando em crescimento longitudinal do osso.

FIGURA 26-3 Placa de crescimento ativo com ossificação endocondral em curso. 1, Zona de reserva. 2, Zona de proliferação. 3, Zona de hipertrofia. 4, Zona de mineralização. 5, Esponjosa primária.

A ossificação intramembranosa, por outro lado, é responsável pelo desenvolvimento de ossos planos. Os ossos do crânio, por exemplo, são formados por osteoblastos diretamente a partir de uma camada de tecido fibroso que é derivado do mesênquima, sem uma cartilagem primordial. Porque o osso é produzido apenas por osteoblastos, o crescimento dos ossos é conseguido pela deposição de osso novo sobre uma superfície preexistente. Esse mecanismo de crescimento aposicional é fundamental para o desenvolvimento e modelagem dos ossos.

O desenvolvimento do osso é controlado por um número de fatores locais e sistêmicos:

- O hormônio de crescimento (GH, do inglês, *growth hormone*) é secretado pela adeno-hipófise. Ele atua sobre condrócitos em repouso para induzir e manter a proliferação.
- O hormônio da tireoide (T3) é secretado pela glândula tireoide e age sobre a proliferação dos condrócitos para induzir hipertrofia.
- O ouriço (*hedgehog*) indiano (Ihh) é um regulador secretado localmente, sintetizado por condrócitos pré-hipertróficos, que coordena a proliferação e diferenciação de condrócitos e a proliferação dos osteoblastos.
- A proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP) é um fator local expresso por células do estroma pericondral e condrócitos em proliferação inicial, que ativa o receptor de PTH e mantém a proliferação de condrócitos.
- Wnt é uma família de fatores secretados que são expressos em níveis mais elevados na zona de proliferação e ligam-se aos receptores Frizzled e Lrp5/6 para ativar a sinalização de β-catenina. Eles podem promover tanto a proliferação quanto a maturação de condrócitos.
- SOX9 é um fator de transcrição expresso por condrócitos em proliferação, porém não hipertróficos, que é essencial para a diferenciação de células precursoras em condrócitos.
- RUNX2 é um fator de transcrição envolvido na diferenciação de osteoblastos e condrócitos. É expresso em

condrócitos hipertróficos iniciais e células mesenquimais imaturas, e controla a diferenciação terminal de condrócitos e osteoblastos, respectivamente.

- Os fatores de crescimento do fibroblasto (FGFs, do inglês, *fibroblast growth factors*) são secretados por uma variedade de células mesenquimais. O FGF (mais notavelmente o FGF3) atua em condrócitos hipertróficos para inibir a proliferação e promover a diferenciação.
- As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, do inglês, *bone morphogenic proteins*) são membros da família TGF-β. Elas são expressas em vários estágios de desenvolvimento dos condrócitos na placa de crescimento e têm diversos efeitos sobre a proliferação e hipertrofia de condrócitos.

Homeostase e Remodelamento

O esqueleto adulto parece estático, mas está, na verdade, sempre se renovando em um processo estritamente regulado, conhecido como remodelamento. Aproximadamente 10% do esqueleto é substituído anualmente. Esse processo pode reparar microlesões ou alterar a forma dos ossos em resposta às demandas estruturais e mecânicas. O remodelamento ocorre em um *locus* microscópico conhecido como unidade multicelular (ou básica) do osso (BMU, do inglês, *bone (or basic) multicellular unit*), que consiste em uma unidade de osteoblastos acoplados e de atividade osteoclástica na superfície do osso. Uma sequência ordenada de fixação dos osteoclastos, reabsorção, ligação dos osteoblastos e proliferação e, finalmente, a síntese de matriz acontece na BMU.

Os eventos na unidade multicelular óssea são regulados por interações célula-célula e citocinas. Os mecanismos de controle não são completamente conhecidos, mas surgiram várias vias de sinalização de particular importância (Fig. 26-4). Uma dessas vias envolve três fatores: (1) o receptor RANK transmembrana (receptor ativador para o NF-kB), que é expresso em precursores de osteoclastos; (2) o ligante RANK (RANKL), que é expresso em osteoblastos e células do estroma da medula; e (3) a osteoprotegerina (OPG), um receptor secretado "isca", sintetizado por osteoblastos e vários outros tipos de células que podem se ligar ao RANKL e, assim, impedir a sua interação com o RANK. Quando estimulada pelo RANKL, a sinalização do RANK ativa o fator de transcrição NF-kB, que é essencial para a geração e sobrevivência dos osteoclastos. Uma segunda via importante envolve o fator de estimulação de colônias de monócitos (M-CSF), produzido pelos osteoblastos. A ativação do receptor M-CSF em precursores de osteoclastos estimula uma cascata de tirosina-cinase que é também essencial para a geração de osteoclastos. Também notável é a via WNT/β-catenina. Proteínas WNT produzidas por células osteoprogenitoras ligam-se aos receptores LRP5 e LRP6 em osteoblastos e, assim, desencadeiam a ativação da β-catenina e a produção de OPG (Fig. 26-5). Por outro lado, a esclerostina, que é produzida por osteócitos, inibe a via de WNT/β-catenina. A importância dessas vias é mostrada pelas raras, mas informativas, mutações germinativas nos genes *OPG, RANK*, *RANKL* e *LRP5*, que causam problemas graves no metabolismo ósseo (ver adiante).

CÉLULA ESTROMAL/
OSTEOBLASTO
M-CSF
Ligante
RANK
Osteoprotegrina
(interação blocos
RANK-ligante
RANK)
Receptor
M-CSF
RANK
(receptor)
PRECURSOR DE
OSTEOCLASTO
NFκB
Diferenciação
RANK
OSTEOCLASTO
OSSO

FIGURA 26-4 Mecanismos moleculares parácrinos que regulam a formação e função dos osteoclastos. Os osteoclastos são derivados das mesmas células mononucleares que se diferenciam em macrófagos. RANKL associado à membrana de osteoblasto/célula estromal se liga ao seu receptor RANK localizado na superfície celular de precursores de osteoclastos. Essa interação no contexto do fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF) faz com que as células precursoras produzam osteoclastos funcionais. As células estromais também secretam osteoprotegerina (OPG), que atua como um receptor "decoy" para RANKL, impedindo-a de se ligar ao receptor RANK em precursores de osteoclastos. Por conseguinte, a OPG evita a reabsorção óssea por meio da inibição da diferenciação de osteoclastos.

FIGURA 26-5 Células ósseas e suas atividades inter-relacionadas. Hormônios, citocinas, fatores de crescimento e moléculas de transdução de sinal são fundamentais na sua formação e maturação e permitem a comunicação entre osteoblastos e osteoclastos. A reabsorção e formação ósseas no remodelamento são processos associados controlados por fatores sistêmicos e citocinas locais, alguns dos quais são depositados na matriz óssea. BMP, proteína morfogênica óssea; LRP5/6, proteínas receptoras relacionadas LDL 5 e 6.

O equilíbrio entre a formação e reabsorção ósseas é modulado pelos sinais que se conectam ao RANK e pelas vias de sinalização WNT. Por exemplo, porque a OPG e o RANKL se opõem um ao outro, ou a reabsorção de osso ou a sua formação podem ser favorecidas pela variação da relação RANK/OPG. Fatores sistêmicos que afetam esse equilíbrio incluem hormônios (hormônio da paratireoide, estrogênio, testosterona e glicocorticoides), vitamina D, citocinas inflamatórias (p. ex., IL-1) e fatores de crescimento (p. ex., fatores osteomorfogênicos). Cada um dos citados supostamente atua através da alteração dos níveis de RANK/NF-kB e da sinalização de WNT/β-catenina em osteoblastos. Os mecanismos são complexos, mas o hormônio da paratireoide, IL-1 e glicocorticoides promovem a diferenciação de osteoclastos e renovação óssea. Em contraste, as proteínas morfogenéticas ósseas e os hormônios sexuais em geral bloqueiam a diferenciação ou a atividade dos osteoclastos pelo favorecimento da expressão de OPG.

Outro nível de controle envolve interferências parácrinas entre osteoblastos e osteoclastos. O colapso da matriz por osteoclastos libera e ativa proteínas da matriz, fatores de crescimento, citocinas e enzimas (p. ex., a colagenase), incluindo alguns que estimulam osteoblastos. Assim, à medida que o osso é quebrado em suas unidades elementares, substâncias são liberadas no microambiente, as quais iniciam sua renovação (Fig. 26-5).

O pico de massa óssea é atingido no início da idade adulta, após o fim do crescimento esquelético. Esse platô é determinado por uma variedade de fatores, incluindo polimorfismos nos receptores de vitamina D e LRP5/6, nutrição, atividade física, idade e estado hormonal. A partir da 4ª década, no entanto, a reabsorção excede a formação, gerando um declínio constante na massa esquelética.

Distúrbios do Desenvolvimento do Osso e da Cartilagem

Anomalias no desenvolvimento do esqueleto são frequentemente resultado de mutações hereditárias e se manifestam primeiramente durante estágios iniciais da formação óssea. Em contrapartida, as doenças adquiridas são geralmente detectadas na idade adulta. A complexidade do crescimento, desenvolvimento, manutenção do esqueleto e as relações com outros sistemas o tornam extraordinariamente vulnerável às influências adversas. O espectro de distúrbios do desenvolvimento ósseo é amplo e o sistema de classificação não é padronizado. Aqui, vamos categorizar as principais doenças de acordo com sua patogenia inferida.

Anomalias de desenvolvimento podem resultar de problemas localizados na migração e condensação

do mesênquima (disostose) ou da desorganização global de osso e/ou da cartilagem (displasia). Disostoses são normalmente limitadas a estruturas embriológicas definidas e podem ocorrer isoladamente ou como parte de síndromes mais complexas. Elas resultam de defeitos na formação das condensações mesenquimais e sua diferenciação em cartilagem primordial. As formas mais comuns incluem ausência completa de um osso ou de todo um dedo (*aplasia*), ossos ou dedos extras (*dedo supranumerário*) e fusão anormal dos ossos (p. ex., *sindactilia, craniossinostose*). As alterações genéticas que afetam os fatores de transcrição, especialmente aquelas codificadas pelos genes *homeobox*, citocinas e receptores de citocinas, são especialmente comuns entre as disostoses. Em contrapartida, displasias surgem a partir de mutações em genes que controlam o desenvolvimento ou remodelamento de todo o esqueleto. É importante notar que o termo displasia nesse contexto implica simplesmente crescimento anormal, em vez de uma lesão pré-maligna, conforme utilizado no contexto de neoplasia (Cap. 7).

Mais de 350 disostoses esqueléticas e displasias, a maioria extremamente rara, têm sido reconhecidas. A classificação tem evoluído desde de descrições puramente clínicas e radiográficas a aquela em que também se incluem defeitos genéticos recém- identificados. A Tabela 26-2 lista algumas das anomalias de desenvolvimento mais bem caracterizadas com base na natureza do defeito genético. As relações entre genes e fenótipos ilustram que várias mutações pontuais em um único gene (p. ex., *COL2A1*) podem resultar em diferentes fenótipos, enquanto as mutações em diversos genes (p. ex., *LRP5*, *RANKL*) pode dar origem a fenótipos clínicos semelhantes.

Tabela 26-2

Doenças do Esqueleto com Defeitos Genéticos Identificados

Distúrbio	Símbolo do Gene	Molécula Afetada	Fenótipo Clínico
Defeitos de Fatores de Transcrição que Produzem Anomalias na Condensação Mesenquimal e Diferenciação Celular Relacionadas			
Braquidactilia dos tipos D e E	*HOXD13*	Fator de transcrição	Falanges terminais curtas e largas dos primeiros dígitos
Displasia camptomélica	*SOX9*	Fator de transcrição	Reversão de sexo, desenvolvimento esquelético anormal
Displasia cleidocraniana	*RUNX2*	Fator de transcrição	Clavículas anormais, ossos wormianos, dentes supranumerários
Síndrome de Holt-Oram	*TBX5*	Fator de transcrição	Anomalias congênitas, anomalias de membros dianteiros
Síndrome de unha-patela	*LMX1B*	Fator de transcrição	Unhas hipoplásicas, hipoplasia ou aplasia patelar, cabeça radial deslocada, nefropatia progressiva
Síndrome de Waardenburg tipos 1 e 3	*PAX3*	Fator de transcrição	Perda auditiva, pigmentação anormal, anomalias craniofaciais
Defeitos em Hormônios e Proteínas de Transdução de Sinal que Produzem Proliferação Anormal ou Maturação dos Osteoblastos, Osteoclastos ou Condrócitos			
Acondroplasia	*FGFR3*	Receptor	Baixa estatura, encurtamento rizomélico de membros, bossa frontal, deficiência da metade inferior da face
Hipocondroplasia	*FGFR3*	Receptor	Baixa estatura desproporcional, micromelia, macrocefalia relativa
Osteopetrose autossômica dominante	*LRP5*	Receptor	Densidade óssea aumentada, perda auditiva, fragilidade esquelética
Osteopetrose, forma infantil	*RANKL*	Receptor de ligação	Densidade óssea aumentada
Síndrome de osteoporose-pseudoglioma	*LRP5*	Receptor	Perda da visão congênita ou no início da infância, fragilidade esquelética
Displasia tanatofórica	*FGFR3*	Receptor	Encurtamento e curvatura grave do membro, bossa frontal, ponte nasal deprimida
Defeitos em Proteínas Estruturais Extracelulares			
Acondrogênese tipo 2	*COL2A1*	Colágeno tipo II	Tronco curto
Displasia metafisária tipo Schmid	*COL10A1*	Colágeno tipo X	Estatura ligeiramente baixa
Osteogênese imperfeita tipos 1-4	*COL1A1, COL1A2*	Colágeno tipo I	Fragilidade óssea
Defeitos nas Enzimas Metabólicas e Transportadores			
Osteopetrose com acidose tubular renal	*CA2*	Anidrase carbônica	Densidade óssea aumentada, fragilidade, acidose tubular renal
Osteopetrose, início tardio tipo 2	*CLCN7*	Canal de cloreto	Densidade óssea aumentada, fragilidade

Modificada de Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Parte I: Molecular insights into skeletal development — transcription factors and signaling pathways. FASEB J 11:125-132, 1997; Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Parte II: Molecular insights into skeletal development — matrix components and their homeostasis. FASEB J 11:227-233, 1997; Superti-Furga A, et al.: Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Am J Med Genet 106:262-293, 2001; Krakow D, Rimoin DL: The skeletal dysplasias. Genet Med 2010:12(6):327-341.

Defeitos em Proteínas Nucleares e Fatores de Transcrição

Defeitos em proteínas nucleares e fatores de transcrição, especialmente proteínas *homeobox*, causam condensação mesenquimal desorganizada e diferenciação anormal dos osteoblastos e condrócitos. Esses defeitos manifestam-se como ossos anormalmente desenvolvidos.

- *Braquidactilia tipos D e E*, causada por uma mutação no gene *homeobox HOXD13*, produz encurtamento das falanges terminais do primeiro quirodáctilo e primeiro pododáctilo.
- Mutações de perda de função no gene *RUNX2* resultam na *displasia cleidocranial*, uma doença autossômica dominante caracterizada por fontanelas patentes, atraso no fechamento das suturas cranianas, ossos wormianos (ossos extranumerários que ocorrem dentro de uma sutura craniana), erupção atrasada dos dentes

secundários, clavículas primitivas e baixa estatura.

Defeitos nos Hormônios e Proteínas de Transdução de Sinal

Acondroplasia é a displasia esquelética mais comum e uma das causas principais de nanismo. É uma doença autossômica dominante, resultando em crescimento da cartilagem retardado. Os indivíduos afetados têm extremidades proximais encurtadas, um tronco de comprimento relativamente normal, e uma cabeça aumentada, com abaulamento da testa e depressão marcante da base do nariz. As anomalias esqueléticas em geral não estão associadas a alterações na longevidade, inteligência ou capacidade reprodutiva. São causadas por mutações de ganho de função no receptor de FGF 3 (FGFR3). Normalmente, a ativação do FGFR3 mediada por FGF inibe o crescimento endocondral. A ativação constitutiva do FGFR3 exagera esse efeito, suprimindo o crescimento. Aproximadamente 90% dos casos resultam de novas mutações, das quais quase todas ocorrem no alelo paterno.

A displasia tanatofórica é a forma letal de nanismo mais comum, afetando cerca de um em cada 20.000 nascidos vivos. Os indivíduos afetados têm encurtamento desproporcional dos membros, bossa frontal, macrocefalia relativa, uma pequena cavidade torácica, e um abdome em forma de sino. A cavidade torácica subdesenvolvida leva a uma insuficiência respiratória, e esses indivíduos frequentemente morrem ao nascer ou logo depois. As alterações histológicas na placa de crescimento mostram proliferação diminuída de condrócitos e desorganização na zona de proliferação. Também são causadas por mutações de ganho de função em FGFR3 que diferem daquelas da acondroplasia.

A densidade óssea anormal pode resultar de mutações em genes que regulam a diferenciação de osteoclastos ou sua função. Tais mutações podem causar ou osteoporose (rarefação óssea), ou osteopetrose (excesso de osso), que são descritas em mais detalhes em seções separadas. Curiosamente, as mutações específicas no gene do receptor *LPR5* podem manifestar-se tanto como osteoporose quanto osteopetrose em adultos, dependendo do defeito genético. Uma forma infantil da osteopetrose está associada à mutação de *RANKL*, resultando em osteoclastos reduzidos ou ausentes. Em animais, a osteopetrose também pode ser causada por mutações em *M-CSF* e *OPG*, que (ver anteriormente) regulam a formação e função dos osteoclastos.

Defeitos nas Proteínas Estruturais Extracelulares

A interação dos componentes orgânicos da matriz óssea é complexa e foco de intensa pesquisa científica. A importância das proteínas estruturais ósseas é exemplificada pelas doenças associadas com o metabolismo perturbado dos principais colágenos de ossos e cartilagens (tipos I, II, IX, X e XI). As manifestações clínicas são altamente variáveis, desde doença letal até osteoartrite prematura.

Doenças do Colágeno Tipo I (Osteogênese Imperfeita)

A osteogênese imperfeita (OI), ou doença dos ossos frágeis, é um distúrbio fenotipicamente diverso causado por deficiências na síntese de colágeno tipo I. Trata-se do distúrbio herdado mais comum do tecido conjuntivo. A OI afeta principalmente os ossos, mas também atinge outros tecidos ricos em colágeno tipo I (articulações, olhos, ouvidos, pele e dentes). É geralmente resultado de mutações autossômicas dominantes (mais de 800 foram identificadas) nos genes que codificam as cadeias $\alpha1$ e $\alpha2$ de colágeno tipo I. Muitas dessas mutações levam à substituição de um resíduo de glicina por outro aminoácido no domínio de tripla-hélice, resultando em um conjunto defeituoso de polipeptídios de colágeno de alta ordem. A síntese e o transporte extracelular do colágeno requerem a formação da tripla-hélice, e esses defeitos não só causam o dobramento incorreto dos polipeptídios mutantes de colágeno, mas também interferem na montagem adequada das cadeias de colágeno do tipo selvagem (uma atividade de perda de função dominante negativa).

A anomalia fundamental na OI é a rarefação óssea, resultando em extrema fragilidade esquelética. Outros achados incluem: escleras azuis causadas por uma diminuição do conteúdo de colágeno, o que torna a esclera translúcida e permite visualização parcial da coroide subjacente; perda auditiva relacionada tanto a um *deficit* sensorial quanto a uma condução deficiente devido a anormalidades nos ossos dos ouvidos médio e interno; e imperfeições dentárias (dentes pequenos, com forma irregular e coloração amarelo-azulada) em razão da deficiência de dentina.

A osteogênese imperfeita pode ser separada em quatro subtipos clínicos principais que variam amplamente em

termos de gravidade (Tabela 26-3). A gravidade da doença é baseada na localização da mutação na proteína. As mutações que resultam em síntese reduzida de colágeno qualitativamente normal estão associadas a anormalidades esqueléticas leves. Fenótipos mais graves ou letais têm cadeias polipeptídicas anormais que não podem ser dispostas numa tripla-hélice. A variante tipo 2 está em uma das extremidades do espectro e é uniformemente fatal *in utero* ou no período perinatal. É caracterizada por uma fragilidade óssea extraordinária com múltiplas fraturas intrauterinas (Fig. 26-6). Em contraste, os indivíduos com a forma do tipo 1 têm uma expectativa de vida normal, embora experimentem fraturas durante a infância, que diminuem em frequência após a puberdade.

Tabela 26-3

Subtipos de Osteogênese Imperfeita

Subtipo	Defeito de Colágeno	Herança	Principais Aspectos Clínicos	Prognóstico
I	Diminuição da síntese da cadeia pró-α1 (1) Cadeias pro-α1(1) ou pro-α2(1) anormais	Autossômica dominante	Fraturas pós-natais, esclerótica azul. Estatura normal Fragilidade esquelética Dentinogênese imperfeita Deficiência auditiva Frouxidão articular Esclera azul	Compatível com a sobrevivência
II	Cadeia pró-α1(1) anormalmente curta. Tripla-hélice instável Pró-α2(1) anormal ou insuficiente	Maior parte autossômica recessiva Alguns autossômicos dominantes Novas mutações	Morte no útero ou dias após o nascimento Deformidade esquelética com fragilidade excessiva e múltiplas fraturas Esclerótica azul	Perinatal letal
III	Estrutura alterada de pró-peptídios de pró-α2 (1) Formação prejudicada da tripla-hélice	Autossômica dominante (75%) Autossômica recessiva (25%)	Compatível com a sobrevivência Retardo de crescimento Fraturas múltiplas Cifoescoliose progressiva Esclerótica azul ao nascimento que se torna branca Deficiência auditiva Dentinogênese imperfeita	Progressivo, deformante
IV	Cadeia pró-α2(1) curta Tripla-hélice instável	Autossômica dominante	Fraturas pós-natais, esclerótica normal Fragilidade esquelética moderada Baixa estatura Dentinogênese imperfeita ocasionalmente	Compatível com a sobrevivência

FIGURA 26-6 Radiografia do esqueleto de um feto com osteogênese imperfeita tipo 2 letal. Observe as inúmeras fraturas de praticamente todos os ossos, resultando em um efeito sanfona de encurtamento dos membros.

Doenças Associadas a Mutações dos Colágenos Tipos II, IX, X e XI

Colágenos tipos II, IX, X e XI são componentes estruturais importantes de cartilagem hialina. Embora raras, mutações nos genes que codificam essas proteínas produzem diversos distúrbios de gravidade variável (Tabela 26-2). Nos distúrbios graves, as moléculas de colágeno tipo II não são secretadas pelos condrócitos e ocorre formação insuficiente de osso. Nos distúrbios mais leves há a síntese reduzida de colágeno tipo II normal.

Defeitos em Vias Metabólicas (Enzimas, Canais Iônicos e Transportadores)

Osteopetrose

A osteopetrose, também conhecida como *doença dos ossos de mármore* e *doença de Albers-Schönberg*, refere-se a um grupo de doenças genéticas raras que são caracterizadas por uma redução da reabsorção óssea e esclerose esquelética simétrica difusa devido a formação ou função prejudicada dos osteoclastos. O termo *osteopetrose* reflete a qualidade pétrea dos ossos. No entanto, os ossos são anormalmente quebradiços e fraturam facilmente, como um pedaço de giz. A osteopetrose é classificada em variantes com base tanto no modo de transmissão hereditária quanto na gravidade das manifestações clínicas.

Patogenia

A maior parte das mutações associadas à osteopetrose interfere com o processo de acidificação da lacuna de reabsorção osteoclástica, que é necessário para a dissolução da hidroxiapatita de cálcio dentro da matriz. Exemplos incluem defeitos autossômicos recessivos no gene para a enzima anidrase carbônica 2 (*CA2*). A CA2 é necessária aos osteoclastos e células tubulares renais para gerar prótons a partir de dióxido de carbono e água. A ausência de CA2 impede os osteoclastos de acidificarem a lacuna de reabsorção e solubilizar a hidroxiapatita, e também bloqueia a acidificação da urina pelas células tubulares renais. Outras formas da doença são causadas por mutações no *CLCN7*, que codifica uma bomba de prótons localizada na superfície dos osteoclastos.

Morfologia

Devido à atividade osteoclástica deficiente, ossos envolvidos por osteopetrose carecem de um canal medular, e as extremidades dos ossos longos são bulbosas (deformidade em balão de Erlenmeyer) e deformadas (Fig. 26-7). Os forames neurais são pequenos e comprimem os nervos emergentes. A esponjosa primária, que normalmente é removida durante o crescimento, persiste e preenche a cavidade medular, não deixando espaço para a medula óssea hematopoiética e impedindo a formação de trabéculas maduras (Fig. 26-8). O osso depositado não é remodelado e tende a apresentar uma arquitetura reticulada. Dependendo do defeito genético subjacente, o número de osteoclastos pode ser normal, aumentado ou diminuído.

FIGURA 26-7 Radiografia da extremidade superior em um indivíduo com osteopetrose. Os ossos são difusamente esclerosados, e as metáfises distais da ulna e do rádio são malformadas.

FIGURA 26-8 Secção da diáfise da tíbia proximal de um feto com osteopetrose. O córtex (1) está presente, mas a cavidade medular (2) é preenchida com esponjosa primária, que substitui os elementos hematopoiéticos.

Aspectos Clínicos

A osteopetrose infantil severa é autossômica recessiva e, geralmente, torna-se evidente *in utero* ou logo após o nascimento. Fraturas, anemia e hidrocefalia são frequentemente observadas, resultando em mortalidade pós-parto. Os indivíduos afetados que sobrevivem até a infância têm defeitos de nervos cranianos (atrofia de nervo óptico, surdez e paralisia facial) e repetidas — e muitas vezes fatais — infecções por causa da leucopenia, apesar de extensa hematopoiese extramedular que pode levar a hepatoesplenomegalia proeminente. A forma autossômica dominante leve pode não ser detectada até a adolescência ou vida adulta, quando se descobre em estudos de raios X realizados em decorrência de repetidas fraturas. Esses pacientes também podem ter *deficits* leves dos nervos cranianos e anemia.

A osteopetrose foi a primeira doença genética tratada com transplante de células-tronco hematopoiéticas, que é eficaz porque osteoclastos são derivados de precursores hematopoiéticos. Os osteoclastos normais produzidos a partir de células-tronco do doador revertem muitas das anomalias esqueléticas.

Doenças Associadas a Defeitos na Degradação de Macromoléculas

Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses, discutidas no Capítulo 5, são um grupo de doenças de depósito lisossômico, que são causadas por deficiências das enzimas que degradam sulfato de dermatan, sulfato de heparan e sulfato de keratan. As enzimas afetadas são principalmente hidrolases ácidas. As células mesenquimais, especialmente condrócitos, normalmente degradam mucopolissacarídeos da matriz extracelular. Nessas doenças, os mucopolissacarídeos se acumulam no interior dos condrócitos, causando a morte por apoptose das células, e também no espaço extracelular, resultando em defeitos estruturais na cartilagem articular. Como consequência, muitas das manifestações esqueléticas das mucopolissacaridoses são resultado de anomalias na cartilagem

hialina, incluindo a cartilagem primordial, placas de crescimento, cartilagens costais e superfícies articulares. Os indivíduos afetados são frequentemente de baixa estatura e têm anomalias na parede torácica e ossos malformados.

Conceitos-chave

Distúrbios do Desenvolvimento de Osso e Cartilagem

Anormalidades em um único osso ou um grupo localizado de ossos são chamadas de **disostoses** e surgem de defeitos na migração e condensação do mesênquima. Elas se manifestam como ossos ausentes, supranumerários ou anormalmente fundidos. A desorganização global do osso e/ou da cartilagem é chamada de **displasia**. Anomalias de desenvolvimento podem ser classificadas pelo defeito genético associado.

- Fatores de transcrição: Os genes *homeobox*, como *HOXD13*, frequentemente sofrem mutações em alguns casos de síndromes de braquidactilia.
- Hormônios e moléculas de transdução de sinal: mutações *FGFR3* são responsáveis por acondroplasia e displasia tanatofórica, ambas se manifestando como nanismo.
- Proteínas estruturais: Mutações nos genes de colágeno tipo I estão por trás da maioria dos tipos de osteogênese imperfeita (doença dos ossos quebradiços), caracterizados pela formação defeituosa de osso e fragilidade esquelética.
- Enzimas metabólicas e transportadores: Mutações na *CA2* resultam em osteopetrose (doença dos ossos de mármore, em que os ossos são duros, mas frágeis) e acidose tubular renal.

Distúrbios Adquiridos do Osso e da Cartilagem

Osteopenia e Osteoporose

O termo osteopenia refere-se à diminuição da massa óssea, e a osteoporose é definida como a osteopenia que é grave o suficiente para aumentar significativamente o risco de fratura. Radiograficamente, osteoporose é considerada massa óssea de pelo menos 2,5 desvios padrão abaixo da média do pico de massa óssea em adultos jovens, e osteopenia como 1 a 2,5 desvios padrão abaixo da média. Alternativamente, a presença de uma fratura atraumática ou de compressão vertebral significa osteoporose. O distúrbio pode estar localizado em um certo osso ou região — como na osteoporose por desuso de um membro — ou pode envolver todo o esqueleto, como uma manifestação da doença óssea metabólica. A osteoporose generalizada pode, por sua vez, ser primária ou secundária a uma grande variedade de condições (Tabela 26-4).

Tabela 26-4

Categorias de Osteoporose Generalizada

Primárias
Idiopática
Pós-menopausa
Senil
Secundárias
Distúrbios Endócrinos
Doença de Addison
Diabetes, tipo 1
Hiperparatireoidismo
Hipertireoidismo
Hipotireoidismo
Tumores hipofisários
Neoplasia
Carcinomatose
Mieloma múltiplo
Gastrointestinais

Insuficiência hepática
Má absorção
Desnutrição
Deficiências de vitaminas C, D
Drogas
Fármacos
Álcool
Anticoagulantes
Anticonvulsivos
Quimioterapia
Corticosteroides
Diversos
Anemia
Homocisteinúria
Imobilização
Osteogênese imperfeita
Doença pulmonar

As formas mais comuns de osteoporose são os tipos senil e pós-menopausa. Estima-se que um milhão de americanos sofram uma fratura relacionada à osteoporose a cada ano, a um custo de mais de 14 bilhões de dólares. O tratamento e prevenção eficazes são imperativos. A discussão a seguir se refere a essas formas dominantes de osteoporose.

Patogenia

O pico de massa óssea é alcançado durante o início da fase adulta. Sua magnitude é determinada em grande parte por fatores hereditários, especialmente polimorfismos em genes que influenciam o metabolismo ósseo (ver adiante). Atividade física, força muscular, dieta e estado hormonal também têm contribuições importantes. Uma vez que a massa esquelética máxima é alcançada, um pequeno *deficit* em formação óssea é acrescido a cada ciclo de reabsorção e formação de cada unidade metabólica óssea. Sendo assim, a perda óssea relacionada à idade, que pode variar de 0,7% por ano, é um fenômeno biológico normal e previsível. Ambos os sexos são afetados de modo equivalente e os brancos são mais afetados que os negros. Diferenças de gênero e raciais no pico de massa óssea podem explicar parcialmente porque certas populações são propensas a desenvolver esse transtorno. Embora muito permaneça desconhecido, as descobertas na biologia molecular acerca da formação e reabsorção óssea forneceram novas ideias sobre a patogenia da osteoporose (Fig. 26-9):

Fatores genéticos

Atividade física — **PICO DE MASSA ÓSSEA** — Nutrição

MENOPAUSA
- Diminuição de estrogênio sérico
- Aumento dos níveis de IL-1, IL-6, TNF
- Aumento da expressão de RANK, RANKL
- Aumento da atividade dos osteoclastos

ENVELHECIMENTO
- Diminuição da atividade de replicação de células osteoprogenitoras
- Diminuição da atividade sintética de osteoblastos
- Diminuição da atividade biológica dos fatores de crescimento ligados à matriz
- Atividade física reduzida

OSTEOPOROSE

FIGURA 26-9 Fisiopatologia da pós-menopausa e osteoporose senil (veja o texto).

- **Alterações relacionadas à idade** em células ósseas e na matriz têm um forte impacto sobre o metabolismo ósseo. Os osteoblastos de indivíduos mais velhos têm potencial proliferativo e biossintético reduzido, quando comparados com os osteoblastos de indivíduos mais jovens. Além disso, a resposta celular aos fatores de crescimento ligados à matriz extracelular torna-se atenuada em indivíduos mais velhos. O resultado final é a capacidade reduzida de sintetizar osso. Essa forma de osteoporose, denominada *osteoporose senil*, é categorizada como uma *variante de baixa renovação*.
- A **atividade física reduzida** aumenta a taxa de perda óssea em modelos animais e seres humanos, porque as forças mecânicas estimulam o remodelamento ósseo normal. A perda óssea observada numa extremidade imobilizada ou paralisada, a redução da massa esquelética observada em astronautas submetidos a um ambiente de gravidade zero por períodos prolongados, e a densidade óssea elevada em atletas exemplificam o papel da atividade física na prevenção de perda óssea. O tipo de exercício é importante, pois a magnitude da carga influencia a densidade óssea mais do que número de ciclos de carga. Pelo fato de a contração muscular ser a principal fonte de carga esquelética, exercícios de resistência, como musculação, são estímulos mais eficazes para aumentar a massa óssea do que atividades de resistência repetitivos, como andar de bicicleta. A diminuição da atividade física que está associada ao envelhecimento normal contribui para a osteoporose senil.
- **Fatores genéticos**. Defeitos de um único gene (p. ex., *LRP5*, discutido anteriormente) participam apenas de uma pequena fração dos casos. Polimorfismos em outros genes podem ser responsáveis pela variação no pico de densidade do osso dentro de uma população. Em estudos de associação pangenômicos, os principais genes associados incluem *RANKL*, *OPG* e *RANK*, todos eles codificando reguladores-chave de osteoclastos. Outros fatores associados são o *locus* HLA (talvez refletindo os efeitos da inflamação no metabolismo do cálcio) e o gene do receptor de estrogênio (ver adiante). Alguns estudos também implicaram variantes genéticas do receptor da vitamina D e genes envolvidos na via de sinalização Wnt como fatores de risco.
- O **estado nutricional do cálcio** contribui para o pico de massa óssea. Meninas adolescentes (mais do que os meninos) tendem a ter ingestão insuficiente de cálcio na dieta. Essa deficiência de cálcio ocorre durante um período de rápido crescimento ósseo, restringindo o pico de massa óssea alcançado em última instância. Assim, esses indivíduos estão em maior risco de desenvolver osteoporose. A deficiência de cálcio, concentrações aumentadas de PTH e níveis reduzidos de vitamina D também podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da osteoporose senil.
- **Influências hormonais**. A osteoporose pós-menopausa é caracterizada por uma aceleração da perda de massa

óssea. Na década após a menopausa, as reduções anuais de massa óssea podem atingir até 2% de osso cortical e 9% de osso esponjoso. As mulheres podem perder até 35% de osso cortical e 50% de osso esponjoso após 30 a 40 anos da menopausa. Não é surpresa, portanto, que as mulheres na pós-menopausa sofram fraturas osteoporóticas mais comumente do que os homens de mesma idade. A *deficiência de estrogênio* desempenha o papel principal nesse fenômeno, e perto de 40% das mulheres na pós-menopausa são afetadas pela osteoporose. A diminuição dos níveis de estrogênio após a menopausa, na verdade, aumenta tanto a reabsorção *quanto* a formação óssea, mas esta não acompanha a primeira, levando à osteoporose de **alta rotatividade**. A diminuição do estrogênio parece aumentar a secreção de citocinas inflamatórias por monócitos do sangue e células da medula óssea. Essas citocinas estimulam o recrutamento e a atividade dos osteoclastos através do aumento dos níveis de RANKL, diminuindo a expressão de OPG, diminuindo a proliferação e prevenindo a apoptose dos osteoclastos. Citocinas como IL-6, TNF-α e IL-1 também têm sido implicadas na osteoporose pós-menopausa, de forma independente ou como facilitadores da sinalização do estrogênio.

Morfologia

A principal característica da osteoporose é o osso histologicamente normal, diminuído em quantidade. Todo o esqueleto é afetado na osteoporose pós-menopausa e senil (Fig. 26-10), mas certos ossos tendem a ser mais severamente impactados. Na osteoporose pós-menopausa o aumento da atividade dos osteoclastos afeta principalmente os ossos ou porções de ossos que possuem maior área de superfície, tais como o compartimento esponjoso dos corpos vertebrais. As placas trabeculares se tornam perfuradas, adelgaçadas, e perdem suas interconexões (Fig. 26-11), levando a microfraturas progressivas e consequente colapso vertebral. Na osteoporose senil, o córtex é adelgaçado pela reabsorção subperiosteal e endosteal e os sistemas de Haver estão alargados. Nos casos mais graves, os sistemas de Havers estão tão alargados que o córtex se parece com osso esponjoso.

FIGURA 26-10 Fraturas vertebrais provocadas pela osteoporose *(à direita)* encurtadas por fraturas de compressão, em comparação com um corpo vertebral normal *(à esquerda)*. Note que a vértebra osteoporótica tem uma característica de perda de trabéculas horizontais e trabéculas verticais engrossadas.

FIGURA 26-11 Na osteoporose avançada, tanto o osso trabecular da medula *(parte inferior)* como o osso cortical *(parte superior)* são marcadamente reduzidos.

Curso Clínico

As manifestações clínicas da osteoporose dependem dos ossos envolvidos. As fraturas vertebrais que frequentemente ocorrem nas regiões torácica e lombar são dolorosas, e, quando múltiplas, podem causar perda significativa de altura e várias deformidades, incluindo lordose lombar e cifoescoliose. As complicações das fraturas do colo femoral, pelve ou coluna, tais como a embolia pulmonar e pneumonia, são frequentes e resultam em 40.000 a 50.000 mortes por ano.

A osteoporose não pode ser detectada com segurança em radiografias simples até que 30% a 40% da massa óssea seja perdida, e a medição dos níveis sanguíneos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina não é diagnóstica. A osteoporose é, portanto, uma condição difícil de ser rastreada em pessoas assintomáticas. As melhores estimativas da perda de massa óssea, além da biópsia (que raramente é executada), são técnicas de imagem radiográficas especializadas, como a absortometria de raios X de dupla energia e a tomografia computadorizada quantitativa, as quais medem a densidade óssea.

A prevenção e tratamento da osteoporose senil e pós-menopausa incluem exercícios, ingestão adequada de cálcio e vitamina D, e agentes farmacológicos, mais comumente os bisfosfonatos, os quais reduzem a atividade dos osteoclastos e induzem a sua apoptose. Embora a terapia de reposição hormonal tenha sido utilizada para prevenir fraturas, complicações, particularmente a trombose venosa profunda e acidente vascular cerebral, levaram à imediata pesquisa de moduladores mais seletivos de receptores de estrogênio. O denosumab, um anticorpo anti-RANKL, mostrou-se promissor no tratamento de algumas formas de osteoporose pós-menopausa. Outras abordagens terapêuticas experimentais incluem novos anticorpos antiesclerostina e inibidores da catepsina K.

Doença de Paget (Osteíte Deformante)

A doença Paget é um distúrbio de aumento desordenado da massa óssea, que se torna estruturalmente instável. Essa doença esquelética única pode ser dividida em três fases sequenciais: (1) um estágio osteolítico

inicial, (2) um estágio osteoclástico-osteoblástico misto, que termina com o predomínio da atividade osteoblástica e evolui, em última análise, para (3) um estágio quiescente osteoesclerótico de esgotamento final (Fig. 26-12).

Osteoclastos

FASE OSTEOLÍTICA

Osteoclastos Osteoblastos Novas formações ósseas

FASE MISTA

Osteoblastos

FASE OSTEOSCLERÓTICA

FIGURA 26-12 Representação esquemática da doença de Paget do osso demonstrando as três fases na evolução da doença.

A doença de Paget geralmente se inicia no fim da vida adulta (média de 70 anos ao diagnóstico) e se torna progressivamente mais comum a partir daí. Um aspecto intrigante é a variação geográfica marcante em sua prevalência. A doença de Paget é relativamente comum na população branca da Inglaterra, França, Áustria, regiões da Alemanha, Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos. Em contraste, é rara em populações nativas da Escandinávia, China, Japão e África. A incidência exata é difícil de determinar porque muitos indivíduos afetados

são assintomáticos; estima-se que 1% da população dos EUA com idade superior a 40 anos seja afetada e que a prevalência na Inglaterra seja de 2,5% para os homens e 1,6% para as mulheres com 55 anos ou mais. Pesquisas recentes mostram que houve uma diminuição de novos casos em alguns países ao longo dos últimos 25 a 30 anos.

Patogenia

A causa da doença de Paget permanece incerta, e evidências atuais sugerem que tanto fatores genéticos quanto ambientais contribuam. De 40% a 50% dos casos de doença de Paget familiar, e de 5% a 10% dos casos esporádicos, abrigam mutações no gene *SQSTM1*. O efeito final dessas mutações é o aumento da atividade da NF-kB, que, como discutido, aumenta a atividade dos osteoclastos. As mutações de ativação do *RANK* e mutações inativadoras do *OPG* respondem por alguns casos de doença de Paget juvenil. Estudos de cultura celular mostram a modulação da sensibilidade à vitamina D e secreção de IL-6 por osteoclastos infectados por vírus. Esses resultados sugerem que a infecção crônica de precursores de osteoclastos por sarampo ou outros vírus de RNA possa desempenhar um papel importante na doença. A distribuição geográfica também é consistente com alguma influência ambiental.

Morfologia

A doença de Paget mostra notável variação histológica ao longo do tempo e de local para local. **A principal característica é um padrão de mosaico do osso lamelar, visto na fase esclerótica**. Essa aparência de peças de um quebra-cabeça é produzida por **linhas de cemento anormalmente proeminentes**, que juntam unidades de osso lamelar randomicamente (Fig. 26-13). Os achados durante as outras fases são menos específicos. Na fase lítica inicial, existem ondas de atividade osteoclástica e numerosas lacunas de reabsorção. Os osteoclastos são anormalmente grandes e apresentam muito mais do que os 10 a 12 núcleos normais; algumas vezes 100 núcleos estão presentes. Os osteoclastos persistem na fase mista, porém, neste momento, grande parte das superfícies ósseas é revestida por osteoblastos proeminentes. A medula adjacente à superfície de formação óssea é substituída por tecido conjuntivo frouxo que contém células osteoprogenitoras e numerosos vasos sanguíneos. O osso recém-formado pode ser reticular ou lamelar, mas, posteriormente, todo ele é remodelado em osso lamelar. Conforme o padrão de mosaico se desdobra e a atividade celular diminui, o tecido fibrovascular periósseo regride e é substituído por medula óssea normal. No final, o osso é composto de trabéculas grosseiramente espessadas e córtices que são macios e porosos, sem estabilidade estrutural. Esses aspectos tornam o osso vulnerável à deformação sob tensão; consequentemente, eles fraturam com facilidade.

FIGURA 26-13 Padrão de mosaico do osso lamelar patognomônico da doença de Paget.

Curso Clínico

Os achados clínicos são extremamente variáveis, dependendo da extensão e local da doença. A maioria dos casos é assintomática e é descoberta como um achado radiográfico acidental. A doença de Paget é *monostótica* em cerca de 15% dos casos e *poliostótica* no restante. O esqueleto axial ou fêmur proximal estão envolvidos em mais de 80% dos casos. A dor localizada no osso afetado é comum. Ela é resultante de microfraturas ou de crescimento ósseo exagerado que comprime as raízes dos nervos cranianos e espinais. O aumento do esqueleto craniofacial pode produzir leontíase óssea (face de leão) e um crânio tão pesado que é difícil manter a cabeça ereta. O osso pagético enfraquecido pode levar à invaginação da base do crânio (*platibasia*) e compressão da fossa posterior. O suporte de peso ocasiona o arqueamento anterior de fêmures e tíbias e distorce as cabeças femorais, resultando no desenvolvimento de *osteoartrite secundária grave*. *Fraturas tipo bastão de giz* são outra complicação frequente e geralmente ocorrem nos ossos longos dos membros inferiores. Fraturas por compressão da coluna vertebral resultam em lesão da medula espinal e no desenvolvimento de cifose. A hipervascularização do osso na doença de Paget aquece a pele sobrejacente, e na doença poliostótica grave o aumento do fluxo sanguíneo atua como uma derivação arteriovenosa, levando à insuficiência cardíaca de alto débito ou à exacerbação de uma doença cardíaca preexistente.

Uma variedade de tumores e condições simuladoras de tumores se desenvolve no osso pagético. As lesões benignas incluem tumor de células gigantes, granuloma reparativo de células gigantes, e massas extraósseas de tecido hematopoiético. A complicação mais temida é o sarcoma, o que ocorre em menos de 1% de todos os indivíduos com a doença de Paget e em 5% a 10% dos pacientes com doença poliostótica grave. Os sarcomas são geralmente o osteossarcoma ou o fibrossarcoma e surgem nas lesões de Paget nos ossos longos, pelve, crânio e coluna.

O diagnóstico pode frequentemente ser feito com radiografias. O osso de Paget normalmente é aumentado, com o córtex e o osso esponjoso de aspecto grosseiro e espessado (Fig. 26-14). Doença ativa tem uma borda principal lítica em forma de cunha, que pode progredir ao longo do comprimento do osso a uma taxa de 1 cm por ano. Muitos indivíduos afetados têm elevados níveis de fosfatase alcalina, mas cálcio e fosfato séricos normais.

FIGURA 26-14 Doença de Paget grave. A tíbia é curvada e a parte afetada é aumentada, esclerosada, e exibe espessamento irregular, tanto do osso cortical quanto do esponjoso.

Na ausência de transformação maligna, a doença de Paget normalmente não é séria ou potencialmente letal. A maioria dos indivíduos apresenta sintomas leves que são prontamente suprimidos pelo tratamento com calcitonina e bifosfonatos.

Raquitismo e Osteomalacia

Tanto o raquitismo quanto a osteomalacia são manifestações de deficiência de vitamina D ou de seu metabolismo anormal (e estão detalhados no Cap. 9). O defeito fundamental é uma deficiência de mineralização e um acúmulo resultante de matriz não mineralizada. Isso se contrasta com a osteoporose, em que o conteúdo mineral do osso é normal e a massa óssea total é diminuída. O *raquitismo* refere-se ao distúrbio em crianças, no qual há interferência com a deposição de osso nas placas de crescimento. A *osteomalacia* é a contrapartida de adultos, em que o osso formado durante o remodelamento é submineralizado, resultando em predisposição a fraturas.

Hiperparatireoidismo

Tal como discutido no Capítulo 24, o hormônio da paratireoide (PTH) desempenha um papel central na homeostase do cálcio através dos seguintes efeitos:

- Ativação de osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea e a mobilização de cálcio. O PTH medeia indiretamente esse efeito por aumento da expressão do RANKL em osteoblastos.
- O aumento da reabsorção de cálcio pelos túbulos renais.
- O aumento da excreção urinária de fosfatos.
- O aumento da síntese de vitamina D ativa, a 1,25$(OH)_2$-D, pelos rins, que, por sua vez, aumentam a absorção de cálcio no intestino e mobilizam o cálcio do osso através da indução de RANKL em osteoblastos.

O resultado líquido das ações de PTH é uma elevação nos níveis séricos de cálcio, que, sob circunstâncias normais, inibe a produção subsequente de PTH. No entanto, os níveis excessivos ou inapropriados de PTH podem ser resultado de secreção autônoma da paratireoide (*hiperparatireoidismo primário*) ou pode ocorrer no contexto de doença renal subjacente (*hiperparatireoidismo secundário*) (Cap. 24).

Em qualquer cenário, **o hiperparatireoidismo leva a alterações esqueléticas significativas relacionadas à atividade persistente dos osteoclastos**. Todo o esqueleto é afetado, embora alguns locais possam ser mais severamente comprometidos do que outros. O PTH é diretamente responsável pelas alterações ósseas observadas em hiperparatiroidismo primário, mas alterações adicionais contribuem para o desenvolvimento de doença óssea no hiperparatireoidismo secundário. No caso de insuficiência renal crônica há síntese inadequada de 1,25$(OH)_2$-D, o que em última instância afeta a absorção gastrointestinal de cálcio. A hiperfosfatemia da insuficiência renal também suprime α1-hidroxilase renal, prejudicando ainda mais a síntese de vitamina D; influências adicionais incluem a acidose metabólica e a deposição de alumínio no osso. À medida que a massa óssea diminui, os pacientes afetados ficam cada vez mais suscetíveis a fraturas, deformação óssea e problemas articulares. Felizmente, uma redução nos níveis de PTH ao normal pode reverter completamente as alterações ósseas.

Morfologia

Hiperparatireoidismo primário sintomático, não tratado, manifesta-se com três anomalias esqueléticas inter-relacionadas: **osteoporose**, **tumores marrons** e **osteíte fibrosa cística**. A osteoporose é generalizada, mas é mais grave nas falanges, vértebras e fêmur proximal. A atividade osteoclástica aumentada no hiperparatireoidismo é mais proeminente no osso cortical (superfícies subperiosteal e endosteal), mas o osso medular não é poupado. De fato, os osteoclastos formam túneis, dissecando centralmente ao longo do comprimento das trabéculas e criando uma aparência de linhas férreas, que produz o que é conhecido como **osteíte dissecante** (Fig. 26-15). Os espaços medulares ao redor das superfícies afetadas são substituídos por tecido fibrovascular. O dado radiográfico correlacionado é uma diminuição na densidade óssea ou osteoporose.

FIGURA 26-15 Hiperparatireoidismo com osteoclastos que proliferam para o centro das trabéculas (osteíte dissecante).

A perda óssea predispõe a microfraturas e hemorragias secundárias, que provocam um influxo de macrófagos e um crescimento interno de tecido fibroso de reparação, criando uma massa de tecido reativo, conhecida como **tumor marrom** (Fig. 26-16). A cor marrom é o resultado da vascularização, hemorragia e deposição de hemossiderina; e não é raro que essas lesões sofram degeneração cística. A combinação de aumento da atividade celular óssea, fibrose peritrabecular e tumores marrons císticos é a marca registrada do hiperparatireoidismo grave e é conhecida como **osteíte fibrosa cística generalizada (doença de von Recklinghausen dos ossos)**.

FIGURA 26-16 Costela ressecada, abrigando um tumor marrom expansivo adjacente à cartilagem costal.

A osteíte fibrosa cística agora é raramente encontrada porque o hiperparatireoidismo é geralmente diagnosticado em exames de sangue de rotina e tratado em fase inicial. O hiperparatireoidismo secundário geralmente não é grave ou tão prolongado como o hiperparatireoidismo primário e, por este motivo, as anormalidades esqueléticas tendem a ser mais leves. O controle do hiperparatireoidismo permite que as alterações ósseas regridam ou desapareçam completamente.

Osteodistrofia Renal

O termo *osteodistrofia renal* descreve coletivamente as alterações esqueléticas que ocorrem na doença renal crônica, incluindo aquelas associadas à diálise. As manifestações não são exclusivas, mas incluem muitas das entidades descritas anteriormente, incluindo (1) osteopenia/osteoporose, (2) osteomalacia, (3) hiperparatireoidismo secundário e (4) atraso no crescimento. À medida que os avanços na tecnologia médica têm prolongado a vida de pacientes com doença renal, o seu impacto na homeostase esquelética vem apresentando maior importância clínica. As várias alterações histológicas ósseas em indivíduos em estágio final de falência renal podem ser divididas em três tipos principais de distúrbios:

- A *osteodistrofia de alta rotatividade* é caracterizada por um aumento da reabsorção e formação óssea, com predominância da primeira.
- A *doença de baixa rotatividade*, ou *aplásica*, é manifestada por osso adinâmico (pequena atividade osteoclástica e osteoblástica) e, menos comumente, por osteomalacia.
- *Padrão misto de doença* com áreas de alta e baixa rotatividades.

Patogenia

A doença renal provoca anormalidades esqueléticas por meio de três mecanismos (Fig. 26-17).

FIGURA 26-17 Mecanismos de osteodistrofia renal envolvem os níveis de eletrólitos e sinalização endócrina entre ossos e rins.

- **Disfunção tubular**. A principal doença tubular que afeta o esqueleto é a acidose tubular renal. O baixo pH associado dissolve a hidroxiapatita, resultando em desmineralização da matriz e osteomalacia.
- **Insuficiência renal generalizada**, afetando as funções glomerular e tubular, leva à redução da excreção de fosfato, hiperfosfatemia crônica, hipocalcemia e, em última análise, *hiperparatireoidismo secundário*. O estado metabólico resultante não é completamente análogo ao hiperparatireoidismo primário, em que o volume de osso, a rotatividade e a mineralização podem variar de forma independente.
- **Produção diminuída de fatores secretados**. O rim converte a vitamina D em sua forma ativa (OH_2-1,25-vitamina D_3) e secreta as proteínas BMP-7 e Klotho. A diminuição da vitamina D_3 resulta em hipocalcemia e contribui para o hiperparatireoidismo secundário. Uma alça de *feedback* hormonal entre rim e osso, que regula a homeostase do cálcio e do fosfato, envolve o BMP-7 e o FGF-23 secretados e as proteínas de membrana Klotho. O BMP-7, produzido por células tubulares renais, induz a diferenciação e a proliferação dos osteoblastos, enquanto o FGF-23, sintetizado por osteócitos, atua sobre o rim para regular a homeostase do fosfato e a produção de vitamina D, que são dependentes da produção de Klotho ligado à membrana no rim. O mecanismo de ação da Klotho não é compreendido. Os níveis desses sinais mudam na insuficiência renal crônica, interrompendo o estado de equilíbrio e resultando em osteopenia e osteomalacia.

Outros fatores, como o alumínio de diálise, ligantes de fosfato orais, deposição de ferro e diabetes melito podem contribuir indiretamente para a doença óssea no contexto de insuficiência renal.

Conceitos-chave

Distúrbios Adquiridos do Osso e da Cartilagem

- **Osteopenia** e **osteoporose** representam osso histologicamente normal que é diminuído em quantidade, mas a osteoporose é suficientemente severa para aumentar significativamente o risco de fratura. A doença é muito comum, com morbidade significativa e mortalidade por fraturas. Vários fatores, incluindo pico de massa óssea, idade, atividade, genética, nutrição e influências hormonais, contribuem para sua patogenia.
- A **doença de Paget** é um distúrbio de osso localmente aumentado e desordenado. Tipicamente assintomática, em geral é descoberta por acaso. Um padrão em mosaico de mineralização é a marca histológica na fase tardia da doença. Etiologia genética e, possivelmente, infecciosa viral tem sido proposta.
- A **osteomalacia** é caracterizada por ossos insuficientemente mineralizados. No esqueleto em desenvolvimento, as manifestações são caracterizadas por uma condição conhecida como raquitismo.

- O **hiperparatireoidismo** surge a partir da hipersecreção autônoma ou compensatória do PTH e pode levar a **osteoporose**, **tumores marrons** e **osteíte fibrosa cística**. No entanto, em países desenvolvidos, onde o diagnóstico precoce é a norma, essas manifestações são raramente vistas.
- A **osteodistrofia renal** representa a constelação de anomalias ósseas (osteopenia, osteomalacia, hiperparatiroidismo, e retardo de crescimento) de insuficiência renal crônica. Os mecanismos são complexos, mas resultam da diminuição da função tubular, glomerular, e hormonal do rim.

Fraturas

Uma fratura é definida como a perda da integridade óssea devido à injúria mecânica e/ou redução da resistência óssea. As fraturas são algumas das condições patológicas mais comuns que afetam ossos. Os seguintes qualificadores descrevem os tipos de fratura e afetam o tratamento:

- **Simples**: a pele sobrejacente está intacta.
- **Exposta**: o osso se comunica com a superfície da pele.
- **Cominutiva**: o osso está fragmentado.
- **Deslocada**: as extremidades do osso no local da fratura não estão alinhadas.
- **Estresse**: uma fratura de desenvolvimento lento, que segue um período de aumento da atividade física na qual o osso é submetido a cargas repetitivas.
- **"Galho verde"**: estende-se apenas parcialmente através do osso, comum em crianças quando os ossos são flexíveis.
- **Patológica**: envolvendo o osso enfraquecido por uma doença subjacente, como um tumor.

Cura de Fraturas

O osso tem uma notável capacidade de reparo. Esse processo envolve a expressão regulada de uma multiplicidade de genes e pode ser separado em fases sobrepostas, com características moleculares, bioquímicas, histológicas e biomecânicas particulares.

Imediatamente após a fratura, a ruptura dos vasos sanguíneos resulta na formação de um hematoma, que preenche o espaço da fratura e circunda a área da lesão óssea. O sangue coagulado fornece uma malha de fibrina, selando o local da fratura, e ao mesmo tempo cria uma estrutura para o influxo de células inflamatórias e crescimento de fibroblastos e novos capilares. Simultaneamente, plaquetas desgranuladas e células inflamatórias migradas liberam PDGF, TGF-β, FGF e outros fatores que ativam células osteoprogenitoras no periósteo, cavidade medular e tecidos moles adjacentes e estimulam as atividades osteoclástica e osteoblástica. Assim, ao final da primeira semana, as principais alterações são a organização do hematoma, a produção da matriz em tecidos adjacentes, e a remodelação das extremidades do osso fraturado. Esse tecido fusiforme e predominantemente não calcificado — *chamado calo de tecido mole ou pró-calo* — fornece ancoragens entre as extremidades dos ossos fraturados, mas não rigidez estrutural para a sustentação de peso.

Após aproximadamente 2 semanas, o calo de tecido mole é transformado em um *calo ósseo*. As células osteoprogenitoras ativadas se depositam nas trabéculas subperiosteais de **osso reticular** que são orientadas perpendicularmente ao eixo cortical, dentro da cavidade medular. Em alguns casos, as células mesenquimais ativadas nos tecidos moles e osso em torno da linha de fratura também se diferenciam em condrócitos que produzem fibrocartilagem e cartilagem hialina. O calo ósseo atinge a sua circunferência máxima no final da 2ª ou 3ª semana e ajuda a estabilizar o local da fratura. A cartilagem recém-formada ao longo da linha de fratura passa por ossificação endocondral, formando uma rede contígua de osso com novas trabéculas depositadas na medula e abaixo do periósteo. Dessa forma, as extremidades fraturadas são interligadas, e quando se mineraliza, o calo adquire rigidez e resistência a tal ponto que a sustentação de peso controlado é tolerada (Fig. 26-18).

FIGURA 26-18 **A**, Fratura recente da fíbula. **B**, Formação do calo marcado após 6 semanas. (Cortesia da Dra. Barbara Weissman, Hospital Brigham and Women, Boston, Mass.)

Nas fases iniciais da formação de calo, um excesso de tecido fibroso, cartilagem e osso reticular é produzido. À medida que o calo amadurece e é submetido a forças de sustentação de peso, as porções que não estão fisicamente estressadas são reabsorvidas. Dessa maneira, o calo é reduzido em tamanho e forma e o contorno do osso fraturado é restabelecido como *osso lamelar*. O processo de cura é completo, com a restauração da cavidade medular.

A sequência de eventos que ocorre na consolidação da fratura pode ser facilmente impedida ou mesmo interrompida. Por exemplo, fraturas deslocadas e cominutivas frequentemente resultam em alguma deformidade. A imobilização inadequada permite o movimento do calo e impede a sua formação normal, resultando em *união atrasada* ou *não união das extremidades*. Se uma não união persistir, o calo malformado sofre degeneração cística e a superfície luminal pode realmente tornar-se revestida por células sinoviais, criando uma falsa articulação ou *pseudoartrose*. Um sério obstáculo para a cura é a infecção do local da fratura, o que é especialmente comum em fraturas expostas. Desnutrição e displasia esquelética também dificultam a consolidação da fratura. Em crianças e adultos jovens, a norma é a união quase perfeita. Em adultos mais velhos, as fraturas ocorrem frequentemente em um contexto de outras doenças ósseas (p. ex., osteoporose e osteomalacia). Em tais situações, a imobilização cirúrgica é frequentemente necessária para a reparação adequada.

Osteonecrose (Necrose Avascular)

Infarto do osso e da medula é um evento relativamente comum, que pode ocorrer na cavidade medular ou envolver tanto o córtex como a medula. A maioria dos casos de necrose óssea resulta de fraturas ou administração de corticosteroides. Um conjunto diversificado de outras condições também predispõe à osteonecrose (Tabela 26-5). Acredita-se que todos eles levem à insuficiência vascular por lesão mecânica de vasos sanguíneos, tromboembolismo, pressão externa sobre os vasos, ou oclusão venosa.

Tabela 26-5 **Condições Associadas com Osteonecrose**
Abuso de álcool
Tratamento com bifosfonatos (especialmente maxilares)
Doenças do tecido conjuntivo
Administração de corticosteroides
Pancreatite crônica
Disbarismo (as “curvas”)
Doença de Gaucher
Infecção
Gravidez
Radioterapia
Crise falcêmica (Cap. 14)
Trauma
Tumores

Morfologia

Independentemente da etiologia, infartos medulares são geográficos e envolvem o osso trabecular e a medula. O osso cortical geralmente não é afetado por causa da sua circulação colateral. Nos infartos subcondrais, um segmento de tecido triangular ou em formato de cunha, que apresenta a placa de osso subcondral como base, sofre necrose. A cartilagem articular sobrejacente permanece viável, já que pode receber os nutrientes que estão presentes no fluido sinovial. Microscopicamente, o osso morto é reconhecido por lacunas vazias cercadas por adipócitos necróticos que frequentemente se rompem. Os ácidos graxos liberados se ligam ao cálcio e formam sabões de cálcio insolúveis que podem persistir pela vida toda. Na resposta de cura, os osteoclastos reabsorvem as trabéculas necróticas. As trabéculas que permanecem agem como andaimes para a deposição de osso novo em um processo conhecido como substituição rastejante. Em infartos subcondrais, o ritmo dessa substituição é muito lento para ser eficaz, e então ocorrem colapso do osso necrosado e distorção, fratura, e até mesmo degeneração da cartilagem articular (Fig. 26-19).

FIGURA 26-19 Cabeça femoral com uma área subcondral em forma de cunha amarelo-pálida de osteonecrose. O espaço entre a cartilagem articular sobrejacente e o osso é causado por fraturas por compressão trabecular sem reparação.

Curso Clínico

Os sintomas dependem da localização e da extensão do infarto. Normalmente, infartos subcondrais causam dor, que é inicialmente associada apenas à atividade, mas, em seguida, torna-se constante quando as alterações secundárias sobrevêm. Infartos subcondrais muitas vezes entram em colapso e podem levar a osteoartrite secundária grave. Em contraste, os infartos medulares são geralmente pequenos e clinicamente silenciosos, exceto quando eles ocorrem no cenário da doença de Gaucher, disbarismo (p. ex., as "curvas", Cap. 4) e anemia falciforme. Mais de 10% das 500.000 substituições de articulações realizadas anualmente nos Estados Unidos são para o tratamento de complicações da osteonecrose.

Osteomielite

Osteomielite denota inflamação do osso e da medula, virtualmente sempre secundária à infecção. A osteomielite pode ser uma complicação de qualquer infecção sistêmica, mas em geral se manifesta como um foco solitário de doença primária. Todos os tipos de organismos, incluindo vírus, parasitas, fungos e bactérias, podem causar osteomielite, mas infecções causadas por certas bactérias piogênicas e micobactérias são as mais comuns. Atualmente, nos Estados Unidos, infecções exóticas em imigrantes de países em desenvolvimento e infecções oportunistas em indivíduos imunodeprimidos têm tornado o diagnóstico e o tratamento da osteomielite desafiadores.

Osteomielite Piogênica

A osteomielite piogênica é quase sempre causada por infecções bacterianas. Os organismos podem alcançar o osso por (1) disseminação hematogênica, (2) extensão por contiguidade e (3) implantação direta. Em crianças saudáveis, a maioria das osteomielites é de origem hematogênica e se desenvolve nos ossos longos. A bacteremia inicial pode advir de lesões da mucosa aparentemente triviais, como pode ocorrer durante a defecação ou mastigação vigorosa de alimentos duros, ou de pequenas infecções da pele. Em adultos, no entanto, a osteomielite mais frequentemente ocorre como uma complicação de fraturas abertas, procedimentos cirúrgicos, e infecções dos pés dos diabéticos.

Staphylococcus aureus é responsável por 80% a 90% dos casos de osteomielite piogênica com cultura positiva. Esses organismos expressam proteínas da parede celular que se ligam a componentes da matriz óssea, tais como o colágeno, o que facilita a aderência das bactérias ao osso. *Escherichia coli*, *Pseudomonas* e *Klebsiella* são mais frequentemente isolados em indivíduos com infecções do trato geniturinário ou que são usuários de drogas intravenosas. Infecções bacterianas mistas são vistas no contexto de propagação direta ou inoculação de organismos durante cirurgias ou em fraturas expostas. No período neonatal, *Haemophilus influenzae* e estreptococos do grupo B são patógenos frequentes, e pacientes com anemia falciforme são predispostos à infecção por *Salmonella*. Em quase 50% dos casos suspeitos, nenhum organismo pode ser isolado.

A localização das infecções de ossos é influenciada pela circulação vascular óssea, a qual varia com a idade. No neonato, os vasos metafisários penetram na placa de crescimento, resultando em infecção frequente da metáfise, epífise ou ambas. Nas crianças, a localização de microrganismos na metáfise é típica. Após o fechamento da placa de crescimento, os vasos metafisários se reúnem com os seus homólogos epifisários e fornecem uma rota para as bactérias semearem as epífises e regiões subcondrais, que são locais comuns de infecção no adulto.

Morfologia

Alterações associadas a osteomielite dependem do estágio (agudo, subagudo ou crônico) e da localização da infecção. Na fase aguda, bactérias proliferam e induzem uma reação inflamatória neutrofílica. A necrose das células ósseas e da medula segue dentro das primeiras 48 horas. As bactérias e a inflamação se espalham longitudinalmente e podem infiltrar-se ao longo dos sistemas haversianos para atingir o periósteo. Em crianças o periósteo é frouxamente ligado ao córtex. Assim, um abscesso subperiosteal de tamanho considerável pode se formar, dissecando por longas distâncias ao longo da superfície do osso. A elevação do periósteo prejudica ainda mais o fornecimento de sangue para a região afetada, contribuindo para a necrose. O osso morto é conhecido como um **sequestro**. A ruptura do periósteo leva à formação de um abscesso nos tecidos moles adjacentes, que pode fistulizar para a pele como uma drenagem sinusal. Às vezes, o sequestro se despedaça, liberando fragmentos que passam através do trato fistuloso.

Em lactentes, mas raramente em adultos, a infecção epifisária se dissemina pela superfície articular ou ao longo das inserções capsulares, tendíneas e ligamentares de uma articulação, produzindo uma artrite séptica ou supurativa que pode provocar destruição da cartilagem articular e limitação funcional permanente. Um processo análogo envolve as vértebras, nas quais a infecção destrói a placa terminal da cartilagem hialina e os discos intervertebrais, disseminando-se para as vértebras adjacentes.

Depois da primeira semana, as células inflamatórias crônicas liberam citocinas que estimulam a reabsorção dos ossos pelos osteoclastos, crescimento de tecido fibroso, e a deposição de osso reativo na periferia. O osso recentemente depositado pode formar uma concha de tecido vivo, conhecido como **invólucro**, em torno do segmento de osso desvitalizado infectado (Fig. 26-20). Diversas variantes morfológicas de osteomielite têm epônimos. **Abscesso de Brodie** é um pequeno abscesso intraósseo que frequentemente envolve o córtex e é emparedado por osso reativo. **Osteomielite esclerosante de Garré** tipicamente desenvolve-se na mandíbula e está associada à extensa formação de osso novo que obscurece a maior parte da estrutura óssea subjacente.

FIGURA 26-20 Fêmur ressecado em uma pessoa com osteomielite drenante. O trato de drenagem no reservatório subperiosteal de novo osso viável (invólucro) revela o córtex nativo interior necrosado (sequestro).

Curso Clínico

A osteomielite hematogênica às vezes se manifesta como uma doença sistêmica aguda com mal-estar, febre, calafrios, leucocitose e dor latejante de moderada a intensa na região afetada. Em outros casos, a apresentação é sutil, apenas com febre inexplicável (mais frequentemente em crianças) ou dor localizada (na maioria das vezes em adultos). O diagnóstico é fortemente sugerido pelos achados radiológicos característicos de um foco de destruição óssea lítica circundado por uma zona de esclerose. Em alguns casos não tratados as hemoculturas são positivas, mas a biópsia e a cultura do tecido ósseo são necessárias para identificar o agente patogênico na maioria dos casos. A combinação de antibióticos e drenagem cirúrgica geralmente é curativa.

Em 5% a 25% dos casos, a osteomielite aguda não regride e persiste como uma infecção crônica. Infecções crônicas podem desenvolver-se quando há atraso no diagnóstico, extensa necrose óssea, antibioticoterapia ou desbridamento cirúrgico inadequados, ou quando as defesas do hospedeiro estão debilitadas. O curso de infecções crônicas pode ser pontuado por surtos agudos; estes são normalmente espontâneos e podem ocorrer após anos de dormência. Outras complicações da osteomielite crônica incluem fratura patológica, amiloidose secundária, endocardite, sepse e desenvolvimento de carcinoma de células escamosas no trato de drenagem fistulosa e de sarcoma no osso infectado.

Osteomielite Micobacteriana

A osteomielite micobacteriana, historicamente um problema em países em desenvolvimento, tem aumentado em incidência no mundo desenvolvido devido a imigração e pacientes imunocomprometidos. No geral, cerca de 1% a 3% dos indivíduos com tuberculose pulmonar ou extrapulmonar têm infecção óssea.

Os organismos geralmente são transportados no sangue e se originam a partir de um foco de uma doença visceral ativa durante os estágios iniciais da infecção primária. Também pode ocorrer a extensão direta (p. ex., a partir de um foco pulmonar em uma costela ou a partir dos linfonodos traqueobrônquicos em vértebras adjacentes) ou a disseminação através da circulação. A infecção óssea pode persistir por anos antes de ser

reconhecida. Normalmente, os indivíduos apresentam dor localizada, febre baixa, calafrios e perda de peso. A infecção é geralmente solitária, exceto em indivíduos imunocomprometidos. Os achados histológicos, ou seja, necrose caseosa e granulomas, são iguais aos da tuberculose em outro órgão (Cap. 8). A osteomielite micobacteriana tende a ser mais destrutiva e resistente ao tratamento do que a osteomielite piogênica.

A espondilite tuberculosa (doença de Pott) é particularmente destrutiva. A coluna vertebral está envolvida em 40% dos casos de osteomielite micobacteriana. A infecção ocorre nos discos intervertebrais e afeta múltiplas vértebras, com extensão aos tecidos moles. A destruição de discos e vértebras frequentemente resulta em fraturas de compressão permanentes, produzindo escoliose, cifose e *deficits* neurológicos secundários à compressão da medula espinal e de raízes nervosas. Outras complicações da osteomielite tuberculosa incluem a artrite tuberculosa, formação de fístulas, abscesso do psoas e amiloidose.

Sífilis Esquelética

A sífilis (*Treponema pallidum*) e bouba (*Treponema pertenue*) podem acometer o osso. Atualmente, a sífilis está ressurgindo; no entanto, o envolvimento ósseo permanece pouco frequente, porque a doença é normalmente diagnosticada e tratada antes que esta complicação se desenvolva.

Na sífilis congênita, as lesões ósseas aparecem por volta do 5° mês de gestação e estão totalmente desenvolvidas ao nascimento. Os espiroquetas tendem a se localizar em áreas de ossificação encondral ativa (osteocondrite) e no periósteo (periostites). A *tíbia em sabre* sifilítica é produzida por uma maciça deposição de osso periosteal reativo nas superfícies medial e anterior da tíbia. Na sífilis adquirida, a doença óssea pode começar no início da fase terciária, geralmente de 2 a 5 anos após a infecção inicial. Os ossos envolvidos com mais frequência são os do nariz, palato, crânio e extremidades, em particular os ossos tubulares longos como a tíbia.

Morfologia

A infecção óssea sifilítica é caracterizada por um tecido de granulação edematoso contendo inúmeros plasmócitos e osso necrótico. Os espiroquetas podem ser demonstrados no tecido inflamatório pelas colorações especiais pela prata ou por imuno-histoquímica. As gomas sifilíticas típicas também podem ser observadas tanto na sífilis congênita quanto na adquirida (Cap. 8)

Tumores Ósseos e Lesões Semelhantes a Tumores

A raridade dos tumores ósseos primários e a cirurgia muitas vezes desfigurante necessária para o tratamento de uma doença maligna tornam esse grupo de doenças especialmente desafiador. Embora as metástases e tumores hematopoiéticos tenham uma incidência muito maior do que a neoplasia óssea primária, cerca de 2.400 novos casos de sarcoma ósseo são diagnosticados anualmente, o que representa menos de 1% de todas as doenças ósseas nos Estados Unidos. Apesar de não serem muito comuns, os sarcomas ósseos são letais em 50% dos casos. A terapia visa a otimizar a sobrevida, procurando manter a função das partes do corpo afetadas. A maioria das neoplasias ósseas se desenvolve durante as primeiras décadas de vida e tem uma propensão para os ossos longos das extremidades. A ocorrência em determinados grupos etários e a predileção por determinados locais anatômicos fornecem pistas importantes para o diagnóstico de tipos específicos de tumores. Por exemplo, o pico de osteossarcoma ocorre durante a adolescência, mais frequentemente envolvendo o joelho, enquanto o condrossarcoma afeta adultos mais velhos e envolve a pelve e as extremidades proximais.

Os tumores ósseos podem se apresentar de várias maneiras. As lesões benignas mais comuns são frequentemente assintomáticas e são achados incidentais. Muitos tumores, no entanto, causam dor ou uma massa de crescimento lento. Em algumas circunstâncias, o primeiro indício da presença de um tumor é uma fratura patológica. Estudos radiográficos têm um papel importante no diagnóstico dessas lesões. Além de fornecerem a localização exata e a extensão do tumor, os estudos de imagem podem detectar características que afunilam as possibilidades de diagnóstico. Em última análise, em quase todos os casos, é necessária biópsia para o diagnóstico definitivo.

Quando possível, os tumores ósseos são classificados de acordo com a célula normal que lhes deu origem ou a matriz que eles produzem. As lesões que não têm contrapartida em tecidos normais são agrupadas de acordo

com suas características clinicopatológicas (Tabela 26-6). **Os tumores benignos ultrapassam enormemente em incidência seus análogos malignos** e ocorrem com maior frequência nas 3 primeiras décadas de vida, enquanto em adultos mais velhos, um tumor ósseo será provavelmente maligno. Excluindo-se as neoplasias originadas de células hematopoiéticas (mieloma múltiplo, linfoma e leucemia), o osteossarcoma é o câncer primário mais comum do osso, seguido pelo condrossarcoma e o sarcoma de Ewing.

Tabela 26-6

Classificação dos Principais Tumores Primários Envolvendo Ossos

Categoria e Fração (%)	Comportamento	Tipo de Tumor	Locais Comuns	Idade (Ano)	Morfologia
Hematopoiético (20)	Maligno	Mieloma Linfoma	Vértebras, pelve	50-60	Plasmócitos malignos ou linfócitos substituindo o espaço medular
Formação de cartilagem (30)	Benigno	Osteocondroma Condroma Condroblastoma Fibroma condromixoide	Metáfise dos ossos longos Pequenos ossos das mãos e dos pés Epífise de ossos longos Tíbia, pelve	10-30 30-50 10-20 20-30	Excrescência óssea com tampa de cartilagem Nódulo cartilaginoso hialino circunscrito na medula Calcificação pericelular circunscrita Matriz colagenosa a mixoide, células estreladas
	Maligno	Condrossarcoma (convencional)	Pelve, ombro	40-60	Estende-se desde medula através do córtex aos tecidos moles, condrócitos com aumento da celularidade e atipia
Formadoras de osso (26)	Benigno	Osteoma osteoide Osteoblastoma	Metáfise dos ossos longos Coluna vertebral	10-20 10-20	Cortical, microtrabéculas entrelaçadas de osso reticular Elementos posteriores das vértebras, histologia semelhante ao osteoma osteoide
	Maligno	Osteossarcoma	Metáfise do fêmur distal, tíbia proximal	10-20	Estende-se a partir da medula para levantar periósteo, as células malignas produzem osso reticular
Origem desconhecida (15)	Benigno	Tumor de células gigantes Cisto ósseo aneurismático	Epífise de ossos longos Tíbia proximal, fêmur distal, vértebras	20-40 10-20	Destrói medula e córtex, lençóis de osteoclastos Corpos vertebrais, espaços hemorrágicos separados por septos fibrosos celulares
	Maligno	Sarcoma de Ewing Adamantinoma	Diáfise dos ossos longos Tíbia	10-20 30-40	Lençóis de pequenas células primitivas redondas Cortical, fibroso, matriz óssea com ilhas epiteliais
Notocorda (4)	Maligno	Cordoma	Clivo, sacro	30-60	Destrói medula e córtex, células espumosas na matriz mixoide

Adaptada de Unni KK, Inwards CY: Os tumores ósseos de Dahlin, 6 ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins-2010, p 5; com permissão da Mayo Foundation.

Agravos que induzem lesão crônica e inflamação, como infartos ósseos, osteomielite crônica, doença de Paget, radiação e próteses metálicas, aumentam o risco de neoplasia óssea, possivelmente porque a proliferação associada à inflamação crônica e reparação define o cenário para aquisição de mutações oncogênicas. Como descreveremos a seguir, algumas das mutações causadoras envolvem oncogenes e supressores de tumor clássicos que estão relacionados com muitos outros tumores, enquanto outras envolvem genes especificamente envolvidos no desenvolvimento ósseo.

Tumores Formadores de Osso

Todos os tumores nesta categoria produzem osteoide não mineralizado ou tecido ósseo reticular mineralizado.

Osteoma Osteoide e Osteoblastoma

O osteoma osteoide e o osteoblastoma são tumores benignos produtores de osso, que têm características histológicas idênticas, mas diferem em tamanho, locais de origem e sintomas. Osteomas osteoides são, por definição, menores que 2 cm de diâmetro, e geralmente ocorrem em homens jovens, em sua adolescência ou por volta dos 20 anos. Esses tumores podem surgir em qualquer osso, mas têm uma predileção pelo esqueleto apendicular. Cerca de 50% dos casos envolvem o fêmur ou tíbia, onde eles geralmente surgem no córtex e, com menos frequência, dentro da cavidade medular. Geralmente, há uma rima espessa de osso cortical reativo que pode ser a única pista radiológica. Apesar do pequeno tamanho, eles se apresentam com dor severa

noturna que é aliviada pela aspirina e outros agentes anti-inflamatórios não esteroides. A dor é provavelmente causada pela prostaglandina E_2 (PGE_2) produzida pelos osteoblastos em proliferação. O osteoblastoma é maior do que 2 cm e envolve a coluna vertebral posterior (lâminas e pedículos) com mais frequência; a dor não responde à aspirina e o tumor não costuma induzir uma reação óssea marcante. O osteoma osteoide é frequentemente tratado com ablação por radiofrequência, enquanto o osteoblastoma é geralmente curetado ou excisado em bloco. A transformação maligna é rara.

Morfologia

O osteoma osteoide e o osteoblastoma são massas arredondadas ou ovais de tecido arenoso, castanho e hemorrágico. Eles são bem circunscritos e compostos por trabéculas de osso reticular interconectadas aleatoriamente, que são proeminentemente margeadas por uma única camada de osteoblastos (Fig. 26-21). O estroma que circunda o osso neoplásico consiste em um tecido conjuntivo frouxo que contém muitos capilares dilatados e congestos. O tamanho relativamente pequeno e as margens bem definidas desses tumores, em combinação com as características citológicas benignas dos osteoblastos neoplásicos, ajudam a distingui-los dos osteossarcomas. Osteomas osteoides provocam a formação de uma enorme quantidade de osso reativo, que cerca a lesão. A neoplasia real (conhecida como o *nidus*) se manifesta radiograficamente como uma pequena área redonda radiolucente que pode ser centralmente mineralizada (Fig. 26-22).

FIGURA 26-21 Osteoma osteoide composto por trabéculas ósseas interligadas de forma desorganizada, margeadas por osteoblastos proeminentes. Os espaços intertrabeculares são preenchidos por tecido conjuntivo frouxo vascularizado.

FIGURA 26-22 Radiografia de osteoma osteoide intracortical. A radiolucência redonda com mineralização central representa a lesão e está rodeada por osso reativo abundante que teve o córtex maciçamente espessado.

Osteossarcoma

O osteossarcoma é um tumor maligno no qual as células tumorais produzem matriz osteoide ou osso mineralizado. Trata-se do tumor maligno primário mais comum do osso, excluindo-se o mieloma e o linfoma, sendo responsável por cerca de 20% dos cânceres ósseos primários. O osteossarcoma ocorre em todas as faixas etárias, mas tem uma distribuição etária bimodal; 75% ocorrem em pessoas com menos de 20 anos de idade. O segundo pico menor ocorre em adultos mais velhos, que frequentemente sofrem de condições conhecidas por predispor a osteosarcoma — doença de Paget, infartos ósseos e radiação prévia. No geral, os homens são mais acometidos do que as mulheres (1,6:1). Qualquer osso pode ser envolvido. Os tumores geralmente surgem na região metafisária dos ossos longos das extremidades, e quase 50% ocorrem na região do joelho (i.e., fêmur distal ou tíbia proximal).

Os osteossarcomas tipicamente se apresentam como massas dolorosas e de crescimento progressivo. Algumas vezes, uma fratura súbita do osso é o sintoma primário. As radiografias mostram geralmente uma massa grande, destrutiva, mista (lítica e blástica), com margens infiltrativas (Fig. 26-23). O tumor muitas vezes rompe o córtex e eleva o periósteo, resultando na formação de osso periosteal reativo. A sombra triangular entre o córtex e extremidades levantadas de periósteo, conhecida radiograficamente como *triângulo de Codman*, é indicativa de um tumor agressivo. É característica, mas não diagnóstica, de um osteossarcoma.

FIGURA 26-23 Osteossarcoma femoral distal com a formação de osso proeminente que se estende para os tecidos moles. O periósteo, que foi levantado, formou um escudo triangular proximal de osso reativo, conhecido como triângulo de Codman *(seta)*.

Patogenia

Aproximadamente 70% dos osteossarcomas têm anomalias genéticas adquiridas, como aberrações cromossômicas estruturais e numéricas complexas. Estudos moleculares demonstraram que esses tumores geralmente têm mutações bem conhecidas em supressores de tumores e oncogenes, incluindo as seguintes:

- O *RB*, que você deve se lembrar, é um regulador negativo essencial do ciclo celular. Pacientes com mutações germinativas no RB têm 1.000 vezes mais risco de osteossarcoma, e as mutações do *RB* estão presentes em até 70% dos osteossarcomas esporádicos.
- O *TP53*, um gene cujo produto funciona como o guardião da integridade genômica, promovendo o reparo do DNA e apoptose das células irreversivelmente danificadas (Cap. 7): pacientes com a síndrome de Li-Fraumeni, que têm mutações germinativas no gene *TP53*, têm elevado muito a incidência desse tumor, e anomalias que interferem na função do p53 são comuns em tumores esporádicos.
- O *INK4a* é inativado em muitos osteossarcomas. Você deve se lembrar que esse gene codifica dois supressores de

tumor, o p16 (um regulador negativo de cinases dependentes de ciclina) e o p14 (que aumenta a função de p53).

- O *MDM2* e *CDK4*, que são reguladores do ciclo celular que inibem a função de p53 e RB, respectivamente, são superexpressos em muitos osteossarcomas de baixo grau, muitas vezes através da amplificação da região cromossômica 12q13-q15.

É também necessário ressaltar que o pico da incidência de osteossarcoma ocorre em torno da época de auge de crescimento do adolescente, mais frequentemente na região da placa de crescimento dos ossos com a maior taxa de crescimento. O aumento da proliferação nesses locais pode predispor a mutações que impulsionam o desenvolvimento do osteossarcoma.

Morfologia

Vários subtipos de osteossarcoma são reconhecidos e são agrupados de acordo com:

- Local de origem (intramedular, intracortical ou superfície)
- Grau histológico (baixo, alto)
- Primário (osso subjacente é normal) ou secundário a doenças preexistentes (tumores benignos, doença de Paget, infartos ósseos, radiação prévia)
- Características histológicas (osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, de pequenas células e de células gigantes)

O subtipo mais comum surge na metáfise dos ossos longos e é primário, intramedular, osteoblástico, e de alto grau.

Osteossarcomas são tumores volumosos, granulosos, branco-acinzentados, e muitas vezes contêm áreas de hemorragia e degeneração cística (Fig. 26-24). Os tumores frequentemente destroem os córtices circundantes e produzem massas de tecidos moles. Eles se espalham amplamente no canal medular, infiltrando e substituindo a medula hematopoiética. Em raras situações, penetram a placa epifisária ou entram na articulação. Quando ocorre invasão articular, o tumor cresce ao longo das estruturas tendíneas e ligamentares, ou através da inserção da cápsula articular.

FIGURA 26-24 Osteossarcoma da tíbia proximal. O tumor pardo-esbranquiçado preenche a maior parte da cavidade medular da metáfise e diáfise proximais. Ele se infiltrou através do córtex, levantou o periósteo e formou massas nos tecidos moles em ambos os lados do osso.

As células tumorais variam em tamanho e forma, e frequentemente apresentam grandes núcleos hipercromáticos. Células tumorais gigantes e bizarras são comuns, como o são as mitoses, algumas delas atípicas (p. ex., tripolares). A invasão vascular geralmente é evidente, e alguns tumores também apresentam necrose extensa. **A formação de osso pelas células tumorais é diagnóstica** (Fig. 26-25). O osso neoplásico geralmente tem uma arquitetura fina, como renda, mas também pode ser depositado em lençóis largos ou como trabéculas primitivas. Além de osso, as células tumorais podem produzir cartilagem ou tecido fibroso, mas estes não são necessários para o diagnóstico. Quando a cartilagem maligna é abundante, o tumor é denominado de **osteossarcoma condroblástico**.

FIGURA 26-25 Padrão fino e semelhante a renda de osso neoplásico produzido por células de tumor maligno anaplásico em um osteossarcoma. Observe as figuras de mitose anormais *(seta)*.

Curso Clínico

O osteossarcoma é tratado com uma abordagem multimodal que inclui quimioterapia neoadjuvante, com base no pressuposto de que todos os pacientes têm metástases ocultas no momento do diagnóstico, seguida por cirurgia. O prognóstico do osteossarcoma melhorou substancialmente desde o advento da quimioterapia, com taxas de sobrevida em 5 anos atingindo 60% a 70% em pacientes sem metástases evidentes no momento do diagnóstico inicial. Essas neoplasias agressivas se disseminam hematogenicamente para os pulmões. No momento do diagnóstico, cerca de 10% a 20% dos indivíduos afetados têm metástases pulmonares demonstráveis; dos que morrem da neoplasia, 90% têm metástases para os pulmões, ossos, cérebro e outros lugares. Infelizmente, o prognóstico para pacientes com metástases, doença recorrente ou osteossarcoma secundário ainda é ruim (<20% de taxa de sobrevida em 5 anos).

Tumores Formadores de Cartilagem

Apesar de o osteossarcoma ser o tumor maligno mais comum dos ossos, tumores de cartilagem são responsáveis pela maioria dos tumores primários do osso (tanto benignos quanto malignos). Eles são caracterizados pela formação de cartilagem hialina ou mixoide; fibrocartilagem e cartilagem elásticas são componentes raros. Como na maior parte dos tumores ósseos, os tumores cartilaginosos benignos são muito mais comuns do que os malignos.

Osteocondroma

O osteocondroma, também conhecido como *exostose*, é um tumor benigno encapado por cartilagem que se prende ao esqueleto subjacente por um talo ósseo. É o tumor ósseo benigno mais comum; cerca de 85% são solitários. O restante é visto como parte da *síndrome de exostose múltipla hereditária*, que é uma doença hereditária autossômica dominante. Os osteocondromas solitários são geralmente diagnosticados primeiramente ao final da adolescência e início da idade adulta, mas múltiplos osteocondromas podem se tornar aparentes na infância. Os homens são três vezes mais afetados do que as mulheres. Os osteocondromas se desenvolvem apenas

em ossos de origem endocondral e surgem a partir da metáfise perto da placa de crescimento dos ossos longos tubulares, especialmente perto do joelho. Às vezes, desenvolvem-se a partir de ossos da pelve, escápula ou costelas; nessas regiões eles são frequentemente sésseis e apresentam pedículos curtos. Os osteocondromas apresentam-se como massas de crescimento lento, que podem ser dolorosas se incidirem sobre um nervo ou se a haste for fraturada. Em muitos casos, eles são detectados de forma incidental. Na exostose hereditária múltipla, os ossos subjacentes podem estar arqueados e encurtados, refletindo um distúrbio associado ao crescimento da epífise.

Patogenia

Exostoses hereditárias estão associadas a mutações germinativas de perda de função nos genes *EXT1* ou *EXT2* e subsequente perda do alelo de tipo selvagem remanescente em condrócitos da placa de crescimento. A expressão reduzida de EXT1 ou EXT2 também tem sido observada em osteocondromas esporádicos. Esses genes codificam enzimas que sintetizam o glicosaminoglicano sulfato de heparan. Os glicosaminoglicanos reduzidos ou anormais podem evitar a difusão normal do fator do ouriço indiano (*indian hedgehog* — Ihh), um regulador local de crescimento da cartilagem, interrompendo, assim, a diferenciação de condrócitos e desenvolvimento esquelético local.

Morfologia

Os osteocondromas são sésseis ou pedunculados e variam de 1 a 20 cm de extensão. A capa é constituída por cartilagem hialina benigna de espessura variável (Fig. 26-26) e é coberta perifericamente por pericôndrio. A cartilagem tem o aspecto de uma placa de crescimento desorganizada e sofre ossificação endocondral, com o osso recém-formado constituindo a porção interna da cabeça e da haste. O córtex da haste funde-se ao córtex do osso hospedeiro, de modo que a cavidade medular do osteocondroma e do osso a partir do qual ele surge está em continuidade.

FIGURA 26-26 Osteocondroma. **A**, Radiografia de um osteocondroma do fêmur distal *(seta)*. **B**, A capa de cartilagem tem a aparência histológica de crescimento do tipo placa de cartilagem desorganizada.

Curso Clínico

Osteocondromas geralmente param de crescer no momento em que se fecha a placa de crescimento (Fig. 26-27). Tumores sintomáticos são curados por excisão simples. Raramente em casos esporádicos, porém mais comumente em pessoas com exostose múltipla hereditária (5% a 20%), os osteocondromas evoluem para condrossarcoma.

FIGURA 26-27 O desenvolvimento de um osteocondroma, começando com um crescimento exofítico da cartilagem epifisária.

Condromas

Os condromas são tumores benignos de cartilagem hialina que muitas vezes ocorrem em ossos de origem endocondral. Eles podem surgir dentro da cavidade medular, onde são conhecidos como *encondromas*, ou sobre a superfície do osso, onde são chamados *condromas justacorticais*. Encondromas são os mais comuns entre os tumores intraósseos de cartilagem e são geralmente diagnosticados em indivíduos de 20 a 50 anos de idade. Normalmente, eles aparecem como lesões metafisárias solitárias de ossos tubulares das mãos e dos pés. As características radiológicas consistem em lucências circunscritas com calcificações irregulares centrais, borda esclerótica e córtex intacto (Fig. 26-28). A *doença de Ollie*r e a *síndrome de Maffucci* são doenças não hereditárias caracterizadas por múltiplos encondromas. A *síndrome de Maffucci*, além disso, distingue-se pela presença de hemangiomas de células fusiformes.

FIGURA 26-28 Encondroma da falange proximal. O nódulo radiolúcido de cartilagem com calcificações centrais afina, mas não infiltra o córtex.

A maioria dos encondromas de grandes ossos é assintomática e é detectada incidentalmente. Ocasionalmente, eles são dolorosos e provocam fratura patológica. Os tumores na encondromatose podem ser numerosos e grandes, produzindo deformidades graves.

Patogenia

Mutações heterozigotas nos genes *IDH1* e *IDH2* foram identificadas nos condrócitos de encondromas sindrômicos e solitários. Os pacientes com síndromes de encondroma são mosaicos, abrigando mutações IDH em apenas um subconjunto de células normais ao longo do corpo. Do mesmo modo, as mutações de IDH são encontradas em apenas um subconjunto de células tumorais em ambos os encondromas, sindrômicos e esporádicos. Essa situação incomum pode ser explicada pelas consequências funcionais das mutações IDH1 e IDH2. Ambas fazem com que as proteínas codificadas, duas isoformas da enzima desidrogenase de isocitrato, adquiriram uma nova atividade enzimática que conduz à síntese de 2-hidroxiglutarato. Você deve se lembrar do Capítulo 7, que isso é chamado de "oncometabólito", que interfere na regulação da metilação do DNA. A hipótese é que o 2-hidroxiglutarato produzido pela subpopulação de células IDH-mutantes em encondromas difunde-se para as células vizinhas com genes IDH normais, causando alterações epigenéticas oncogênicas nesses vizinhos geneticamente normais (transformação por associação).

Morfologia

Encondromas são geralmente menores do que 3 cm e são cinza-azulados e translúcidos. Eles são compostos de nódulos bem circunscritos de cartilagem hialina contendo condrócitos citomorfologicamente benignos (Fig. 26-

29). A porção periférica dos nódulos pode sofrer ossificação endocondral, e o centro pode calcificar e infartar. Os encondromas na doença de Ollier e na síndrome de Maffucci são às vezes mais celulares do que o encondroma esporádico e apresentam atipia citológica, tornando-os mais difíceis de distinguir do condrossarcoma.

FIGURA 26-29 Encondroma composto de um nódulo de cartilagem hialina envolto por uma fina camada de osso reativo.

Curso Clínico

O potencial de crescimento dos condromas é limitado. O tratamento depende da situação clínica e geralmente consiste em observação ou curetagem. Condromas solitários raramente sofrem transformação sarcomatosa, mas os que estão associados a encondromatose fazem-no com mais frequência. Pacientes com síndrome de Maffucci também correm risco de desenvolver outros tipos de malignidades, incluindo carcinomas ovarianos e gliomas cerebrais.

Condrossarcoma

Condrossarcomas são tumores malignos que produzem cartilagem. Eles são subclassificados histologicamente como *convencional* (produtor de cartilagem hialina), *de células claras*, *desdiferenciado* e *mesenquimal*. Tumores convencionais são subdivididos ainda com base na localização, em *central* (intramedular) e *periférico* (justacortical). Tumores centrais convencionais correspondem a cerca de 90% dos condrossarcomas. O condrossarcoma é quase duas vezes menos comum que o osteossarcoma e é o segundo tumor ósseo maligno produtor de matriz. Os pacientes com condrossarcoma em geral têm 40 anos ou mais. As variantes de células claras e, especialmente, a mesenquimal ocorrem nos pacientes mais jovens, na adolescência, ou por volta dos 20 anos. Esses tumores afetam duas vezes mais homens do que mulheres. Condrossarcomas comumente surgem no esqueleto axial, especialmente na pelve, ombros e costelas. Ao contrário do encondroma benigno, as extremidades distais são raramente envolvidas. Nos estudos de imagem, a matriz calcificada aparece como áreas de densidades floculentas. Um tumor de crescimento lento e de baixo grau provoca o espessamento reativo do córtex, ao passo

que uma neoplasia de alto grau mais agressiva destrói o córtex e forma uma massa nos tecidos moles. A variante de células claras é ímpar por originar-se de epífises de ossos longos tubulares. Cerca de 15% dos condrossarcomas convencionais são secundários, surgindo de um encondroma ou osteocondroma preexistentes.

Embora condrossarcomas sejam geneticamente heterogêneos, algumas anomalias reproduzíveis foram identificadas. Condrossarcomas provenientes da síndrome de osteocondromas múltiplos exibem mutações nos genes *EXT*, e condrossarcomas tanto esporádicos como relacionados à condromatose podem ter mutações *IDH1* e *IDH2*. O silenciamento do gene supressor tumoral *CDKN2A* por metilação do DNA também é relativamente comum em tumores esporádicos.

Morfologia

Condrossarcomas convencionais são grandes tumores volumosos, constituídos por nódulos de cartilagem branco-acinzentada, brilhante e translúcida, e a matriz é muitas vezes gelatinosa ou mixoide (Fig. 26-30*A*). A matriz mixoide pode escorrer da superfície de corte. Calcificações pontuais são tipicamente presentes e a necrose central pode criar espaços císticos. O tumor se estende através do córtex até o músculo ou gordura adjacentes. Histologicamente, a cartilagem infiltra o espaço medular e envolve as trabéculas ósseas preexistentes. Os tumores variam em celularidade, atipia citológica e atividade mitótica, sendo atribuído um grau de 1 a 3. Tumores grau 1 têm celularidade relativamente baixa, e os condrócitos têm núcleos vesiculares tumefeitos com pequeno nucléolo. Por outro lado, condrossarcomas grau 3 são caracterizados pela alta celularidade, pleomorfismo extremo com células tumorais gigantes e bizarras, e mitoses (Fig. 26-30*B*).

FIGURA 26-30 Condrossarcoma. **A**, Nódulos de cartilagem hialina e mixoide permeando toda a cavidade medular, crescendo através do córtex e formando uma massa relativamente bem circunscrita nos tecidos moles. **B**, Condrócitos anaplásicos em meio a matriz da cartilagem hialina em um condrossarcoma grau 3.

O **condrossarcoma desdiferenciado** é definido como um condrossarcoma de baixo grau com um segundo componente de alto grau que não produz cartilagem. O **condrossarcoma de células claras** exibe lençóis de grandes condrócitos malignos, com abundante citoplasma claro, numerosas células gigantes tipo osteoclastos e formação intralesional de osso reativo, o que muitas vezes causa confusão com osteossarcoma. O **condrossarcoma mesenquimal** é composto por ilhas de cartilagem hialina bem diferenciada, envoltas por lençóis de pequenas células arredondadas, que podem simular um sarcoma de Ewing.

Curso Clínico

Condrossarcomas geralmente se apresentam como massas dolorosas de crescimento progressivo. Existe uma correlação direta entre o grau e o comportamento biológico do tumor. Felizmente, a maioria dos condrossarcomas convencionais compreende tumores de grau 1, com taxas de sobrevida em 5 anos de 80% a 90% (contra 43% para tumores de grau 3). Condrossarcomas grau 1 raramente metastatizam, enquanto 70% dos tumores grau 3 apresentam disseminação hematogênica, especialmente para os pulmões. O tratamento do

condrossarcoma convencional é excisão cirúrgica ampla. Os tumores mesenquimais e desdiferenciados são também excisados e, adicionalmente, tratados com quimioterapia devido ao seu curso clínico mais agressivo.

Tumores de Origem Desconhecida

Tumores da Família do Sarcoma de Ewing

O **sarcoma de Ewing** é um tumor ósseo maligno, caracterizado por células redondas, primitivas, sem diferenciação óbvia. Recentemente, o sarcoma de Ewing e o tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, do inglês, *primitive neuroectodermal tumor*) foram unificados em uma única categoria: os tumores da família do sarcoma de Ewing (ESFT, do inglês, *Ewing sarcoma family tumors*), com base nas características clínicas, morfológicas, bioquímicas e moleculares semelhantes (ver adiante). Embora o PNET demonstre mais diferenciação neuroectodérmica do que o sarcoma de Ewing, essa distinção não é clinicamente significativa.

Os tumores da família do sarcoma de Ewing representam cerca de 6% a 10% dos tumores malignos primários do osso e seguem o osteossarcoma como o segundo grupo mais comum de sarcomas ósseos em crianças. De todos os sarcomas ósseos, os ESFT têm a menor idade média de apresentação, uma vez que cerca de 80% dos indivíduos têm menos 20 anos. Os meninos são afetados ligeiramente com mais frequência que as meninas, e há uma predileção marcante para os brancos; negros e asiáticos raramente são atingidos. Os ESFT geralmente surgem na diáfise de ossos tubulares longos, especialmente no fêmur e nos ossos achatados da pelve. Eles se apresentam como massas dolorosas crescentes, e a região afetada é, muitas vezes, sensível, quente e edemaciada. Alguns indivíduos afetados têm alterações sistêmicas que imitam infecção, como febre, taxa de sedimentação elevada, anemia e leucocitose. A radiografia simples mostra um tumor destrutivo lítico com margens infiltrativas, que se estende para os tecidos moles circundantes. A reação periosteal característica produz camadas de osso reativo depositado num aspecto tipo *casca de cebola*.

Patogenia

A maioria dos ESFT contém uma translocação (11; 22) (q24; q12) geradora de uma fusão do gene *EWS* no cromossomo 22 com o gene *FLI1*. Translocações variantes fundem o *EWS* a outros membros da família do fator de transcrição ETS. Os locais exatos de fusão variam entre os tumores, levando a diferentes efeitos em cascata. Como as proteínas de fusão EWS contribuem para a transformação, ainda não foi estabelecido; têm sido propostos efeitos sobre a transcrição, a emenda do RNA e a maquinaria do ciclo celular. Da mesma forma, a célula de origem ainda precisa ser identificada; os principais candidatos são células-tronco mesenquimais e células neurectodérmicas primitivas.

Morfologia

Surgindo na cavidade medular, o sarcoma de Ewing geralmente invade o córtex, o periósteo e os tecidos moles. O tumor é mole, ocre-esbranquiçado, e frequentemente contém áreas de hemorragia e necrose. É composto por lençóis de células uniformes pequenas e redondas que são ligeiramente maiores e mais coesas do que os linfócitos (Fig. 26-31). Elas possuem um citoplasma escasso, que pode parecer claro por ser rico em glicogênio. A presença de rosetas de Homer-Wright (agrupamentos redondos de células em torno de um núcleo fibrilar central) indica um maior grau de diferenciação neuroectodérmica. Embora o tumor contenha septos fibrosos, é normal haver pouco estroma. Necrose geográfica pode ser proeminente, e há relativamente poucas figuras mitóticas em relação à celularidade densa do tumor.

FIGURA 26-31 Sarcoma de Ewing composto por lençóis de pequenas células redondas, com pequenas quantidades de citoplasma claro.

Curso Clínico

ESFT são neoplasias agressivas tratadas com quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão cirúrgica com ou sem radioterapia. O advento da quimioterapia eficaz alcançou uma sobrevida em 5 anos de 75% e cura em longo prazo de 50%. A quantidade de necrose induzida pela quimioterapia é um importante dado prognóstico.

Tumor de Células Gigantes

O tumor de células gigantes é assim chamado porque a histologia é dominada por células gigantes multinucleadas do tipo osteoclasto, dando origem à sinonímia **osteoclastoma**. Ele é relativamente incomum e benigno, mas localmente agressivo. Em geral, surge em pacientes entre os 20 e 40 anos de idade.

Patogenia

A evidência atual sugere que as células neoplásicas do tumor de células gigantes sejam precursoras primitivas dos osteoblastos, mas elas representam apenas uma minoria das células tumorais. A massa do tumor consiste em osteoclastos não neoplásicos e seus precursores. As células neoplásicas expressam altos níveis de RANKL, o que promove a proliferação de precursores de osteoclastos e a sua diferenciação em osteoclastos maduros via RANK expresso por essas células. No entanto, o *feedback* entre osteoblastos e osteoclastos, que normalmente regula este processo durante o remodelamento ósseo, está ausente. O que resulta disso é uma reabsorção localizada, mas altamente destrutiva, da matriz óssea pelos osteoclastos reativos.

O tumor de células gigantes surge nas epífises, mas pode se estender para as metáfises. A maior parte se origina ao redor do joelho (fêmur distal e tíbia proximal), mas virtualmente qualquer osso pode ser envolvido. A localização típica desses tumores, próxima a articulações, com frequência causa sintomas típicos de artrite. Ocasionalmente, eles se apresentam com fraturas patológicas. A maioria é solitária; no entanto, tumores multicêntricos ocorrem, especialmente nas extremidades distais.

Morfologia

O tumor de células gigantes muitas vezes destrói o córtex sobrejacente, produzindo uma massa de tecido mole saliente, delineada por uma casca fina de osso reativo (Fig. 26-32). Elas são grandes massas vermelho-acastanhadas, que frequentemente sofrem degeneração cística. Histologicamente, o tumor é constituído por camadas de células mononucleares ovais e uniformes e numerosas células gigantes do tipo osteoclasto, com 100 ou mais núcleos (Fig. 26-33). Os núcleos das células mononucleares e dos osteoclastos são semelhantes, ovoides, com nucléolos proeminentes. Assim, a população neoplásica de precursores dos osteoblastos é difícil de identificar na histologia de rotina. A necrose e a atividade mitótica podem ser proeminentes. Embora o osso reativo, especialmente na periferia de uma lesão, possa estar presente, as células tumorais não sintetizam osso ou cartilagem.

FIGURA 26-32 Tumor de células gigantes da fíbula proximal, predominantemente lítico e expansivo com a destruição do córtex. Uma fratura patológica também está presente.

FIGURA 26-33 Tumor de células gigantes benigno, ilustrando uma abundância de células gigantes multinucleadas com células estromais mononucleares de fundo.

Curso Clínico

Os tumores de células gigantes são tipicamente tratados com curetagem, mas 40% a 60% recorrem localmente. Até 4% dos tumores metastatizam para os pulmões, mas estes, por vezes, regridem espontaneamente e raramente são fatais. Recentemente, um inibidor de RANKL, o denosumab, se mostrou promissor na terapia adjuvante de tumor de células gigantes.

Cisto Ósseo Aneurismático

O cisto ósseo aneurismático (COA) é um tumor caracterizado por espaços císticos multiloculados, preenchidos por sangue. Curiosamente, os achados radiográficos e histológicos típicos do COA podem também ser vistos como uma reação secundária a outros tumores ósseos primários. O COA primário afeta todos os grupos etários, mas geralmente ocorre durante as 2 primeiras décadas de vida e não tem predileção por sexo. Ele se desenvolve mais frequentemente nas metáfises dos ossos longos e nos elementos posteriores dos corpos vertebrais. Os sinais e sintomas mais comuns são dor e edema. Quando um COA envolve as vértebras, ele pode comprimir as raízes nervosas e causar sintomas neurológicos. Raramente ocorrem fraturas patológicas. O COA secundário pode estar presente no contexto de uma série de neoplasias primárias, em especialmente o tumor de células gigantes e o condroblastoma.

Radiograficamente, o COA é geralmente uma lesão excêntrica expansível com margens bem definidas (Fig. 26-34*A*). A maioria das lesões é completamente lítica e frequentemente contém uma fina camada de osso reativo na periferia. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem demonstrar septos internos e níveis hídricos característicos (Fig. 26-34*B*).

FIGURA 26-34 **A**, Tomografia computadorizada axial coronal mostrando cisto ósseo aneurismático da tíbia excêntrico. O componente de tecidos moles é delineado por uma borda fina de osso subperiosteal reativo. **B**, Imagem axial de ressonância magnética demonstrando níveis hídricos característicos.

Patogenia

As células fusiformes do COA demonstram frequentemente rearranjos do cromossomo 17p13, resultando na fusão da região codificadora do *USP6* a promotores de genes que são altamente expressos em osteoblastos, levando a hiperexpressão de USP6. O *USP6* codifica uma protease específica de ubiquitina que regula a atividade do fator de transcrição NFkB. O aumento da atividade NFkB parece regular positivamente genes como metaloproteases de matriz, que conduzem a reabsorção cística do osso. Os COAs secundários não têm rearranjos *USP6* e parecem ser desencadeados por mecanismos epigenéticos.

Morfologia

O cisto ósseo aneurismático consiste em múltiplos espaços císticos cheios de sangue, separados por septos finos, branco-acastanhados (Fig. 26-35). Os septos são compostos de fibroblastos roliços uniformes, células gigantes multinucleadas semelhantes a osteoclastos, e osso reticular reativo. O osso está revestido por osteoblastos e sua deposição tipicamente segue os contornos dos septos fibrosos. Cerca de um terço dos casos contém uma matriz densamente calcificada incomum, chamada de "osso azul". Necrose é incomum, a menos que uma fratura patológica esteja presente.

FIGURA 26-35 Cisto ósseo aneurismático com espaço cístico cheio de sangue, cercado por uma parede fibrosa contendo fibroblastos em proliferação, osso esponjoso reativo e células gigantes do tipo osteoclasto.

Curso Clínico

O tratamento de cisto ósseo aneurismático é cirúrgico, geralmente curetagem ou, em determinadas situações, ressecção em bloco. O índice de recorrência é baixo e a regressão espontânea pode ocorrer após uma remoção incompleta.

Lesões Simulando Neoplasias Primárias

Defeito Fibroso Cortical e Fibroma não Ossificante

Defeitos fibrosos corticais (também conhecidos como **defeitos fibrosos metafisários**) são extremamente comuns, presentes em 30% a 50% das crianças com mais de 2 anos. A maior parte surge excentricamente na metáfise do fêmur distal ou tíbia proximal, e quase metade dos casos é bilateral ou múltipla. Em geral, são pequenos, com cerca de 0,5 cm de diâmetro. Aqueles que crescem até 5 ou 6 cm de tamanho são classificados como fibromas não ossificantes; estes geralmente não são detectados até a adolescência ou a idade adulta.

Morfologia

Tanto o defeito fibroso cortical quanto o fibroma não ossificante produzem radiolucências bem demarcadas com um longo eixo de um osso paralelo ao córtex, rodeado por uma fina rima de esclerose (Fig. 26-36). Eles consistem em lesões celulares acinzentadas a amarelo-acastanhadas, contendo fibroblastos e macrófagos. Os fibroblastos de citologia branda são frequentemente organizados em padrão estoriforme (cata-vento), e os macrófagos podem assumir a forma de células agrupadas com citoplasma xantomizado ou de células gigantes multinucleadas (Fig. 26-37). Hemossiderina comumente está presente.

FIGURA 26-36 Fibroma não ossificante da metáfise da tíbia distal produzindo uma radiolucência lobulada, excêntrica, rodeada por uma margem esclerótica.

FIGURA 26-37 Padrão estoriforme criado por células fusiformes benignas, com células gigantes do tipo osteoclasto dispersas, características de um defeito fibroso cortical e do fibroma não ossificante.

Defeitos fibrosos corticais são assintomáticos e detectados incidentalmente em estudos radiográficos. Os achados são suficientemente específicos na radiografia simples, de modo que a biópsia raramente é necessária. A maioria dos defeitos fibrosos corticais tem limitado potencial de crescimento e sofre resolução espontânea dentro de vários anos, sendo eles substituídos por osso cortical normal. Os poucos casos que crescem progressivamente em fibromas não ossificantes podem se apresentar com fratura patológica ou exigir biópsia e curetagem para excluir outros tipos de tumores.

Displasia Fibrosa

A displasia fibrosa é um tumor benigno que tem sido ligado a uma parada no desenvolvimento localizado; todos os componentes do osso normal estão presentes, mas não se diferenciam em estruturas maduras. As lesões surgem durante o desenvolvimento do esqueleto, e aparecem em vários padrões clínicos distintos, às vezes sobrepostos:

- Monostótico: envolvimento de um único osso.
- Poliostótico: envolvimento de múltiplos ossos.
- *Síndrome Mazabraud*: displasia fibrosa (geralmente poliostótica) e mixomas de partes moles.
- *Síndrome de McCune-Albright*: doença poliostótica, associada a manchas cutâneas tipo café com leite e anormalidades endócrinas, especialmente puberdade precoce.

Patogenia

Todas as manifestações citadas resultam de uma mutação somática de ganho de função, durante o desenvolvimento, no gene *GNAS1*, que também está mutado em adenomas hipofisários (Cap. 24). As mutações produzem uma proteína G_s constitutivamente ativa que promove a proliferação celular. A extensão do fenótipo depende (1) da fase de embriogênese em que a mutação é adquirida e (2) do destino da célula que abriga a mutação. Em um extremo, uma mutação durante a embriogênese produz a síndrome de McCune-Albright, enquanto uma mutação em um precursor de osteoblastos, durante ou após a formação do esqueleto, resulta em

displasia fibrosa monostótica. As manifestações esqueléticas surgem a partir da interrupção mediada por G_s-AMPc da diferenciação de osteoblastos normais a partir de seus precursores.

Morfologia

As lesões de displasia fibrosa são bem circunscritas, intramedulares, e variam muito no tamanho. As lesões maiores se expandem e distorcem o osso. O tecido lesional é pardo-esbranquiçado e arenoso, sendo composto por trabéculas curvilíneas de osso reticular circundado por uma proliferação fibroblástica moderadamente celular. As formas curvilíneas das trabéculas imitam caracteres chineses, e o osso carece de bordas osteoblásticas proeminentes (Fig. 26-38). Nódulos de cartilagem hialina com aparência de placa de crescimento desorganizada também estão presentes em torno de 20% dos casos. A degeneração cística, hemorragia e macrófagos xantomizados são outros achados comuns.

FIGURA 26-38 Displasia fibrosa composta de trabéculas curvilíneas de tecido ósseo que não possuem osteoblastos visíveis e surgem de um fundo de tecido fibroso.

Curso Clínico

Displasia fibrosa monostótica ocorre igualmente em meninos e meninas, geralmente no início da adolescência, e muitas vezes para de crescer no momento de fusão da placa de crescimento. O fêmur, tíbia, costelas, mandíbula, maxilas, crânio e úmero são mais comumente afetados. A lesão frequentemente é assintomática e, em geral, descoberta ao acaso, mas também pode causar dor, fratura e discrepâncias no comprimento dos membros. A lesão é facilmente reconhecida radiologicamente por sua típica aparência de vidro fosco e margens bem definidas. Lesões sintomáticas são curadas por curetagem.

A displasia fibrosa poliostótica se manifesta em uma idade um pouco mais precoce do que o tipo monostótico e pode continuar a causar problemas na vida adulta. Os ossos afetados, na ordem decrescente de frequência, são o

fêmur, crânio, tíbia, úmero, costelas, fíbula, rádio, ulna, mandíbula e vértebras. O envolvimento craniofacial está presente em 50% dos casos com número moderado de ossos afetados e em 100% dos casos com doença esquelética extensa. Doença poliostótica tem uma propensão a envolver os ombros e cinturas pélvicas, resultando em doença grave, progressiva, que inclui deformidades e fraturas. Os pacientes podem precisar de vários procedimentos cirúrgicos ortopédicos corretivos. Os bifosfonatos podem ser usados para reduzir a gravidade da dor óssea. Uma complicação rara, geralmente na presença de envolvimento poliostótico, é a transformação maligna da lesão em sarcoma.

A *síndrome de Mazabraud* se apresenta com achados de displasia fibrosa poliostótica do esqueleto com múltiplas deformidades identificadas na infância. Os mixomas intramusculares se apresentam na vida adulta, muitas vezes na mesma região anatômica da displasia fibrosa existente. Apesar de benignos, esses tumores podem provocar sintomas de compressão local ou deformidade adicional a um membro, mas são curados por excisão cirúrgica.

A apresentação clínica mais comum da *síndrome de McCune-Albright* é o desenvolvimento sexual precoce, que ocorre mais frequentemente em meninas. A síndrome pode incluir outras endocrinopatias, tais como hipertireoidismo, adenomas hipofisários que secretam o hormônio do crescimento, e hiperplasia adrenal primária. As lesões ósseas são muitas vezes unilaterais, e a pigmentação da pele é geralmente limitada ao mesmo lado do corpo. As máculas cutâneas são classicamente grandes; escuras ou café com leite na cor; com bordas serpiginosas e irregulares, e são encontradas principalmente no pescoço, tórax, dorso, ombro e região pélvica. As manifestações esqueléticas são gerenciadas como para outras displasias fibrosas poliostóticas, enquanto as endocrinopatias são tratadas com medicamentos, por exemplo, com os inibidores de aromatase para a puberdade precoce.

Tumores Metastáticos

Os tumores metastáticos são a forma mais comum de malignidade óssea, ultrapassando bastante em número os cânceres ósseos primários. As vias de disseminação incluem (1) extensão direta, (2) disseminação linfática ou hematogênica e (3) contaminação intraespinal (via veias do plexo de Batson). Qualquer câncer pode invadir o osso, mas, em adultos, mais de 75% das metástases ósseas se originam de cânceres de próstata, mama, rins e pulmões. Em crianças, as metástases para o osso surgem de neuroblastomas, tumor de Wilms, osteossarcomas, sarcoma de Ewing e rabdomiossarcoma.

Metástases ósseas são tipicamente multifocais. No entanto, os carcinomas do rim e tireoide podem se apresentar com lesões solitárias. A maioria das metástases envolve o esqueleto axial (coluna vertebral, pelve, costelas, crânio e esterno). A medula óssea vermelha nessas áreas, com sua rica rede capilar e fluxo sanguíneo lento, facilita a implantação e o crescimento de células tumorais. As metástases para ossos pequenos das mãos e dos pés não são comuns e geralmente se originam de cânceres de pulmão, fígado ou cólon.

A aparência radiográfica das metástases podem ser puramente *lítica* (destruição óssea), puramente *blástica* (formando osso), ou *mista*, lítica e blástica. Além disso, alguns cânceres estão associados predominantemente a um padrão ou outro. Por exemplo, o adenocarcinoma da próstata é predominantemente blástico, enquanto os carcinomas do rim, pulmão e trato gastrointestinal e melanoma maligno produzem lesões líticas. Interações bidirecionais entre as células cancerígenas metastáticas e células ósseas nativas são responsáveis pelas alterações que se manifestam na matriz óssea. As células tumorais não reabsorvem osso diretamente nas lesões líticas. Em vez disso, elas segregam substâncias tais como prostaglandinas, citocinas e PTHrP, que regulam positivamente o RANKL em osteoblastos e células do estroma, estimulando a atividade osteoclástica. Ao mesmo tempo, o crescimento de células tumorais é suportado pela liberação de fatores de crescimento ligados à matriz (p. ex., TGF-β, IGF-1 e FGF), enquanto o osso é reabsorvido. Metástases escleróticas podem ser produzidas por células tumorais que segregam proteínas WNT, que estimulam a formação osteoblástica de osso.

A presença de metástases ósseas infelizmente carrega um prognóstico sombrio, uma vez que indica a ampla disseminação do câncer. As estratégias de tratamento buscam controlar os sintomas e limitar a propagação adicional. As opções terapêuticas incluem quimioterapia sistêmica, radiação localizada e bifosfonatos. A cirurgia pode ser necessária para estabilizar fraturas patológicas.

Conceitos-chave

Tumores Ósseos e Lesões Semelhantes a Tumores

Tumores ósseos primários são classificados de acordo com a célula normal de origem ou com a matriz que eles produzem. O restante é agrupado segundo suas características clinicopatológicas. A maioria dos tumores ósseos primários é benigna. Metástases, especialmente de adenocarcinomas, são mais comuns do que as neoplasias malignas ósseas primárias.

As principais categorias de tumores ósseos primários incluem:

- **Formadores de osso**: Osteoblastoma e osteoma osteoide consistem em osteoblastos benignos que sintetizam osteoide. O osteossarcoma é um tumor maligno de osteoblastos, afetando predominantemente adolescentes e com um curso clínico agressivo.
- **Formadores de cartilagem:** Osteocondroma é uma exostose polipoide com uma tampa de cartilagem. Formas esporádicas e sindrômicas surgem a partir de mutações nos genes *EXT*. Condromas são tumores intramedulares benignos que produzem cartilagem hialina, geralmente surgindo nos dedos. Condrossarcomas são tumores malignos de cartilagem, envolvendo o esqueleto axial em adultos.
- **Tumores da família do sarcoma de Ewing** são tumores malignos agressivos de células redondas e pequenas, mais frequentemente associados com t (11; 22).
- **Defeito cortical fibroso** e **displasia fibrosa** são exemplos incomuns de distúrbios causados por mutações de ganho de função, que ocorrem durante o desenvolvimento

Articulações

Articulações permitem movimento, proporcionando estabilidade mecânica. Elas são classificadas em *sólidas* (*não sinoviais*) e *cavitadas* (*sinoviais*). As articulações sólidas, também conhecidas como *sinartroses*, fornecem integridade estrutural e permitem somente o movimento mínimo. Elas não têm cavidade articular e são agrupadas de acordo com o tipo de tecido conjuntivo (tecido fibroso ou cartilagem) que une as extremidades dos ossos. Sinartroses fibrosas incluem as suturas cranianas e as pontes entre as raízes dos dentes e os ossos maxilares. Sinartroses cartilaginosas (sincondroses) são representadas pelas sínfises (manubrioesternal e púbica). As articulações sinoviais, em contraste, possuem uma cavidade articular que permite uma ampla variedade de movimentos. Situada entre as extremidades dos ossos formados pela ossificação endocondral, elas são fortalecidas por uma densa cápsula fibrosa e reforçadas pelos ligamentos e músculos. O limite do espaço articular é formado pela membrana sinovial, que está firmemente ancorada à cápsula subjacente e não cobre a superfície articular. Seu contorno é liso, exceto próximo à inserção óssea, onde apresenta inúmeras dobras vilosas. As membranas sinoviais são revestidas por dois tipos de células que estão dispostas em uma a quatro camadas de profundidade. Os sinoviócitos tipo A são macrófagos especializados com atividade fagocitária. Os sinoviócitos tipo B são semelhantes a fibroblastos e sintetizam ácido hialurônico e várias proteínas. O revestimento sinovial carece de uma membrana basal, o que permite a troca eficiente de nutrientes, resíduos e gases entre o sangue e o líquido sinovial. O líquido sinovial é um filtrado de plasma contendo ácido hialurônico, que atua como um lubrificante viscoso e proporciona nutrição para a cartilagem hialina articular.

A cartilagem hialina é um tecido conjuntivo único, idealmente adaptado para atuar como um absorvente elástico de choques e como superfície de resistência contra desgaste. Ela não possui suprimento sanguíneo nem drenagem linfática ou inervação. A cartilagem hialina é composta de água (70%), colágeno tipo II (10%), proteoglicanas (8%), e condrócitos. As fibras colágenas permitem que a cartilagem resista aos estresses de tensão e transmista cargas verticais. A água e as proteoglicanas dão à cartilagem hialina a sua resistência à compressão e têm um papel importante na redução do atrito. Os condrócitos sintetizam a matriz, bem como a digerem enzimaticamente, com a meia-vida dos diferentes componentes variando de semanas (proteoglicanas) a anos (colágeno tipo II). Os condrócitos secretam enzimas de degradação em formas inativas e enriquecem a matriz com inibidores de enzimas. As doenças que destroem a cartilagem articular o fazem ativando as enzimas catabólicas e reduzindo a produção de inibidores, o que acelera a taxa de destruição da matriz. Citocinas, tais como a IL-1 e TNF, desencadeiam o processo degenerativo; suas fontes incluem condrócitos, sinoviócitos, fibroblastos e células inflamatórias. A destruição da cartilagem articular por células nativas é um mecanismo importante em muitas doenças articulares.

Osteoartrite

A osteoartrite, também chamada de doença articular degenerativa, é caracterizada pela degeneração da cartilagem que resulta em falha estrutural e funcional das articulações sinoviais. É o tipo mais comum de doença articular. Os custos anuais por perda de produtividade e tratamento de osteoartrite nos Estados Unidos são estimados em mais de 65 bilhões de dólares. Apesar de o termo osteoartrite sugerir uma doença inflamatória, ela é considerada uma doença intrínseca da cartilagem em que condrócitos respondem a esforços mecânicos e bioquímicos, resultando em colapso da matriz.

Na maioria dos casos, a osteoartrite aparece de forma insidiosa, sem uma causa aparente, como um fenômeno de envelhecimento (*osteoartrite idiopática* ou *primária*). Nesses casos, a doença é oligoarticular (afeta poucas articulações), mas pode ser generalizada. Em cerca de 5% dos casos, a osteoartrite aparece em indivíduos mais jovens, com alguma condição predisponente, como deformidade da articulação, lesão articular anterior, ou uma doença sistêmica subjacente, como diabetes, ocronose, hemocromatose ou obesidade acentuada, que coloca em risco as articulações. Nesses contextos, a doença é chamada de *osteoartrite secundária*. O sexo possui certa influência na distribuição. Os joelhos e as mãos são afetados com maior frequência em mulheres, e os quadris, nos homens.

Patogenia

As lesões de osteoartrite (OA) decorrem de degeneração da cartilagem articular e a sua reparação desordenada. A cartilagem articular contribui para o movimento virtualmente sem atrito da junta, na medida em que fornece resistência à tensão e à compressão, pela presença do colágeno tipo II e das proteoglicanas, respectivamente, ambos sintetizados por condrócitos. Embora historicamente a OA tenha sido considerada um processo inevitável de desgaste, isso é uma simplificação exagerada, já que a doença efetivamente envolve alterações patológicas complexas nos condrócitos e na matriz.

As alterações em condrócitos pode ser dividida em três fases: (1) a lesão de condrócitos, relacionada a fatores genéticos e bioquímicos; (2) a OA precoce, em que os condrócitos proliferam e secretam mediadores inflamatórios, colágenos, proteoglicanas e proteases, os quais atuam em conjunto para remodelar a matriz cartilaginosa e iniciar as alterações inflamatórias secundárias na membrana sinovial e osso subcondral; e (3) OA tardia, em que lesões repetitivas e inflamação crônica levam ao esgotamento, com marcante perda de cartilagem e extensas alterações ósseas subcondrais.

Praticamente todos os componentes extracelulares da cartilagem articular são afetados na OA. O colágeno tipo II é degradado por metaloproteinases de matriz. Apesar de os condrócitos continuamente sintetizarem e secretarem proteoglicanas durante a progressão da doença, a degradação, em última análise, excede a síntese, e a composição das proteoglicanas é alterada. As células inflamatórias são escassas, mas citocinas e fatores difusíveis associados a outras condições inflamatórias, particularmente o TGF-β (que induz metaloproteinases de matriz), o TNF, prostaglandinas e o óxido nítrico, foram implicados na osteoartrite.

Influências ambientais e genéticas contribuem para a patogenia da OA. Os principais fatores ambientais dizem respeito ao envelhecimento e estresse biomecânico. A associação com o envelhecimento é forte; a prevalência da OA aumenta exponencialmente após os 50 anos, e cerca de 40% das pessoas com idade superior a 70 anos são afetadas. Os estudos familiares e de gêmeos sugerem que o risco de OA é a soma de múltiplos genes, cada um com um pequeno efeito. Estudos de genes candidatos e estudos de associação pangenômica mostram que a OA é geneticamente heterogênea.

Morfologia

Nos estágios iniciais da osteoartrite, os condrócitos proliferam, formando agrupamentos (a chamada clonagem). Ao mesmo tempo, o conteúdo aquoso da matriz aumenta e a concentração de proteoglicanas diminui. As fibras de colágeno tipo II normalmente dispostas horizontalmente na zona superficial são clivadas, dando origem a fissuras e fendas na superfície articular (Fig. 26-39*A*). Isso se manifesta como uma superfície articular granular e macia. Finalmente, os condrócitos morrem e porções de cartilagem em toda a sua espessura são esmagadas. Os pedaços deslocados de cartilagem e osso subcondral flutuam no interior da articulação, formando corpos livres (“ratos articulares” — *joint mice*). A placa exposta do osso subcondral torna-se a nova superfície articular, e o atrito com a superfície oposta suaviza e alisa o osso exposto, dando-lhe a aparência de marfim polido (eburnação óssea) (Fig. 26-39*B*). Ocorrem refortalecimento e esclerose do osso esponjoso subjacente. Pequenas fraturas através do osso articular são comuns, e as lacunas de fratura permitem que o líquido sinovial seja forçado para as regiões subcondrais em um mecanismo de válvula unidirecional. A coleção loculada de líquido aumenta em tamanho, formando cistos de parede fibrosa. Os osteófitos com formato de cogumelo (projeções ósseas) se desenvolvem nas margens da superfície articular e são envolvidos por fibrocartilagem e cartilagem hialina que gradualmente ossificam. A membrana sinovial em geral é levemente congesta e fibrótica, podendo apresentar células inflamatórias dispersas.

FIGURA 26-39 Osteoartrite. **A**, Demonstração histológica da característica de fibrilação da cartilagem articular. **B**, Superfície articular degenerada expondo osso subcondral (1), cisto subcondral (2) e cartilagem articular residual (3).

Curso Clínico

A osteoartrite é uma doença insidiosa. Pacientes com doença primária geralmente são assintomáticos até por volta dos 50 anos de idade. Se uma pessoa jovem apresenta alterações significativas de osteoartrite, uma pesquisa à procura da causa de base deve ser realizada. Os sintomas característicos incluem dor profunda que piora com o uso, rigidez matinal, crepitação e limitação da amplitude de movimentos. A compressão nos forames espinais por osteófitos resulta em pinçamento das raízes nervosas cervicais e lombares, com dor radicular, espasmos musculares, atrofia muscular e *deficits* neurológicos. Tipicamente, apenas uma ou algumas articulações são envolvidas, exceto na rara variante generalizada. As articulações mais comumente envolvidas incluem os quadris (Fig. 26-40), joelhos, vértebras lombares inferiores e cervicais, as articulações interfalangianas proximais e distais dos dedos, as primeiras articulações carpometacarpianas, e as primeiras articulações tarsometatarsais. Característicos em mulheres, mas não em homens, são os *nódulos de Heberden* — osteófitos proeminentes nas articulações interfalangianas distais. Os punhos, cotovelos e ombros geralmente são poupados. Com o tempo, deformidade articular pode ocorrer, mas, ao contrário da artrite reumatoide (ver adiante), não ocorre fusão (Fig. 26-41). O nível de gravidade da doença detectada por radiografia, no entanto, não se correlaciona bem com a dor e a incapacidade. Ainda não existem meios satisfatórios de prevenção da osteoartrite primária, nem métodos efetivos de interromper sua progressão. Terapia inclui o manejo da dor, modificação de atividade e, para os casos graves, a artroplastia.

FIGURA 26-40 Osteoartrite severa do quadril. O espaço da articulação é reduzido, e há esclerose subcondral com cistos radiolúcidos ovais espalhados e osteófitos periféricos bordeados *(setas)*.

FIGURA 26-41 Comparação das características morfológicas da artrite reumatoide e da osteoartrite.

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é um distúrbio inflamatório crônico de origem autoimune, que pode afetar muitos tecidos e órgãos, mas principalmente ataca as articulações, produzindo sinovite inflamatória proliferativa e não supurativa. A AR frequentemente progride para destruição da cartilagem articular e anquilose das articulações. Lesões extra-articulares podem envolver a pele, o coração, os vasos sanguíneos e os pulmões, e, portanto, as manifestações clínicas podem se assemelhar a outras doenças autoimunes sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico ou esclerodermia. A prevalência nos Estados Unidos é de aproximadamente 1%. Os picos da doença vão da 2ª à 4ª décadas de vida, e ela é três vezes mais comum em mulheres do que homens.

Patogenia

Tal como em outras doenças autoimunes, predisposição genética e fatores ambientais contribuem para o desenvolvimento, progressão e cronicidade da doença. As alterações patológicas são mediadas por anticorpos contra autoantígenos e inflamação mediada por citocinas, predominantemente secretadas por células T CD4 + (Fig. 26-42).

Genes de suscetibilidade (HLA, outros)

Fatores ambientais (p. ex., infecção, tabagismo)

Falha de tolerância, ativação desregulada de linfócitos

Modificação enzimática (p. ex., citrulinização) de autoproteínas

Respostas das células T e B aos antígenos próprios (incluindo antígenos em tecidos articulares)

Célula T_H17

Células T_H1

Anticorpos

Fibroblastos
Condrócitos
Células sinoviais

Proliferação

Liberação de colagenase, estromelisina, elastase, PGE2, e outras enzimas

Formação de *pannus*; destruição de osso, cartilagem; fibrose; anquilose

FIGURA 26-42 Processos principais envolvidos na patogenia da artrite reumatoide.

Os linfócitos T CD4 + auxiliares (T_H) podem iniciar a resposta autoimune na AR por reação com um agente artritogênico, talvez microbiano ou um autoantígeno. As células T produzem citocinas que estimulam outras células inflamatórias para efetuar a lesão do tecido. Embora um grande número de citocinas possa ser isolado a partir de articulações inflamadas, as mais importantes incluem:

- IFN-γ a partir de células T_H1 ativa os macrófagos e células sinoviais residentes.
- IL-17, que a partir de células T_H17 recruta neutrófilos e monócitos.
- TNF e IL-1 de macrófagos, que estimulam as células sinoviais a segregar proteases que destroem a cartilagem hialina.
- RANKL, expresso em células T ativadas, que estimula a reabsorção óssea.

Desses, o TNF tem sido implicado mais firmemente na patogenia da AR, e antagonistas de TNF têm sido comprovadamente eficazes nas terapias para a doença (ver adiante).

A sinóvia da AR contém centros germinativos com folículos secundários e plasmócitos abundantes que produzem anticorpos, alguns dos quais contra autoantígenos. Muitos dos autoanticorpos produzidos em órgãos linfoides e na membrana sinovial são específicos para *peptídios citrulinados* (PCC), em que os resíduos de arginina são convertidos em citrulina após a tradução. Na AR, os complexos antígeno-anticorpo contendo fibrinogênio citrulinado, colágeno tipo II, α-enolase e vimentina se depositam nas articulações. Os anticorpos

contra esses peptídios são marcadores diagnósticos da doença e podem mediar lesão articular. As evidências sugerem que os níveis elevados de anticorpos anti-PCC, em combinação com uma resposta de células T para as proteínas citrulinadas, contribuem para que a doença se torne crônica. Além disso, cerca de 80% dos pacientes têm autoanticorpos IgM e IgA no soro que se ligam às porções Fc de suas próprias imunoglobulinas. Esses autoanticorpos são denominados *fator reumatoide* e podem também ser depositados em articulações como complexos imunes, embora não estejam uniformemente presentes em todos os pacientes com AR e possam ser encontrados em indivíduos sem a doença, de modo que a sua relação com a patogenia é questionável.

Estima-se que 50% do risco de desenvolvimento de AR está relacionado com a suscetibilidade genética herdada. Alelos *HLA-DRB1* específicos estão ligados à artrite reumatoide, e esses alelos compartilham uma sequência comum de aminoácidos numa região polimórfica da cadeia β, que é designada *epítopo compartilhado*. O epítopo compartilhado localiza-se na fissura de ligação ao antígeno da molécula DR. Presume-se que essa seja a localização precisa de ligação dos antígenos artritogênicos que iniciam a sinovite inflamatória. Estudos de ligação e de associação ampla do genoma também implicaram o gene *PTPN22*. O *PTPN22* codifica uma proteína tirosina-fosfatase que possivelmente inibe a ativação de células T.

O artritogênico ambiental cujos antígenos iniciam a AR pela ativação de células B ou T permanece incerto. Os PCCs são produzidos durante a inflamação, e por isso insultos como infecção e tabagismo podem promover citrulinização de autoproteínas, criando novos epítopos que desencadeiam reações autoimunes. A reação imunológica robusta para esses autoantígenos sugere que eles podem ser agentes artritogênicos importantes.

Morfologia

Articulações

AR normalmente se manifesta como uma artrite simétrica que afeta principalmente as articulações pequenas das mãos e dos pés. A sinóvia torna-se visivelmente edematosa, espessada e hiperplásica, fazendo com que seu contorno liso fique coberto de vilosidades delicadas e bulbosas (Fig. 26-43*A*, *B*). As características histológicas incluem (1) proliferação e **hiperplasia de células sinoviais**; (2) **denso infiltrado inflamatório** (frequentemente formando folículos linfoides) de células T auxiliares CD4 +, células B, plasmócitos, células dendríticas e macrófagos (Fig. 26-43*C*.); (3) aumento da vascularização devido a angiogênese; (4) exsudato fibrinopurulento na superfície sinovial articular; (5) atividade osteoclástica no osso subjacente, permitindo que a sinóvia penetre no osso e cause erosões periarticulares e cistos subcondrais. Em conjunto, as alterações acima produzem o ***pannus***: uma massa de sinóvia edematosa, células inflamatórias, tecido de granulação e fibroblastos, que cresce ao longo da cartilagem articular e causa sua erosão. Com o tempo, após a cartilagem ter sido destruída, o *pannus* liga os ossos opostos para formar uma **anquilose fibrosa**, que finalmente ossifica e resulta na fusão dos ossos, chamada de **anquilose óssea** (Fig. 26-41).

FIGURA 26-43 Artrite reumatoide. **A**, Visão esquemática da lesão articular. **B**, Pequeno aumento revela hipertrofia sinovial marcante com a formação das vilosidades. **C**, Em maior aumento, tecido subsinovial contendo um agregado linfoide denso. (**A**, Modificado de Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2:364, 2002.)

Pele

Nódulos reumatoides subcutâneos são as lesões cutâneas mais comuns. Ocorrem em cerca de 25% dos indivíduos afetados, geralmente naqueles com doença grave, e surge em regiões da pele sujeitas à pressão, incluindo a face ulnar do antebraço, cotovelos, região occipital e área lombossacral. É menos comum se formarem nos pulmões, baço, pericárdio, miocárdio, valvas cardíacas, aorta e outras vísceras. Os nódulos reumatoides são firmes, indolores, arredondados a ovais, e surgem no tecido subcutâneo. Microscopicamente, eles lembram granulomas necrosantes com uma zona central de necrose fibrinoide rodeada por uma rima proeminente de macrófagos ativados e numerosos linfócitos e plasmócitos (Fig. 26-44).

FIGURA 26-44 Nódulo reumatoide composto por necrose central margeada por histiócitos em paliçada.

Vasos Sanguíneos

Os indivíduos afetados com doença grave erosiva, nódulos reumatoides, e altos títulos de fator reumatoide estão em risco de desenvolver **vasculite** (Cap. 11). A vasculite necrosante aguda envolve pequenas e grandes artérias. Pode envolver a pleura, pericárdio ou pulmão, evoluindo para processos fibrosantes crônicos. Frequentemente, os segmentos de pequenas artérias, como os *vasa nervorum* e as artérias digitais, são obstruídos por uma endarterite obliterante, resultando em neuropatia periférica, úlceras e gangrena. Vasculite leucocitoclástica produz púrpura, úlceras cutâneas, e infarto do leito ungueal. Alterações oculares, tais como uveíte e ceratoconjuntivite (semelhante à síndrome de Sjögren, Cap. 6), podem ser proeminentes.

Curso Clínico

Em cerca de metade dos pacientes, AR pode começar lenta e insidiosamente com mal-estar, fadiga e dor musculoesquelética generalizada, provavelmente mediada por IL-1 e TNF. Depois de várias semanas a meses, as articulações são envolvidas. O padrão do envolvimento das articulações varia, mas em geral é simétrico, e as pequenas articulações são afetadas antes das maiores. Os sintomas com frequência se desenvolvem nas mãos (articulações interfalangianas proximais e metacarpofalangianas) e nos pés, seguidos pelo punho, cotovelo, tornozelo e joelho. Raramente, a coluna cervical superior está envolvida, mas a região lombossacral e os quadris geralmente são poupados.

As articulações envolvidas ficam edemaciadas, quentes e doloridas, e particularmente rígidas após horas seguidas de sono ou após inatividade. O paciente típico tem aumento progressivo das articulações e diminuição da amplitude de movimento, evoluindo para a anquilose completa, com os maiores danos ocorrendo nos primeiros 4 ou 5 anos. Cerca de 20% dos indivíduos afetados experimentam períodos de remissão parcial ou completa, mas os sintomas inevitavelmente voltam e envolvem articulações anteriormente não afetadas. Uma minoria dos indivíduos (10%) tem um início agudo ao longo de vários dias com sintomas graves e envolvimento

poliarticular.

Inflamação nos tendões, ligamentos e, ocasionalmente, no músculo esquelético adjacente frequentemente acompanha a artrite e produz o desvio radial característico do punho, desvio ulnar dos dedos e flexão-hiperextensão dos dedos (deformidade em pescoço de cisne, deformidade *boutonnière*). O resultado final é um conjunto sem estabilidade, além de mínima ou nenhuma amplitude de movimento. Grandes cistos sinoviais, como o *cisto de Baker* na parte posterior do joelho, podem se desenvolver como aumento da pressão intra-articular, causando hérnia da membrana sinovial. Aspectos radiográficos característicos são os derrames articulares e a osteopenia justa-articular, com erosões e estreitamento da cavidade articular e perda da cartilagem (Fig. 26-45).

FIGURA 26-45 Artrite reumatoide da mão. Características incluem osteopenia difusa, acentuada perda dos espaços articulares das articulações do carpo, metacarpofalangianas e interfalangianas, erosões ósseas periarticulares, e desvio cubital dos dedos.

O envolvimento de vários sistemas deve ser diferenciado de outras formas de artrite crônica (lúpus, esclerodermia, doença de Lyme). O diagnóstico de AR é sustentado por (1) achados radiográficos característicos, (2) líquido sinovial estéril, turvo, com diminuição da viscosidade, malformação do coágulo de mucina, e neutrófilos portadores de inclusões e (3) a combinação do fator reumatoide e do anticorpo anti-CCP (80% dos pacientes).

O tratamento da artrite reumatoide tem o objetivo de aliviar a dor e inflamação e retardar ou conter a destruição articular. As terapias incluem corticosteroides e os medicamentos modificadores da doença biológicos ou sintéticos, tais como o metotrexate, e, mais notavelmente, os antagonistas de TNF. Esses medicamentos previnem ou retardam a destruição das articulações, que é a maior fonte de deficiência e alteraram a história

natural da doença para melhor. No entanto, os agentes anti-TNF não são curativos, e os pacientes devem ser mantidos com os antagonistas de TNF para evitar surtos da doença. Outros agentes biológicos que interferem com respostas de linfócitos T e B também são aprovados para uso terapêutico.

As complicações em longo prazo incluem *amiloidose sistêmica* (Cap. 6) em 5% a 10% dos pacientes e infecção por organismos oportunistas em pacientes que recebem anti-TNF em longo prazo ou outros agentes imunossupressores.

Artrite Juvenil Idiopática

A artrite juvenil idiopática (AJI) é um grupo heterogêneo de doenças de causa desconhecida, que se apresenta com artrite antes dos 16 anos e persiste por pelo menos 6 semanas. A prevalência é de 30.000 a 50.000 nos Estados Unidos. Em comparação à AR, na AJI (1) a oligoartrite é mais comum, (2) a doença sistêmica é mais frequente, (3) grandes articulações são mais afetadas do que as pequenas, (4) nódulos reumatoides e o fator reumatoide estão geralmente ausentes, e (5) a soropositividade para anticorpos antinucleares (ANA) é comum. A patogenia é desconhecida, mas semelhante à AR do adulto; fatores de risco incluem variantes *HLA* e *PTPN22*. Também como na AR do adulto, prejuízos na AJI parecem ser causados por células T_H1 e T_H17 e pelos mediadores IL-1, IL-17, TNF, e IFN-γ.

As tentativas de subclassificação da AJI são baseadas em variáveis clínicas (p. ex., oligoarticular, sistêmica) e laboratoriais (ANA, títulos de fator reumatoide). Alguns desses subgrupos (p. ex., sistêmico, poliarticular, com fator reumatoide positivo; relacionados a entesite, que se refere ao envolvimento dos locais de inserção dos ligamentos e da cartilagem no osso; oligoarticular) parecem representar entidades definidas, enquanto outros (p. ex., poliarticular fator com reumatoide negativo; psoriásico) permanecem heterogêneos. O tratamento consiste em regimes similares aos da AR do adulto, com algum sucesso utilizando um anticorpo do receptor de IL-6 de forma sistêmica. O prognóstico em longo prazo da AJI é muito variável. Embora muitos indivíduos afetados possam ter doença crônica, apenas cerca de 10% desenvolvem incapacidade funcional grave.

Espondiloartropatias Soronegativas

A espondiloartropatias também são um grupo heterogêneo de doenças unificadas pelas seguintes características:

- Alterações patológicas nas inserções ligamentares em vez da sinóvia.
- Envolvimento das articulações sacroilíacas, com ou sem outras articulações.
- Ausência de fator reumatoide.
- Associação ao HLA-B27.

As manifestações são imunomediadas e acionadas por uma resposta de células T presumivelmente dirigida contra um antígeno indefinido, provavelmente infeccioso, que pode reagir de forma cruzada com moléculas nativas do sistema musculoesquelético.

Espondilite Anquilosante

A espondilite anquilosante provoca a destruição da cartilagem articular e anquilose óssea, especialmente das articulações sacroilíacas e apofisárias (entre tuberosidades e processos vertebrais). É também conhecida como *espondilite reumatoide* e *doença de Marie-Strümpell*. A doença que envolve as articulações sacroilíacas e as vértebras se torna sintomática na 2ª e 3ª décadas de vida, como dor lombar e imobilidade da coluna vertebral. O envolvimento das articulações periféricas, como os quadris, joelhos e ombros, ocorre em pelo menos um terço dos pacientes. Aproximadamente 90% dos pacientes são positivos para HLA-B27; associações também foram encontradas com o gene do receptor de IL-23.

Artrite Reativa

A artrite reativa é definida pela tríade de artrite, uretrite ou cervicite não gonocócica, e conjuntivite. A maioria dos indivíduos afetados compreende homens nos seus 20 ou 30 anos, e mais de 80% são HLA-B27 positivos. Essa forma de artrite também afeta indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A doença é provavelmente causada por uma reação autoimune iniciada por infecção anterior do sistema geniturinário (*Chlamydia*) ou o trato gastrointestinal (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*).

Os sintomas de artrite se desenvolvem dentro de algumas semanas após o ataque de uretrite ou diarreia. Rigidez articular e dor lombar são sintomas iniciais comuns. Os tornozelos, joelhos e pés são afetados com maior frequência, em geral num padrão assimétrico. A sinovite de uma bainha do tendão digital produz o dedo da mão ou do pé em salsicha, e a ossificação dos locais de inserção dos tendões e ligamentos leva à formação de esporões do calcâneo e excrescências ósseas. Os pacientes com doença crônica grave apresentam envolvimento de coluna indistinguível da espondilite anquilosante. O envolvimento extra-articular se manifesta como balanite inflamatória, conjuntivite, anomalias de condução cardíaca e regurgitação aórtica. Os episódios de artrite geralmente aumentam e diminuem ao longo de várias semanas a 6 meses. Quase 50% dos indivíduos afetados têm artrite recorrente, tendinite e dor lombossacral.

Artrite Associada à Enterite

A artrite associada à enterite é causada por infecção gastrointestinal por *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, entre outros. As membranas celulares desses organismos têm lipopolissacarídeos como um componente principal, e eles estimulam uma variedade de respostas imunológicas. A artrite aparece abruptamente e tende a envolver os joelhos e tornozelos, bem como, ocasionalmente, os punhos e os dedos das mãos e dos pés. Ao contrário da artrite reativa, ela dura cerca de 1 ano, geralmente cessando após esse período, e apenas raramente é acompanhada de espondilite anquilosante.

Artrite Psoriásica

A artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória crônica associada à psoríase que afeta as articulações periféricas e axiais e as ênteses (ligamentos e tendões). A suscetibilidade à doença é geneticamente determinada e relacionada com alelos HLA-B27 e HLA-Cw6. Os sintomas se manifestam entre as idades de 30 e 50 anos. Desenvolve-se em mais de 10% da população com psoríase, normalmente ao mesmo tempo ou após o aparecimento da doença da pele. Embora as articulações sacroilíacas estejam envolvidas em 20% dos pacientes, essa é predominantemente uma artrite periférica das mãos e dos pés. As articulações interfalangianas distais das mãos e dos pés são as primeiras afetadas em uma distribuição assimétrica em mais de 50% dos pacientes, produzindo a deformidade característica em "lápis na xícara", (ao contrário de AR, que, como se sabe, tipicamente envolve as articulações interfalangianas proximais). Histologicamente, a artrite psoriásica é similar à artrite reumatoide. A artrite psoriásica, entretanto, não costuma ser grave, as remissões são mais frequentes, e a destruição articular é menos comum.

Artrite Infecciosa

Microrganismos de todos os tipos podem se alojar nas articulações durante uma disseminação hematogênica. Estruturas articulares também podem ser infectadas por inoculação direta ou por contiguidade a partir de um abscesso de partes moles ou foco de osteomielite. A artrite infecciosa é potencialmente séria, pois pode causar rápida destruição articular, levando a deformidades permanentes.

Artrite Supurativa

As infecções bacterianas que causam a artrite supurativa aguda geralmente entram nas articulações a partir de regiões distantes por disseminação hematogênica. Em recém-nascidos, há um aumento da incidência de disseminação por contiguidade a partir de osteomielite epifisária subjacente. A artrite por *H. influenzae* predomina em crianças menores de 2 anos de idade, o *S. aureus* é o principal agente causador em crianças mais velhas e adultos, e o gonococo é predominante durante o final da adolescência e início da vida adulta. Os indivíduos com anemia falciforme apresentam uma propensão para infecção por *Salmonella* em qualquer idade. Essas infecções articulares afetam ambos os sexos de modo similar, exceto para artrite gonocócica, que é vista em especial nas mulheres sexualmente ativas. Os indivíduos com deficiências dos componentes do complexo de ataque à membrana do complemento (C5, C6 e C7) são suscetíveis a infecções por gonococos disseminadas e, consequentemente, à artrite. Outras condições predisponentes incluem deficiências imunológicas (congênitas e adquiridas), doença debilitante, trauma articular, artrite crônica de qualquer causa e abuso de drogas intravenosas.

O quadro clássico é o desenvolvimento súbito de uma articulação muito dolorosa e edemaciada com restrição funcional. Os achados sistêmicos de febre, leucocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação são comuns. Na infecção gonocócica disseminada, os sintomas são mais subagudos. Em 90% dos casos não gonocócicos, a infecção envolve apenas uma única articulação, geralmente o joelho, seguida frequentemente pelas articulações do quadril, ombro, cotovelo, punho e esternoclavicular. As articulações axiais são mais frequentemente envolvidas em usuários de drogas. A aspiração articular é diagnóstica se for evidenciado fluido purulento em que o agente causal possa ser identificado. Reconhecimento rápido e tratamento antimicrobiano efetivo podem evitar a destruição articular.

Artrite Micobacteriana

A artrite micobacteriana é uma infecção crônica progressiva monoarticular, causada pelo *M. tuberculosis*, que ocorre em todas as faixas etárias, especialmente em adultos. Em geral desenvolve-se como uma complicação de uma osteomielite concomitante ou após a disseminação hematogênica a partir de um sítio de infecção visceral (comumente pulmonar). O início é insidioso, com dor gradual e progressiva. Os sintomas sistêmicos podem ou não estar presentes. A contaminação por micobactérias de uma articulação induz a formação de granulomas confluentes com necrose caseosa central. A sinóvia afetada pode crescer como um *pannus* sobre a cartilagem articular e causar erosão do osso ao longo das margens articulares. A doença crônica resulta em anquilose fibrosa e obliteração do espaço articular. As articulações de suporte de peso geralmente são afetadas, em particular os quadris, joelhos e tornozelos, em ordem decrescente de frequência.

Artrite de Lyme

Artrite de Lyme é causada por infecção pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que é transmitida pelo carrapato de veados do complexo *Ixodes ricinus*. É a principal doença transmitida por artrópode nos Estados Unidos. Em sua forma clássica, a doença de Lyme envolve progressivamente múltiplos sistemas, conforme descrito no Capítulo 8. A infecção inicial da pele é seguida após vários dias ou semanas pela disseminação do organismo para outros sítios, especialmente para as articulações.

Aproximadamente 60% a 80% dos indivíduos não tratados com a doença desenvolvem a artrite na fase tardia. A artrite envolve principalmente as grandes articulações, especialmente os joelhos, ombros, cotovelos e tornozelos, em ordem decrescente de frequência. Normalmente, uma ou duas articulações são afetadas de cada vez, e os ataques duram de algumas semanas a meses, migrando para novos locais. Os espiroquetas só são identificados em cerca de 25% das articulações com artrite, mas o diagnóstico pode ser confirmado por teste sorológico para detecção de anticorpos anti-*Borrelia*. A maioria dos indivíduos responde à terapia com antibióticos.

A artrite crônica que é refratária aos antimicrobianos se desenvolve em aproximadamente 10% dos indivíduos afetados. Em muitos desses pacientes, a *Borrelia* não é detectada no fluido das articulações, mesmo por PCR. Foi proposto que as respostas celulares (especialmente T_H1) e humorais à proteína A de superfície da *Borrelia* podem desencadear a uma artrite autoimune, mas isso não foi comprovado.

Membrana sinovial infectada exibe uma sinovite crônica marcada por hiperplasia de sinoviócitos, deposição de fibrina, infiltrados de células mononucleares (principalmente células T CD4 +), e espessamento em casca de cebola das paredes arteriais. A morfologia nos casos graves pode se assemelhar às encontradas na artrite reumatoide.

Artrite Viral

A artrite pode ocorrer no contexto de uma grande variedade de infecções virais, incluindo os alfavírus, parvovírus B19, rubéola, vírus Epstein-Barr e os vírus das hepatites B e C. As manifestações da artrite variam desde sintomas agudos a subagudos. Os sintomas articulares podem ser causados por infecção direta da articulação pelo vírus, como pode ser visto na rubéola e algumas infecções de alfavírus, ou por uma reação autoimune gerada pela infecção, como é visto em outras formas de artrites reativas ou pós-infecciosas. Uma variedade de condições reumatológicas, incluindo artrite reativa, artrite psoriásica e artrite séptica, pode se desenvolver em indivíduos infectados com o HIV. A patogenia de algumas dessas formas de artrite crônica associada ao HIV é provavelmente autoimune. As terapias antirretrovirais reduziram a gravidade da artrite associada ao HIV.

Artrite Induzida por Cristais

Os depósitos de cristais nas articulações estão associados a uma variedade de desordens articulares agudas e crônicas. Cristais endógenos que demonstraram ser patogênicos incluem urato monossódico (*gota*), di-hidrato de pirofostato de cálcio (*pseudogota*), e fosfato de cálcio básico. Os cristais exógenos, tais como cristais de ésteres de corticosteroides e talco, e os biomateriais polietileno e metilmetacrilato, também podem induzir à doença articular. O silicone, o polietileno e o metilmetacrilato são utilizados em articulações protéticas, e seus debris, que se acumulam com o uso e desgaste em longo prazo, podem resultar em artrite local e fracasso da prótese. Cristais endógenos e exógenos provocam doenças, desencadeando uma cascata mediada por citocinas que destrói a cartilagem.

Gota

A gota é marcada por ataques transitórios de artrite aguda iniciados pela cristalização de urato monossódico dentro e em torno das articulações. A gota pode ser dividida em formas primária e secundária (Tabela 26-7), ambas compartilhando a característica comum de hiperuricemia. Na forma primária (90% dos casos), a gota é a principal manifestação da doença e a causa é geralmente desconhecida. Na gota secundária (10% dos casos), o ácido úrico é aumentado devido a uma causa conhecida, que geralmente domina o quadro clínico.

Tabela 26-7

Classificação de Gota

Categoria Clínica	Produção de Ácido Úrico	Excreção de Ácido Úrico
Gota Primária (90%)		
Defeitos enzimáticos desconhecidos (85%-90%)	↑ (maioria) ↑↑ (minoria) Normal	Normal ↑ ↓
Defeitos enzimáticos conhecidos (p. ex., deficiência de HGPRT parcial)	↑	Normal
Gota Secundária (10%)		
O aumento da rotatividade de ácido nucleico (p. ex., leucemia)	↑↑	↑
Doença renal crônica	Normal	↓
Congênita (p. ex., síndrome de Lesch-Nyhan deficiência de HGPRT)	↑↑	↑

HGPRT, hipoxantina guanina fosforibosil transferase.

Patogenia

A hiperuricemia (nível de urato no plasma acima de 6,8 mg/ dL) é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento de gota. Níveis elevados de ácido úrico podem resultar de superprodução ou excreção reduzida ou ambas (Tabela 26-7). O metabolismo do ácido úrico pode ser resumido como se segue:

- Síntese: O ácido úrico é o produto final do catabolismo das purinas. O aumento da síntese de urato reflete tipicamente alguma anomalia na produção de purinas. A síntese de nucleotídeos de purina, por sua vez, envolve duas vias interligadas. Na via *de novo*, os nucleotídeos de purinas são sintetizados a partir de precursores não purina, e, na via de recuperação, são sintetizados a partir de bases livres de purina provenientes da alimentação e do catabolismo de nucleotídeos de purina.
- Excreção: O ácido úrico é filtrado da circulação pelos glomérulos e reabsorvido quase que completamente pelo túbulo proximal do rim. Uma pequena fração do ácido úrico reabsorvido é secretada pelo néfron distal e excretada na urina.

A hiperuricemia pode resultar tanto da superprodução como da excreção reduzida. A grande maioria dos casos de *gota primária* é causada por um aumento da biossíntese de ácido úrico por razões desconhecidas. Uma minoria de pacientes tem superprodução por causa de defeitos enzimáticos identificáveis. Por exemplo, a

deficiência parcial de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (HGPRT) interrompe a via de recuperação, e assim metabólitos de purina não podem ser recuperados e são degradados em ácido úrico. A ausência completa de HGPRT também resulta em hiperuricemia, mas as manifestações neurológicas significativas dessa condição (*síndrome de Lesch-Nyhan*) dominam o quadro clínico, de modo que a gota é classificada como *secundária*. Gota secundária também pode ser causada pelo aumento da produção (p. ex., lise celular rápida durante a quimioterapia para a leucemia) ou diminuição da excreção (doença renal crônica).

A inflamação na gota é desencadeada pela precipitação de cristais de urato monossódico (UMS) nas articulações, o que resulta na produção de citocinas que recrutam leucócitos (Fig. 26-46). Os macrófagos fagocitam o UMS, e o sensor intracelular, o inflamassomo (Cap. 3), reconhece os cristais. O inflamassomo ativa a caspase-1, a qual está envolvida na produção de algumas citocinas biologicamente ativas, mais notavelmente a IL-1. A IL-1 é pró-inflamatória e promove o acúmulo de neutrófilos e macrófagos na articulação. Essas células, por sua vez, liberam outras citocinas, radicais livres, proteases e metabólitos de ácido araquidônico, que recrutam mais leucócitos e lesam a articulação. Cristais de urato podem também ativar o sistema complemento, que conduz à geração de subprodutos de complemento quimiotáticos. Essas cascatas desencadeiam uma artrite aguda, que, tipicamente, remite espontaneamente em dias ou semanas.

FIGURA 26-46 A patogenia da artrite gotosa aguda. LTB4, leucotrieno B4; IL-1β, interleucina-1β.

A solubilidade do UMS em uma articulação é modulada pela temperatura e composição química do fluido. O fluido sinovial é inerentemente um solvente de urato monossódico mais pobre que o plasma. A temperatura mais baixa das articulações periféricas também favorece a precipitação. A cristalização é dependente da presença de agentes de nucleação, tais como fibras de colágeno insolúveis, sulfato de condroitina, proteoglicanas e fragmentos de cartilagem.

A hiperuricemia não conduz necessariamente à artrite gotosa. Muitos fatores contribuem para a conversão de uma hiperuricemia assintomática na gota primária, incluindo os seguintes:

- Idade do indivíduo e duração da hiperuricemia. A gota geralmente aparece depois dos 20 a 30 anos de hiperuricemia.
- Predisposição genética. Além das anomalias bem definidas ligadas ao X da HGPRT, a gota primária segue um padrão de herança multifatorial e ocorre em famílias. Polimorfismos em genes envolvidos no transporte de

urato e homeostase (URAT1 e GLUT9) também estão associados com a gota.

- O consumo abusivo de álcool.
- Obesidade.
- Fármacos (p. ex., tiazidas) que reduzem a excreção de urato.
- Toxicidade pelo chumbo (a chamada gota saturnina).

Os ataques repetidos de artrite aguda provocam finalmente a gota tofácea crônica e a formação de tofos nas membranas sinoviais inflamadas e nos tecidos periarticulares. Danos graves à cartilagem se desenvolvem e a função das articulações é comprometida.

Morfologia

As alterações morfológicas distintas na gota são: (1) artrite aguda, (2) artrite tofácea crônica, (3) tofos em vários locais, e (4) nefropatia gotosa.

A **artrite aguda** se caracteriza por um denso infiltrado neutrofílico que permeia a sinóvia e o fluido sinovial. Cristais de UMS são frequentemente encontrados no citoplasma dos neutrófilos e são organizados em pequenos agregados na membrana sinovial. Eles são longos, finos, e em forma de agulha, e são negativamente birrefringentes. A sinóvia é edemaciada e congesta, além de conter linfócitos, plasmócitos e macrófagos dispersos. Quando o episódio de cristalização regride e os cristais são ressolubilizados, há remissão do ataque agudo.

A **artrite tofácea crônica** evolui da precipitação repetitiva de cristais de urato durante os ataques agudos. O UMS é incrustado na superfície articular, formando depósitos visíveis na membrana sinovial (Fig. 26-47*A*). A membrana sinovial torna-se hiperplásica, fibrótica e espessada por células inflamatórias, e forma um *pannus* que destrói a cartilagem subjacente e conduz a erosões ósseas justa-articulares. Em casos graves, ocorre a anquilose fibrosa ou óssea, resultando em perda da função da articulação.

FIGURA 26-47 Gota. **A**, Primeiro pododáctilo amputado, com tofos brancos e macios envolvendo os tecidos articulares. **B**, Tofo gotoso — um agregado de cristais de urato dissolvidos é cercado por fibroblastos reativos, células inflamatórias mononucleares e células gigantes. **C**, Cristais de urato têm forma de agulha e são birrefringentes negativamente sob a luz polarizada.

Os **tofos são as marcas patognomônicas da gota**. Eles são formados por grandes agregados de cristais de urato cercados por uma reação inflamatória intensa, com células gigantes do tipo corpo estranho (Fig. 26-47*B,C*). Os tofos podem aparecer na cartilagem articular, ligamentos, tendões e bursas. Menos frequentemente podem ocorrer nos tecidos moles (lóbulos das orelhas, dedos) ou rins. Os tofos superficiais podem causar ulcerações na pele sobrejacente.

A **nefropatia gotosa** (Cap. 20) se refere a complicações renais causadas por cristais de UMS ou tofos no interstício medular renal ou nos túbulos. As complicações incluem nefrolitíase de ácido úrico e pielonefrite,

especialmente quando os uratos induzem à obstrução urinária.

Curso Clínico

A gota é mais comum em homens e depois de 30 anos de idade. Pacientes com obesidade, síndrome metabólica, excesso de consumo de álcool e insuficiência renal estão em maior risco.

Quatro estágios clínicos são reconhecidos:

- *Hiperuricemia assintomática* aparece em torno da puberdade no sexo masculino e após a menopausa em mulheres.
- A *artrite aguda* apresenta-se depois de vários anos com o aparecimento súbito de dor excruciante nas articulações associada à hiperemia localizada e calor. Os sintomas constitucionais são incomuns, com exceção de febre branda ocasional. A grande maioria dos ataques iniciais é monoarticular; 50% ocorrem na primeira articulação metatarsofalangiana. Eventualmente, cerca de 90% dos indivíduos afetados apresentam ataques agudos nos seguintes locais (em ordem decrescente de frequência): peito do pé, tornozelos, calcanhares, joelhos, punhos, dedos e cotovelos. Se não for tratada, a artrite gotosa aguda pode durar algumas horas a semanas, mas gradualmente ocorre resolução completa.
- *Período intercrítico assintomático*: A resolução da artrite aguda leva a um intervalo livre de sintomas. Embora alguns pacientes nunca experimentem outro ataque, a maioria passa por um segundo episódio agudo nos próximos meses ou anos. Na ausência de uma terapia apropriada, os ataques recorrem em intervalos curtos e frequentemente se tornam poliarticulares.
- A *gota tofácea crônica* se desenvolve, em média, cerca de 12 anos após o ataque agudo inicial. Nessa fase, as radiografias mostram uma erosão óssea justa-articular característica, causada por reabsorção óssea osteoclástica e perda do espaço articular. A progressão leva a uma doença grave e incapacitante.

As manifestações renais algumas vezes aparecem na forma de cólica renal associada à passagem de cálculos, podendo progredir para nefropatia gotosa crônica. Cerca de 20% dos pacientes com gota crônica morrem de insuficiência renal. Muitos medicamentos estão disponíveis para interromper ou prevenir ataques agudos de artrite e mobilizar os depósitos tofáceos. O uso desses medicamentos é importante porque vários aspectos dessa doença estão relacionados com a duração e gravidade da hiperuricemia. Em geral, a gota não encurta a expectativa de vida, mas pode prejudicar a sua qualidade.

Doença da Deposição de Cristais de Pirofosfato de Cálcio (Pseudogota)

A doença da deposição de cristais de pirofosfato de cálcio (DPPC), também conhecida como *pseudogota* ou *condrocalcinose*, ocorre geralmente em indivíduos com mais de 50 anos de idade e se torna mais comum com o aumento da idade, chegando a uma prevalência de 30% a 60% naqueles com 85 anos ou mais. Os sexos e as raças são igualmente afetados. A DPPC é dividida em tipos esporádico (idiopático), hereditário e secundário. Numa variante autossômica dominante, os cristais se desenvolvem relativamente cedo na vida e estão associados a osteoartrite severa. A doença é causada por mutações germinativas no canal de transporte de pirofosfato. A forma secundária está associada a várias desordens, incluindo danos anteriores na articulação, hiperparatireoidismo, hemocromatose, hipomagnesemia, hipotireoidismo, ocronose e diabetes.

Fisiopatologia

A base para a formação de cristais não é conhecida, mas estudos sugerem que proteoglicanas da cartilagem articular, que normalmente inibem a mineralização, são degradadas, permitindo a cristalização em torno de condrócitos. Como na gota, a inflamação é causada pela ativação do inflamassomo em macrófagos (Fig. 26-46).

Morfologia

Os cristais se desenvolvem primeiro na cartilagem articular, meniscos e discos intervertebrais, e à medida que os depósitos aumentam, podem romper-se e espalhar-se para a articulação. Os cristais formam depósitos calcários, friáveis, brancos, que são vistos histologicamente em preparações coradas como agregados ovais roxo-azulados (Fig. 26-48*A*). Cristais individuais são romboides, entre 0,5 e 5 mm em sua maior dimensão (Fig. 26-

48*B*), e são positivamente birrefringentes. A inflamação, se estiver presente, é geralmente mais leve que a da gota.

A

B

FIGURA 26-48 Pseudogota. **A**, Depósitos estão presentes na cartilagem e são constituídos de material basofílico amorfo. **B**, Esfregaço com cristais de pirofosfato de cálcio.

DPPC é frequentemente assintomática. No entanto, pode produzir artrite aguda, subaguda ou crônica, que pode ser confundida com a osteoartrite ou artrite reumatoide. O envolvimento articular pode durar de alguns dias a semanas, sendo mono ou poliarticular; os joelhos, seguidos pelos punhos, cotovelos, ombros e tornozelos, são as regiões mais comumente afetadas. Por fim, cerca de 50% dos pacientes experimentam dano articular significativo. A terapia usada é a de suporte. Não há nenhum tratamento conhecido que impeça ou retarde a formação de cristais.

Conceitos-chave

Artrite

- A **osteoartrite (doença articular degenerativa)**, a doença mais comum das articulações, é um processo degenerativo da cartilagem articular, em que a degradação da matriz excede a sua síntese. A inflamação é mínima e, normalmente, secundária. A produção local de citocinas inflamatórias pode contribuir para a progressão da degeneração das articulações.
- A **artrite reumatoide (AR)** é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta principalmente as pequenas articulações, mas pode ser sistêmica. A AR é causada por uma resposta imune celular e humoral contra antígenos próprios, particularmente proteínas citrulinadas. TNF desempenha um papel central, e antagonistas contra TNF apresentam benefício clínico.
- As **espondiloartropatias soronegativas** são um grupo heterogêneo de artrites provavelmente autoimunes, que preferencialmente envolve as articulações sacroilíaca e intervertebrais e está associado ao HLA-B27.
- A **artrite supurativa** descreve a infecção direta de um espaço articular por bactérias.
- A **doença de Lyme** é uma infecção sistêmica por *Borrelia burgdorferi* que se manifesta, em parte, como uma artrite infecciosa, possivelmente com um componente autoimune em fases crônicas.
- **Gota e pseudogota** são resultado de reações inflamatórias desencadeadas pela precipitação de urato ou pirofosfato de cálcio, respectivamente.

Tumores das Articulações e Condições Semelhantes a Tumores

Lesões semelhantes a tumores como ganglions, cistos sinoviais, e corpos osteocondrais frouxos geralmente envolvem articulações e bainhas de tendões. Elas geralmente resultam de trauma ou de processos degenerativos e são muito mais comuns do que as neoplasias. As neoplasias primárias são raras, geralmente benignas e remetem às células e aos tipos de tecido (membrana sinovial, gordura, vasos sanguíneos, tecido fibroso e cartilagem) nativos das articulações e suas estruturas relacionadas. Os tumores malignos são raros; esses são discutidos mais adiante, com os tumores de partes moles.

Ganglion e Cistos Sinoviais

Um *ganglion* é um cisto pequeno (1-1,5 cm) que é quase sempre localizado perto de uma cápsula articular ou bainha de um tendão. Uma localização comum é ao redor das articulações do punho, onde aparece como um nódulo translucente, firme e flutuante do tamanho de um grão-de-bico. Ele surge como resultado da degeneração cística ou mixoide do tecido conjuntivo; por conseguinte, a parede do cisto carece de um revestimento celular. A lesão pode ser multilocular e aumenta através da coalescência das áreas adjacentes de alteração mixoide. O fluido que preenche o cisto é similar ao fluido sinovial; entretanto, não existe comunicação com o espaço articular. Apesar do nome, a lesão não tem relação com os gânglios do sistema nervoso.

A herniação da sinóvia através de uma cápsula articular ou a dilatação maciça de uma bursa pode produzir um *cisto sinovial*. Um exemplo bem reconhecido é o cisto sinovial que se forma no espaço poplíteo no contexto da artrite reumatoide (*cisto de Baker*). O revestimento sinovial pode ser hiperplásico e contêm células inflamatórias e fibrina.

Tumor de Células Gigantes Tenossinovial

O *tumor de células gigantes tenossinovial* é o termo usado para várias neoplasias benignas intimamente

relacionadas que se desenvolvem no revestimento sinovial das articulações, bainhas dos tendões e bursas. Variantes clínicas do tumor de células gigantes tenossinovial incluem o *tipo difuso* (anteriormente conhecido como *sinovite vilonodular pigmentada*), e a *forma localizada* (também conhecida como *tumor de células gigantes de bainha do tendão*). Enquanto a forma difusa tende a envolver grandes articulações, o tipo localizado geralmente ocorre como um nódulo evidente ligado à bainha de um tendão, geralmente na mão. Ambas as variantes, diagnosticadas geralmente dos 20 aos 40 anos, afetam os sexos de modo equivalente.

Patogenia

Esses tumores abrigam uma translocação cromossômica somática recíproca, t(1; 2) (p13; q37), resultando em fusão do gene promotor α-3 de colágeno tipo VI com sequência de codificação do gene do fator de estimulação de colônias de monócitos (M-CSF, do inglês, *monocyte colony-stimulating factor*). Como resultado, as células tumorais sobre-expressam M-CSF, o qual, através de efeitos autócrinos e parácrinos, estimula a proliferação de macrófagos, de um modo semelhante ao tumor de células gigantes do osso (ver anteriormente).

Morfologia

Os tumores de células gigantes tenossinoviais são castanho-avermelhados a amarelo-alaranjados. Em tumores difusos, a sinóvia normalmente lisa é convertida em um tapete enrolado por dobras vermelho-acastanhadas, com projeções digitiformes e nódulos (Fig. 26-49*A*). Em contraste, os tumores localizados são bem circunscritos. As células neoplásicas, que respondem por apenas 2% a 16% das células na massa, são poligonais, de tamanho moderado, e se assemelham a sinoviócitos (Fig. 26-49*B*). Na variante difusa, elas estão disseminadas ao longo da superfície e infiltram o compartimento subsinovial. Em tumores nodulares, as células crescem em um agregado sólido que pode ser ligado à membrana sinovial por um pedículo. Ambas as variantes são marcadamente infiltradas por macrófagos, e podem conter hemossiderina ou lipídio espumoso. Células gigantes multinucleadas dispersas e fibrose irregular são comumente presentes.

FIGURA 26-49 Tumor tenossinovial de células gigantes, tipo difuso. **A**, Membrana sinovial excisada com lençóis e nódulos típicos da sinovite vilonodular pigmentada *(seta)*. **B**, Lençóis de células em proliferação em tumor tenossinovial de células gigantes abaulando o revestimento sinovial.

Aspectos Clínicos

Tumores de células gigantes tenossinoviais difusos se apresentam no joelho em 80% dos casos, seguido em frequência pelo quadril, tornozelo e articulação calcaneocuboide. Os indivíduos afetados geralmente se queixam de dor, limitação e inchaço recorrente semelhante à artrite monoarticular. A progressão do tumor limita a

amplitude de movimentos da articulação e faz com que ela se torne rígida e firme. Algumas vezes uma massa palpável pode ser encontrada. Os tumores agressivos fazem uma erosão nos ossos e tecidos moles adjacentes, causando confusão com outros tipos de neoplasias. Por outro lado, a variante localizada se manifesta como uma massa solitária, de crescimento lento e indolor, que frequentemente envolve a bainha de tendões ao longo de punhos e dedos das mãos; trata-se da neoplasia mesenquimal mais comum das mãos. A erosão cortical do osso adjacente ocorre em cerca de 15% dos casos. Ambos os tipos são passíveis de excisão cirúrgica, mas a recorrência é comum. Os ensaios clínicos utilizando antagonistas de sinalização M-CSF produziram respostas encorajadoras.

Partes moles

Em termos de natureza clínica e patológica, as partes moles referem-se ao tecido não epitelial excluindo-se o esqueleto, articulações, sistema nervoso central e tecidos hematopoiéticos e linfoide. Embora as condições não neoplásicas possam envolver as partes moles, elas raramente se limitam a esse compartimento, de modo que a área de patologia de partes moles se restringe às neoplasias. Com exceção de neoplasias do músculo esquelético, os tumores de partes moles benignos superam os seus homólogos malignos, os sarcomas, em 100 vezes. Nos Estados Unidos, a incidência de sarcomas de partes moles é de cerca de 12.000 por ano, o que é menos do que 1% de todos os cânceres. Os sarcomas, no entanto, causam 2% de toda a mortalidade por câncer, refletindo o seu comportamento agressivo. A maioria dos tumores de partes moles surge nas extremidades, especialmente na coxa. Aproximadamente 15% ocorrem em crianças, mas a incidência aumenta com a idade.

Patogenia

A maioria dos sarcomas é esporádica e não tem nenhuma causa predisponente conhecida. Uma pequena minoria das neoplasias de partes moles está associada a mutações germinativas em genes supressores de tumores (neurofibromatose 1, síndrome de Gardner, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Osler-Weber-Rendu). Alguns tumores podem ser ligados a exposições ambientais conhecidas, tais como radiação, queimaduras ou toxinas.

Ao contrário de tumores como carcinoma de cólon, que normalmente surgem a partir de lesões precursoras facilmente reconhecidas, a origem dos sarcomas é desconhecida. O melhor palpite é de que esses tumores surgem a partir de células-tronco mesenquimais pluripotentes, que adquirem mutações somáticas "motoristas" em oncogenes e genes supressores de tumor. Apesar dos mecanismos heterogêneos de tumorigênese entre os sarcomas, algumas generalizações podem ser feitas com base em sua complexidade cariotípica:

- Cariótipo simples (15% a 20%): Como muitas leucemias e linfomas, sarcomas são tumores frequentemente euploides com uma única ou com um número limitado de alterações cromossômicas (Tabela 26-8) que ocorrem precocemente na tumorigênese e são específicas o suficiente para servir como marcadores diagnósticos. Os tumores com essas características mais comumente surgem nos doentes mais jovens e tendem a ter uma aparência monomórfica microscopicamente. Exemplos incluem o sarcoma de Ewing, descrito anteriormente, e o sarcoma sinovial. Em alguns casos, o efeito oncogênico desses rearranjos é razoavelmente bem compreendido, mas em outros casos permanece desconhecido (Tabela 26-8).

Tabela 26-8

Anormalidades Cromossômicas em Tumores de Tecidos Moles

Tumor	Anormalidade Citogenética	Fusão de Genes	Função Proposta
Tumores da família do sarcoma de Ewing Condrossarcoma mixoide extraesquelético Tumor de pequenas células redondas desmoplásico Sarcoma de células claras	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12 t(9;22)(q22;q12) t(11;22)(p13;q12) t(12;22)(q13;q12)	*EWS-FLI1* *EWS-ERG* *EWS-CHN* *EWS-WT1* *EWS-ATF1*	Proteína desordenada com múltiplas funções, incluindo a transcrição aberrante, regulação do ciclo celular, emenda de RNA e telomerase
Lipossarcoma — tipos mixoide e de células redondas	t(12; 16) (q13; p11)	*FUS-DDIT3*	Parada na diferenciação adipócitos
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11;q11)	*SS18-SSX1* *SS18-SSX2* *SS18-SSX4*	Fatores de transcrição quiméricos, interrompe o controle do ciclo celular
Rabdomiossarcoma —tipo alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	*PAX3-FOXO1* *PAX7-FOXO1*	Fatores de transcrição quiméricos, afeta a diferenciação do músculo esquelético
Dermatofibrossarcoma *protuberans*	t(17;22)(q22;q15)	*COLA1-PDGFB*	Sobre-expressão do promotor conduzido de PDGF-β, estimulação autócrina
Sarcoma alveolar de partes moles	t(X;17)(p11.2;q25)	*TFE3-ASPL*	Desconhecida
Fibrossarcoma infantil	t(12;15)(p13;q23)	*ETV6-NTRK3*	Tirosina-cinase quimérica leva ao caminho constitutivamente ativo Ras/MAPK
Fasciite Nodular	t(22;17)	*MYH9-USP6*	Desconhecida

• Cariótipo complexo (80% a 85%): Esses tumores são geralmente aneuploides ou poliploides e apresentam ganhos e perdas cromossômicos múltiplos e severos, nenhum dos quais sendo recorrentes, uma característica que provavelmente leva a uma anomalia subjacente que produz instabilidade genômica. Exemplos incluem leiomiossarcomas e sarcomas indiferenciados. Tais tumores são mais comuns em adultos e tendem a ser morfologicamente pleomórficos.

A classificação dos tumores de partes moles continua a evoluir à medida que novas anomalias genéticas moleculares são identificadas. Clinicamente, tumores de partes moles variam de lesões autolimitadas benignas que exigem tratamento mínimo, aos de grau intermediário, com tumores localmente agressivos com risco metastático mínimo, e, finalmente, às neoplasias altamente agressivas com risco de metástases e mortalidade significativas. O termo sarcoma, nesse cenário, é aplicado de forma um tanto inconsistente, de modo que alguns, mas não todos os tumores localmente agressivos, se enquadram nessa categoria. Tumores com potencial metastático significativo são, obviamente, considerados sarcomas. A classificação patológica integra a morfologia (p. ex., diferenciação muscular), a imuno-histoquímica e o diagnóstico molecular (Tabela 26-9). Além do diagnóstico preciso, o grau (grau de diferenciação) e estágio (tamanho e profundidade) são importantes indicadores de prognóstico.

Tabela 26-9

Tumores de Partes Moles

Categoria	Comportamento	Tipo de Tumor	Locais Comuns	Idade (em Anos)	Morfologia
Adiposo	Benigno	Lipoma	Extremidade superficial, tronco	40-60	Tecido adiposo maduro
	Maligno	Lipossarcoma bem diferenciado Lipossarcoma mixoide	Extremidade profunda, retroperitônio Coxa, perna	50-60 30s	Tecido adiposo com células fusiformes atípicas espalhados Matriz mixoide, vasos em "pata de galinha", células redondas, lipoblastos
Fibroso	Benigno	Fasciite nodular Fibromatose profunda	Braço, antebraço Parede Abdominal	20-30 30-40	Tecido de crescimento de cultura, hemácias extravasadas, Colágeno denso, fascículos, unidirecionais longos
Músculo esquelético	Benigno	Rabdomioma	Cabeça e pescoço	0-60	Rabdomioblastos poligonais, células "aranha"
	Maligno	Rabdomiossarcoma alveolar Rabdomiossarcoma embrionário	Extremidades, cavidades Trato geniturinário	5-15 1-5	Células redondas uniformes discoesivas entre septos Células fusiformes, células primitivas "estriadas"
Músculo liso	Benigno	Leiomioma	Extremidades	20s	Uniforme, células eosinófilas fusiformes em fascículos
	Maligno	Leiomiossarcoma	Coxa, retroperitônio	40-60	Células eosinófilas pleomórficas
Vascular	Benigno	Hemangioma	Cabeça e pescoço	0-10	Massa circunscrita de canais capilares ou venosos
	Maligno	Angiossarcoma	Pele, extremidade inferior profunda	50-80	Canais capilares infiltrantes
Bainha nervosa	Benigno	Schwannoma Neurofibroma	Cabeça e pescoço Aberto, cutâneo, subcutâneo	20-50 10-20+	Encapsulado, estroma fibrilar, paliçada nuclear Mixoide, colágeno viscoso, fascículos soltos, mastócitos
	Maligno	Tumor maligno da bainha do nervo periférico	Extremidades, cintura escapular	20-50	Fascículos amontoados, atipia, atividade mitótica, necrose
Histotipo incerto	Benigno	Tumor fibroso solitário	Pelve, pleura	20-70	Ramificação vasos ectasiados
	Maligno	Sarcoma sinovial Sarcoma pleomórfico indiferenciado Sarcoma alveolar de tecidos moles Sarcoma de células claras	Coxa, perna Coxa Tronco, extremidades Tendões, extremidades	15-40 40-70 15-35 20-40	Fascículos amontoados de células fusiformes, uniformes, basófilos Estruturas pseudoglandulares Alto grau, células anaplásicas poligonais, redondas ou fusiformes Núcleos bizarros, mitoses atípicas, necrose Múltiplos nódulos de células redondas eosinófilas, septos Lençóis de células fusiformes pálidas ou claras, células gigantes semelhantes a grinalda

Tendo isso como uma ideia inicial, vamos considerar a seguir alguns tumores representativos ou especialmente ilustrativos de partes moles.

Tumores de Tecido Adiposo

Lipoma

O lipoma, um tumor benigno da gordura, é o tumor de partes moles mais comum da vida adulta. Esses tumores são subclassificados de acordo com a morfologia e/ou características moleculares características em lipoma convencional, fibrolipoma, angiolipoma, lipoma de células fusiformes e mielolipoma.

Morfologia

O lipoma convencional, o subtipo mais comum, é uma massa bem encapsulada de adipócitos maduros. Geralmente surge no tecido subcutâneo das extremidades proximais e tronco, mais frequentemente durante a idade adulta média. Raramente os lipomas são grandes, intramusculares e mal circunscritos.

Os lipomas são moles, móveis e indolores (exceto o angiolipoma) e em geral são curados com uma excisão simples.

Lipossarcoma

O lipossarcoma é um dos sarcomas mais comuns da vida adulta. Ele ocorre principalmente em pessoas com 50 a 60 anos de idade nos tecidos moles profundos das extremidades proximais e no retroperitônio. Amplificação do 12q13-q15 e a translocação t(12; 16) são características do lipossarcoma bem diferenciado e mixoide, respectivamente. Um dos genes-chave na região amplificada do cromossomo 12q é *MDM2*, que você vai lembrar, codifica um potente inibidor do p53. Os lipossarcomas pleomórficos contêm cariótipos complexos sem anomalias genéticas reproduzíveis.

Morfologia

Lipossarcomas são histologicamente divididos em três subtipos morfológicos:

- Os lipossarcomas bem diferenciados contêm adipócitos com células fusiformes atípicas esparsas (Fig. 26-50*A*).

A B

FIGURA 26-50 Lipossarcoma. **A**, Subtipo bem diferenciado consiste em adipócitos maduros e células fusiformes dispersas com núcleos hipercromáticos. **B**, Lipossarcoma mixoide com substância fundamental abundante e uma rica rede capilar na qual estão espalhados os adipócitos imaturos e células redondas a ovais mais primitivas.

- O lipossarcoma mixoide contém matriz extracelular abundante e basofílica, capilares arborizantes e células primitivas em vários estágios de diferenciação adipocítica, reminiscentes da gordura fetal (Fig. 26-50B).
- Lipossarcomas pleomórficos são compostos por lençóis de células anaplásicas, com núcleos bizarros e quantidades variáveis de adipócitos imaturos (lipoblastos).

Todos os tipos de lipossarcoma recorrem localmente e muitas vezes de forma repetida, a menos que sejam excisados de modo adequado. A variante bem diferenciada é relativamente indolente, o tipo mixoide/células redondas é intermediário no seu comportamento maligno, e a variante pleomórfica geralmente é agressiva e frequentemente gera metástases.

Tumores Fibrosos

Fasciite Nodular

A fasciite nodular é uma proliferação autolimitada de fibroblastos e miofibroblastos que normalmente ocorre em adultos jovens nas extremidades superiores. Uma história de trauma está presente em aproximadamente 25% dos casos e os tumores crescem rapidamente ao longo de várias semanas ou meses, tipicamente não mais do que 5 cm. No passado, a fasciite nodular foi considerada uma lesão inflamatória reativa, porém a identificação da t(17; 22), que produz um gene de fusão *MYH9-USP6*, indica que ela é uma proliferação clonal, embora autolimitada. Parece que falta às células proliferativas alguma marca registrada de

câncer, como, talvez, a capacidade de evitar a senescência. Curiosamente, o COA (ver anteriormente), outro tumor que fica em uma zona cinzenta entre proliferações reativas e neoplásicas, também contém genes de fusão *USP6*. A fasciite nodular normalmente regride espontaneamente e, se extirpada, raramente recorre.

Morfologia

As lesões da fasciite nodular surgem na derme profunda, no subcutâneo ou no músculo. Macroscopicamente, a lesão é menor que 5 cm, circunscrita, ou ligeiramente infiltrativa. A lesão é ricamente celular e contém fibroblastos e miofibroblastos tumefeitos e de aparência imatura, dispostos randomicamente ou em fascículos curtos que lembram fibroblastos de cultura de tecidos (Fig. 26-51). É típico um gradiente de maturação (zoneamento) que vai de celular, frouxo e mixoide a organizado e fibroso. As células variam em tamanho e forma (fusiformes a estreladas), apresentam nucléolos conspícuos e abundantes figuras mitóticas. Linfócitos e hemácias extravasadas são comuns, mas neutrófilos são incomuns.

FIGURA 26-51 Fasciite nodular com células fusiformes tumefeitas, orientadas aleatoriamente e cercadas por estroma mixoide. Observe a atividade mitótica *(cabeças de setas)* e as hemácias extravasadas.

Fibromatoses

Fibromatose Superficial

A fibromatose superficial é uma proliferação de fibroblastos infiltrativa que pode causar deformidade local, mas tem um curso clínico inócuo. Todas as formas de fibromatose superficial afetam mais homens do que mulheres. Elas são caracterizadas por fascículos largos e longos, nodulares ou mal definidos de fibroblastos, rodeados por abundante colágeno denso. Vários subtipos clínicos foram identificados:

- Palmar (*contratura de Dupuytren*): Espessamento irregular ou nodular da fáscia palmar uni ou bilateral (50%). Após alguns anos, a fixação da lesão à pele sobrejacente leva à formação de rugosidades de abaulamentos. Ao mesmo tempo, desenvolve-se uma contratura com flexão, principalmente do quarto e quinto dedos da mão,

lenta e progressivamente.

• Plantar: Comum em pacientes jovens, unilateral e sem contraturas.
• Peniana (*doença de Peyronie*): Induração ou massa palpável no aspecto dorsolateral do pênis. Eventualmente, pode causar curvatura anormal da haste ou constrição da uretra, ou ambas.

Em cerca de 20% a 25% dos casos, as fibromatoses palmar e plantar se estabilizam e não progridem, em alguns casos apresentando resolução espontânea. Algumas lesões recorrem após a excisão, particularmente a variante plantar.

Fibromatose Profunda (Tumores Desmoides)

Fibromatoses profundas são massas grandes, infiltrativas, que frequentemente recorrem, mas não metastatizam. Ocorrem com mais frequência da adolescência até os 30 anos, predominantemente em mulheres. A fibromatose abdominal geralmente surge nas estruturas do musculoaponeuróticas da parede abdominal anterior, mas os tumores podem surgir nas cinturas dos membros ou no mesentério. Fibromatoses profundas contêm mutações nos genes *APC* ou β-catenina, ambos os quais levam a um aumento da sinalização de Wnt. A maioria dos tumores é esporádica, mas os indivíduos com polipose adenomatosa familiar (síndrome de Gardner, Cap. 17), que têm mutações germinativas *APC*, estão predispostos a fibromatose profunda.

Morfologia

Fibromatoses são massas branco-acizentadas, firmes e mal demarcadas, que variam de 1 a 15 cm em seu maior diâmetro. Elas são elásticas e resistentes, e exibem infiltração marcante dos músculos, nervos e gordura adjacente. Fibroblastos citologicamente brandos, dispostos em amplos fascículos curvos em meio ao colágeno denso, são o padrão histológico característico (Fig. 26-52). A histologia se assemelha a uma cicatriz.

FIGURA 26-52 Fibromatose infiltrando entre as células do músculo esquelético.

Além da possibilidade de ser desfigurante ou incapacitante, a fibromatose profunda é, por vezes, dolorosa. Por causa da natureza extensivamente infiltrante, a excisão completa é muitas vezes difícil. Os esforços recentes têm

se concentrado na terapia com inibidores de ciclo-oxigenase 2, inibidores de tirosina-cinase, ou bloqueio hormonal (tamoxifeno).

Tumores de Músculo Esquelético

Neoplasias do músculo esquelético, em contraste com outros histotipos mesenquimais, são quase todas malignas. A variante benigna, o rabdomioma, é frequente em indivíduos com esclerose tuberosa e é discutida no Capítulo 28.

Rabdomiossarcoma

Rabdomiossarcoma é um tumor mesenquimal maligno com diferenciação para músculo esquelético. Três subtipos são reconhecidos: o *alveolar* (20%), o *embrionário* (60%) e o *pleomórfico* (20%). O rabdomiossarcoma (alveolar e embrionário) é o sarcoma de partes moles mais comum na infância e adolescência, geralmente aparecendo antes dos 20 anos. O rabdomiossarcoma pleomórfico é visto predominantemente em adultos. As formas pediátricas surgem, muitas vezes, nos seios nasais, cabeça e pescoço e no trato geniturinário, locais que normalmente não contêm muito músculo esquelético, ressaltando a noção de que sarcomas não surgem de células musculares maduras, terminalmente diferenciadas. Os subtipos embrionário e pleomórfico são geneticamente heterogêneos. O rabdomiossarcoma alveolar contém, frequentemente, fusões do gene *FOXO1* tanto com o gene *PAX3* quanto com o *PAX7*, rearranjos marcados pela presença das translocações (2; 13) ou (1; 13), respectivamente. O PAX3 é um fator de transcrição que inicia a diferenciação muscular esquelética, e parece que a proteína de fusão quimérica PAX3-FOXO1 interfere com o programa de expressão gênica que comanda a diferenciação, um mecanismo semelhante a muitas das proteínas de fusão do fator de transcrição encontradas em várias formas de leucemia aguda.

Morfologia

O rabdomiossarcoma embrionário se apresenta como massa infiltrativa, ecida e acinzentada. As células tumorais imitam o músculo esquelético em várias fases do desenvolvimento embrionário e consistem em lençóis tanto de células redondas primitivas como de células fusiformes em estroma mixoide (Fig. 26-53*A*). Os rabdomioblastos com estriações cruzadas visíveis podem estar presentes. O **sarcoma botrioide**, descrito no Capítulo 22, é uma variante do rabdomiossarcoma embrionário que se desenvolve nas paredes das estruturas ocas, revestidas por mucosas, como a nasofaringe, ducto biliar comum, bexiga e vagina. No local onde o tumor entra em contato com a mucosa de um órgão, forma-se uma zona submucosa de hipercelularidade, conhecida como **camada de câmbio**.

FIGURA 26-53 Rabdomiossarcoma. **A**, Subtipo embrionário, composto de células malignas que vão desde primitivas e redondas até densamente eosinófilas com diferenciação para músculo esquelético. **B**, Rabdomiossarcoma alveolar com diversos espaços, revestidos por células tumorais redondas, uniformes, não coesivas.

O rabdomiossarcoma alveolar é atravessado por uma rede de septos fibrosos que dividem as células em aglomerados ou agregados, criando uma semelhança grosseira com os alvéolos pulmonares. As células no centro

dos agregados são descoesivas, enquanto aquelas na periferia se aderem ao septo. As células tumorais são redondas, uniformes, com pouco citoplasma — estrias transversais não são uma característica comum (Fig. 26-53*B*).

O **rabdomiossarcoma pleomórfico** é caracterizado por numerosas células tumorais eosinfolílicas e grandes, algumas vezes multinucleadas e bizarras, e pode assemelhar-se histologicamente a outros sarcomas pleomórficos. Marcadores imuno-histoquímicos (p. ex., miogenina) são normalmente necessários para confirmar a diferenciação rabdomioblástica.

Rabdomiossarcomas são neoplasias agressivas, geralmente tratadas com quimioterapia e cirurgia, com ou sem radioterapia. O tipo histológico e a localização do tumor influenciam a sobrevida. A variante botrioide de rabdomiossarcoma embrionário tem o melhor prognóstico, enquanto o subtipo pleomórfico é muitas vezes fatal.

Tumores do Músculo Liso

Leiomioma

O leiomioma, um tumor benigno do músculo liso, muitas vezes, surge no útero; na verdade, os leiomiomas uterinos são a neoplasia mais comum em mulheres (Cap. 22). Desenvolvem-se em 77% das mulheres e, dependendo do seu número, tamanho e localização, podem causar vários sintomas, incluindo a infertilidade. Leiomiomas também podem surgir nos músculos eretores de pelos (*leiomiomas pilares*) encontrados na pele, mamilos, escroto, lábios e, raramente, nos tecidos moles profundos e camadas musculares do intestino. Leiomiomas pilares podem ser múltiplos e dolorosos. O fenótipo de múltiplos leiomiomas cutâneos pode ser transmitido como um traço autossômico dominante que também está associado aos leiomiomas uterinos e ao carcinoma de células renais — a *síndrome de leiomiomatose hereditária e de câncer de células renais*. Essa desordem está associada à mutação com perda de função no gene da fumarato hidratase, localizada no cromossomo 1q42.3. A fumarato hidratase é uma enzima que participa no ciclo de Krebs e essa associação constitui, assim, um exemplo intrigante da ligação entre alterações metabólicas e certas formas de neoplasia.

Leiomiomas de partes moles têm geralmente de 1 a 2 cm e são compostos por fascículos de células fusiformes densamente eosinófilas, que tendem a se cruzarem em ângulos retos. As células tumorais apresentam um núcleo alongado e de extremidades arredondadas, com mínima atipia e poucas figuras de mitose. Lesões solitárias são facilmente curadas. No entanto, tumores múltiplos podem ser tão numerosos que a remoção cirúrgica completa é impraticável.

Leiomiossarcoma

O leiomiossarcoma é responsável por 10% a 20% dos sarcomas de partes moles. Ocorrem em adultos e acometem mais mulheres do que homens. A maioria desenvolve-se nos tecidos moles profundos das extremidades e no retroperitônio. Uma forma particularmente mortal surge a partir dos grandes vasos, especialmente a veia cava inferior. O leiomiossarcoma têm genótipos complexos que resultam de defeitos que levam a uma profunda instabilidade genômica.

Morfologia

Os leiomiossarcomas apresentam-se como massas firmes e indolores. Os tumores retroperitoneais podem ser grandes e volumosos, causando sintomas abdominais. Eles consistem de células fusiformes eosinófilas com núcleos de extremidades arredondadas, hipercromáticos, dispostos em fascículos entrelaçados. Ultraestruturalmente, as células tumorais contêm feixes de filamentos finos com corpos densos e vesículas pinocíticas, e células individuais são cercadas por lâmina basal. Na imuno-histoquímica, elas se coram com anticorpos para actina de músculo liso e desmina.

O tratamento depende do tamanho, localização e grau do tumor. Leiomiossarcomas superficiais ou cutâneos são geralmente pequenos e têm um bom prognóstico, ao passo que os do retroperitônio são grandes, não podem ser totalmente extirpados e causam a morte tanto por extensão local quanto por disseminação metastática,

especialmente para os pulmões.

Tumores de Origem Incerta

Embora muitos tumores de partes moles possam ser atribuídos aos tipos histológicos reconhecíveis, uma grande proporção de tumores não recapitula qualquer linhagem mesenquimal conhecida. Esse grupo inclui exemplos com cariótipos simples e complexos; um de cada tipo está descrito a seguir.

Sarcoma Sinovial

O sarcoma sinovial foi assim chamado porque os primeiros casos descritos surgiram nos tecidos moles perto da articulação do joelho, e uma relação morfológica com membrana sinovial foi postulada. No entanto, esse nome é um equívoco, uma vez que esses tumores podem se apresentar em locais (parede torácica, cabeça e pescoço) que carecem de membrana sinovial e suas características morfológicas são inconsistentes com a origem em sinoviócitos. Sarcomas sinoviais são responsáveis por aproximadamente 10% de todos os sarcomas de partes moles e são classificados como o quarto tipo de sarcoma mais comum. A maioria ocorre em pessoas na faixa dos 20 aos 40 anos. Os pacientes geralmente apresentam-se com uma massa profunda que está presente há vários anos. A maioria dos sarcomas sinoviais mostra uma translocação cromossômica característica t (x; 18) (p11; q11), produzindo genes de fusão *SS18-SSX1*, *-SSX2* ou *-SSX4* que codificam fatores de transcrição quiméricos.

Morfologia

Sarcomas sinoviais são morfologicamente mono ou bifásicos. O sarcoma sinovial monofásico é constituído por células fusiformes uniformes com citoplasma escasso e cromatina densa crescendo em fascículos curtos e amontoados. Muitos tumores historicamente classificados como fibrossarcomas provavelmente seriam classificados como sarcomas sinoviais nos dias de hoje. Os tumores podem calcificar. O tipo bifásico contém, além do componente de células fusiformes descrito, estruturas semelhantes a glândulas compostas de células epitelioides cuboides a colunares (Fig. 26-54). A imuno-histoquímica é útil para identificar esses tumores, uma vez que as células de tumor, especialmente no tipo bifásico, são positivas para os marcadores epiteliais (p. ex., queratinas), diferenciando-os da maioria dos outros sarcomas.

FIGURA 26-54 Sarcoma sinovial revelando a aparência bifásica clássica com células fusiformes e arranjos semelhantes a glândulas.

Sarcomas sinoviais são tratados de forma agressiva com a cirurgia de preservação de membro e frequentemente quimioterapia. A sobrevida em 5 anos varia de 25% a 62%, em relação ao estágio e à idade do paciente. Os lugares mais comuns de metástases são o pulmão e, ocasionalmente, os linfonodos regionais.

Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado

Sarcoma pleomórfico indiferenciado (SPI) inclui tumores mesenquimais malignos com células pleomórficas de alto grau, que não podem ser classificados em outra categoria com uma combinação de histomorfologia, imunofenotipagem, ultraestrutura ou genética molecular. Apesar dos avanços na caracterização molecular de sarcomas, o SPI representa a maior categoria de sarcomas em adultos. A maioria surge nos tecidos moles profundos das extremidades, especialmente na coxa de adultos de meia-idade ou mais velhos. O diagnóstico de *fibro-histiocitoma maligno* (FHM), às vezes usado como sinônimo de SPI, não é mais utilizado porque (1) a categoria incluiu ambos os tumores indiferenciados e outros que foram reclassificados com métodos de imuno-histoquímica ou moleculares, e (2) não existe consenso para a definição morfológica de fibro-histiocítico. Não surpreendentemente, as mudanças genéticas reproduzíveis não são típicas do SPI. A maioria dos tumores é aneuploide, com múltiplas alterações cromossômicas estruturais e numéricas.

Morfologia

SPI são geralmente grandes massas carnosas, branco-acinzentadas, e podem crescer bastante (10 a 20 cm), dependendo do compartimento anatômico. Necrose e hemorragia são comuns. Eles consistem em lençóis de células poligonais a fusiformes, anaplásicas e grandes, com núcleos hipercromáticos irregulares e, muitas vezes, bizarros (Fig. 26-55). As figuras de mitose, incluindo formas não simétricas atípicas, são abundantes, como o é a necrose de coagulação. Por definição, as células tumorais não possuem diferenciação junto a linhagens

reconhecidas.

FIGURA 26-55 Sarcoma pleomórfico indiferenciado revelando células anaplásicas fusiformes a poligonais.

SPI são tumores malignos agressivos, tratados com cirurgia e quimioterapia adjuvante e/ou radioterapia. O prognóstico é geralmente pobre, com metástases em 30% a 50% dos casos.

Conceitos-chave

Tumores de Tecidos Moles

- A categoria das neoplasias de partes moles descreve tumores que não se enquadram nas categorias de epitelial, esquelético, sistema nervoso central, hematopoiético ou tecidos linfoides. Um sarcoma é um tumor mesenquimal maligno.
  - Apesar de todos os tumores de partes moles provavelmente surgirem de células-fonte mesenquimais pluripotentes, em vez de células maduras, os tumores podem ser classificados em:
  - Tumores que recapitulam um tecido mesenquimal maduro (p. ex., músculo esquelético), que podem ser ainda subdivididos em formas benignas e malignas.
  - Tumores compostos por células para as quais não existe qualquer contrapartida normal (p. ex., sarcoma sinovial, sarcoma pleomórfico indiferenciado).
- Os sarcomas com cariótipo simples demonstram anormalidades cromossômicas e moleculares reproduzíveis que contribuem para a patogenia e são suficientemente específicos para ter utilidade diagnóstica.
- A maioria dos sarcomas adultos tem cariótipos complexos, tende a ser pleomórfica e geneticamente heterogênea, com um prognóstico pobre.

Agradecimento

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Andrew Rosenberg por sua excepcional contribuição para edições anteriores deste capítulo.

Leituras sugeridas

Estrutura Básica e Biologia do Osso

Cohen, M. M., Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A*. 2006; 140:2646–2706.

Kogianni, G., Noble, B. S. The biology of osteocytes. *Curr Osteoporos Rep*. 2007; 5:81–86.

Olsen, B. R., Reginato, A. M., Wang, W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000; 16:191–220.

Raisz, L. G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem*. 1999; 45:1353–1358.

Zaidi, M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*. 2007; 13:791–801.

Displasias Esqueléticas

Askmyr, M. K., Fasth, A., Richter, J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol*. 2008; 140:597–609.

Kornak, U., Kasper, D., BÃpsl, M. R., et al. Loss of the ClC-7 Chloride Channel Leads to Osteopetrosis in Mice and Man. *Cell*. 2001; 104:205–215.

Krakow, D., Rimoin, D. L. The skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2010; 12:327–341.

Martin, E., Shapiro, J. R. Osteogenesis imperfecta:epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep*. 2007; 5:91–97.

Van Dijk, F. S., Pals, G., Van Rijn, R. R., et al. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010; 53:1–5.

Osteoporose

Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:1701–1712.

Mosekilde, L. Mechanisms of age-related bone loss. *Novartis Found Symp*. 2001; 235:150–166. [discussion 66-71].

Russell, R. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008; 19:733–759.

Styrkarsdottir, U., Halldorsson, B. V., Gretarsdottir, S., et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med*. 2008; 358:2355–2365.

Doença de Paget

Roodman, G. D., Windle, J. J. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005; 115:200–208.

Singer, F. R. The Etiology of Paget's Disease of Bone: Viral and Genetic Interactions. *Cell Metabolism*. 2011; 13:5–6.

Whyte, M. P. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med*. 2006; 355:593–600.

Doenças Ósseas Metabólicas

Mazzaferro, S., Pasquali, M., Pirrò, G., et al. The bone and the kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2010; 503:95–102.

Schwarz, C., Sulzbacher, I., Oberbauer, R. Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36(Suppl 2):13–22.

Tumores Osteogênicos

Klein, M. J., Siegal, G. P. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125:555–581.

Lee, E. H., Shafi, M., Hui, J. H. Osteoid osteoma: a current review. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26:695–700.

Wagner, E. R., Luther, G., Zhu, G., et al. Defective osteogenic differentiation in the development of osteosarcoma. *Sarcoma*. 2011; 2011:325238.

Tumores Condrogênicos

Bovee, J. V., Hogendoorn, P. C., Wunder, J. S., et al. Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:481–488.

Pansuriya, T. C., van Eijk, R., d'Adamo, P., et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet*. 2011; 43:1256–1261.

Wuyts, W., Van Hul, W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Human Mutation*. 2000; 15:220–227.

Sarcoma de Ewing

Erkizan, H. V., Uversky, V. N., Toretsky, J. A. Oncogenic partnerships: EWS-FLI1 protein interactions initiate key pathways of Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2010; 16:4077–4083.

Liang, H., Mao, X., Olejniczak, E. T., et al. Solution structure of the ets domain of Fli-1 when bound to DNA. *Nat Struct Biol*. 1994; 1:871–875.

Pinto, A., Dickman, P., Parham, D. Pathobiologic markers of the ewing sarcoma family of tumors: state of the art and prediction of behaviour. *Sarcoma*. 2011; 2011:856190.

Tumor de Células Gigantes Ósseo

Robinson, D., Einhorn, T. A. Giant cell tumor of bone: a unique paradigm of stromal-hematopoietic cellular interactions. *J Cell Biochem*. 1994; 55:300–303.

Salerno, M., Avnet, S., Alberghini, M., et al. Histogenetic characterization of giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466:2081–2091.

Cisto Ósseo Aneurismático

Oliveira, A. M., Chou, M. M. The TRE17/USP6 oncogene: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012; 4:321–334.

Displasia Fibrosa

Riminucci, M., Robey, P. G., Saggio, I., et al. Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol*. 2010; 45:355–364.

Osteoartrite

Goldring, M. B., Goldring, S. R. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1192:230–237.

Valdes, A. M., Spector, T. D. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:23–32.

Yelin, E., Callahan, L. F. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:1351–1362.

Artrite Reumatoide e Condições Relacionadas

Fox, D. A., Gizinski, A., Morgan, R., et al. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36:311–323.

Imboden, J. B. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:417–434.

Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31:390–392.

Scott, D. L., Wolfe, F., Huizinga, T. W. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2011; 376:1094–1108.

Thomas, G. P., Brown, M. A. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*. 2010; 233:162–180.

Artrite Infecciosa

Iliopoulou, B. P., Huber, B. T. Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons from Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:451–455.

Rosenberg, A. E., Nielsen, G. P., Reith, J. Surgical pathology of joint prostheses. *Semin Diagn Pathol*. 2011; 28:65–72.

Steere, A. C., Drouin, E. E., Glickstein, L. J. Relationship between immunity to Borrelia burgdorferi outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(Suppl 3):S259–S265.

Gota e Pseudogota

Rosenthal, A. K. Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19:158–162.

VanItallie, T. B. Gout: epitome of painful arthritis. *Metabolism*. 2010; 59(Suppl 1):S32–S36.

Tumor de Células Gigantes Tenossinovial

Moller, E., Mandahl, N., Mertens, F., et al. Molecular identification of COL6A3-CSF1 fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008; 47:21–25.

Sarcomas de Tecidos Moles

Bovee, J. V., Hogendoorn, P. C. Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows Arch*. 2010; 456:193–199.

Fletcher, C. D., Gustafson, P., Rydholm, A., et al. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3045–3050.

Jain, S., Xu, R., Prieto, V. G., et al. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010; 3:416–428.

Saito, T., Nagai, M., Ladanyi, M. SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by snail and slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma. *Cancer Res*. 2006; 66:6919–6927.

West, R. B. Expression profiling in soft tissue sarcomas with emphasis on synovial sarcoma, gastrointestinal stromal tumor, and leiomyosarcoma. *Adv Anat Pathol*. 2010; 17:366–373.

---

*As contribuições do Dr. Andrew Rosenberg para este capítulo nas muitas edições passadas são gratamente reconhecidas.

CAPÍTULO 27

Nervos Periféricos e Músculos Esqueléticos

Peter Pytel e Douglas C. Anthony

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

As doenças neuromusculares são um grupo complexo de patologias com várias causas herdadas e adquiridas que se apresentam tipicamente com fraquezas, dores musculares ou *deficits* sensoriais. Elas podem ser agrupadas de acordo com a anatomia, o ritmo do desenvolvimento da doença e a patogenia. Os médicos consideram todas essas características quando examinam um paciente. Este capítulo utiliza uma abordagem anatômica que agrupa as doenças neuromusculares dentro daquelas que afetam preferivelmente os nervos periféricos, a junção neuromuscular ou os músculos esqueléticos. Uma discussão sobre neoplasias que se originam nos nervos periféricos está no término deste capítulo. As condições que podem causar quadros clínicos semelhantes mas são causadas por doenças do sistema nervoso central são discutidas no Capítulo 28.

Doenças dos Nervos Periféricos

Os dois principais componentes dos nervos periféricos são os axônios e as bainhas de mielina produzidas pelas células de Schwann. As lesões de qualquer um desses componentes podem resultar em uma neuropatia periférica. Antes de discutirmos a patologia dessas disfunções, é adequada uma breve revisão da estrutura e função dos nervos periféricos. A *função motora somática* é desempenhada pela unidade motora, que consiste em (1) um neurônio motor inferior localizado no corno anterior da medula espinal ou no tronco cerebral, (2) um axônio que viaja até um músculo-alvo como parte de um nervo, (3) as junções neuromusculares e (4) miofibrilas múltiplas inervadas (fibras musculares). A *função sensitiva somática* depende das (1) terminações distais dos nervos, que podem conter estruturas especializadas que servem para registrar modalidades sensoriais específicas, (2) um axônio que viaja como parte de um nervo periférico até o gânglio da raiz dorsal e (3) um segmento axonal proximal que realiza sinapses com neurônios da medula espinal ou tronco cerebral. As *fibras dos nervos autonômicos* ultrapassam o número de fibras somáticas no sistema nervoso periférico, mas os sinais e sintomas relacionados ao seu envolvimento geralmente não são uma característica proeminente das neuropatias, com algumas poucas e importantes exceções (p. ex., em alguns casos de neuropatia diabética, discutida posteriormente).

As sensações específicas (dor, temperatura, toque) e sinais motores são conduzidos por axônios que podem ser diferenciados com base em seu diâmetro. Os diâmetros axonais estão, por sua vez, correlacionados com o espessamento das bainhas mielínicas e com sua velocidade de condução. As fibras desmielinizadas finas são mediadoras das funções independentes, assim como a dor e as sensações de temperatura, e têm as menores velocidades de condução. Axônios com diâmetros maiores, com bainhas mielínicas mais espessas, transmitem toques suaves e sinais motores e têm velocidades de condução mais rápidas. No caso de axônios mielinizados, as células de Schwann individuais fazem exatamente uma bainha de mielina que envolve um único axônio para

criar um segmento mielinizado chamado *internódio*. Os internódios são separados por intervalos desmielinizados denominados *nós de Ranvier*, que são espaços uniformes ao longo do axônio. Várias proteínas especializadas são essenciais para o agrupamento e funcionamento da mielina dentro dos internódios (Fig. 27-1). Os axônios desmielinizados também estão intimamente associados com as células de Schwann, mas com uma organização diferente, na qual cada célula circunda os segmentos de vários axônios.

FIGURA 27-1 Relação entre bicamadas de lipídios e proteínas associadas na mielina dentro dos internódios. A proteína mielínica básica (MBP) é uma proteína intracelular que tem um papel na compactação mielínica. As formas mutantes da proteína zero mielina (PZM), proteína mielina periférica 22 (PMP22) e periaxino (PRX) causam alguns tipos de doença de Charcot-Marie-Tooth, uma neuropatia desmielinizante hereditária.

A maioria dos nervos periféricos carrega funções sensoriais e motoras e, portanto, contém axônios de diâmetros e espessura mielínica variados. Os axônios são circundados por três componentes principais de tecido conjuntivo: o *epineuro*, que circunda o nervo como um todo, o *perineuro*, uma bainha de tecido conjuntivo concêntrico e multifacetado que agrupa subconjuntos de axônios em fascículos, e o *endoneuro*, o qual envolve cada fibra nervosa individualmente.

Tipos Gerais de Lesões nos Nervos Periféricos

Neuropatias Axonais

Os axônios são o alvo primário dos danos nesse amplo grupo de neuropatias periféricas (Fig. 27-2). As marcas morfológicas das neuropatias axonais podem ser reproduzidas de maneira experimental cortando-se o nervo periférico, o que resultaria em um padrão prototípico de lesão descrita como *degeneração walleriana*. Porções de axônios que são distais ao ponto de transecção são desconectadas do neurônio central e degeneradas. Dentro do período de 1 dia da lesão, os axônios distais começam a se fragmentar e as bainhas mielínicas associadas desemaranham-se (Fig. 27-3) e desintegram-se em estruturas esféricas (*ovoide de mielina*). Os macrófagos são recrutados e participam da fagocitose dos detritos axonais e derivados da mielina. A regeneração inicia-se no local da transecção, com a formação de um cone de crescimento e as consequentes novas ramificações do coto do axônio proximal. As células de Schwann e as membranas basais associadas guiam os novos axônios, que crescem aproximadamente 1 mm por dia, em volta do alvo distal. A poda contínua dos novos axônios remove os ramos desviados. As células de Schwann criam novas bainhas mielínicas em volta dos axônios regenerativos, mas esses internódios mielínicos tendem a ser mais finos que os originais. O processo de reparo é bem-sucedido apenas se as duas extremidades transeccionadas permanecerem aproximadas. A falha no

crescimento do axônio ao encontrar seu alvo distal pode produzir um "pseudotumor" denominado *neuroma traumático* — uma proliferação com aparência irregular, não neoplásica, do processo axonal e associada com as células de Schwann que resultam em um nódulo doloroso (Fig. 27-4).

FIGURA 27-2 Padrões de danos dos nervos periféricos. **A,** Em unidades motoras normais, as fibras tipo I e tipo II são dispostas em uma distribuição com padrão "tabuleiro de damas", e os internódios no axônio motor são uniformes em espessura e comprimento. **B,** Lesão axonal aguda (*axônio esquerdo*) resulta em degeneração do axônio distal e sua bainha mielínica associada, com atrofia das fibras denervadas. Em contraste, a doença desmielinizante aguda (*axônio direito*) produz degeneração segmentar aleatória de internódios mielínicos individuais enquanto poupa os axônios. **C,** A regeneração dos axônios depois da lesão (*axônio esquerdo*) permite a reinervação das fibras. O axônio regenerado é mielinizado por células de Schwann proliferativas, mas os novos internódios são menores e as bainhas mielínicas são mais finas que as originais. A remissão da doença desmielinizante (*axônios direitos*) permite que a remielinização tome seu lugar, mas os novos internódios também são menores e têm bainhas mielínicas mais finas que os internódios não danificados normais adjacentes. Consulte a Tabela 27-1 e a Figura 27-7 para comparação.

FIGURA 27-3 Micrografias eletrônicas ilustram características da degeneração axonal. **A,** A mielina degenerativa com camadas mielínicas frouxas é vista no axônio degenerativo no canto esquerdo inferior, contrastando com uma bainha de mielina normal com mielina fortemente empacotada e axônios intactos no canto direito superior. **B,** Além de uma bainha mielínica frouxa, várias células contêm gotículas de lipídio (vistos como vacúolos) derivadas da mielina em degeneração.

FIGURA 27-4 Corte corado com tricrômico de um neuroma traumático mostrando a transição dos nervos normais contendo uma disposição paralela de axônios *(canto esquerdo superior)* em um emaranhado irregular de axônios coloridos de vermelho misturados a células de Schwann e o tecido conjuntivo com coloração azul.

As mudanças observadas que seguem transecções de nervos experimentais lembram apenas parcialmente as vistas em várias neuropatias axonais. Uma diferença principal é que, nesse estado da doença (diferentemente da transecção de nervos), os danos ocorrem em um período mais extenso. Como resultado, os axônios degenerativos e regenerativos coexistem em uma única biópsia. Com o tempo, os danos tendem a ultrapassar os reparos, resultando em uma perda progressiva dos axônios. Consequentemente, a marca registrada eletrofisiológica das neuropatias axonais é a redução da força do sinal devido à perda dos axônios dos nervos afetados.

Neuropatias Desmielinizantes

Nessas disfunções, as células de Schwann, com suas bainhas mielínicas, são os alvos primários de danos (Fig. 27-2), nos quais os axônios são relativamente preservados. Essa definição é similar àquelas das doenças desmielinizantes que afetam o sistema nervoso central (Cap. 28). As bainhas mielínicas individuais se degeneram em um padrão aparentemente aleatório, resultando em danos descontínuos aos segmentos mielínicos. Como resposta a esses danos, as células de Schwann ou os seus precursores se proliferam e iniciam o reparo através da formação de novas bainhas mielínicas, mas elas tendem a ser novamente menores e mais finas que as originais. A marca registrada eletrofisiológica dessas disfunções é a velocidade de condução do nervo retardada, reflexo da perda de mielina.

Neuronopatias

As neuronopatias resultam da destruição de neurônios, levando a uma degeneração secundária dos processos axonais. As infecções como herpes-zóster e toxinas tais como compostos de platina são exemplos dos danos que podem desencadear a neuronopatia. Como o dano está ao nível de corpo celular neuronal, a disfunção periférica do nervo causada pelas neuronopatias provavelmente afetará da mesma forma as partes proximais e distais do corpo (diferentemente das axonopatias periféricas, que afetam preferencialmente as extremidades distais).

Padrões Anatômicos das Neuropatias Periféricas

As neuropatias periféricas podem ser separadas em vários grupos, de acordo com a distribuição anatômica do envolvimento e *deficit* neurológico associado. Essa abordagem pode ser clinicamente útil, já que cada padrão tem um conjunto diferente de causas subjacentes potenciais. Esses padrões anatômicos de lesão são:

- As *mononeuropatias* afetam um único nervo e resultam em *deficits* em uma distribuição restrita imposta pela anatomia normal. Trauma, aprisionamento e infecções são causas comuns da mononeuropatia.
- As *polineuropatias* são caracterizadas pelo envolvimento de vários nervos, geralmente de maneira simétrica. Na maioria dos casos, os axônios são afetados na sua extensão, levando a *deficits* que podem começar nos pés e ascender com a progressão da doença. As mãos geralmente começam a mostrar complicações conforme o *deficit* se estende para o nível dos joelhos, resultando em uma distribuição característica "em meias e luvas" dos *deficits* sensoriais.
- A *mononeurite múltipla* descreve um processo da doença que danifica vários nervos de modo irregular. Um paciente afetado pode ter punho caído devido a complicações do nervo radial direito e o pé esquerdo caído decorrente de dano do nervo fibular. A vasculite é uma causa comum desse padrão de lesão.
- A *polirradiculoneuropatia* afeta as raízes dos nervos assim como os nervos periféricos, acarretando sintomas simétricos difusos nas partes proximais e distais do corpo.

Neuropatias Periféricas Específicas

Vários tipos diferentes de processos das doenças podem danificar os nervos periféricos, incluindo as doenças inflamatórias, infecções, alterações metabólicas, lesões tóxicas, trauma, doença (para)neoplásica e defeito genético hereditário.

Neuropatias Inflamatórias

Síndrome de Guillain-Barré (Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda)

A síndrome de Guillain-Barré é uma neuropatia periférica desmielinizante que pode levar à paralisia respiratória com risco à vida. A incidência anual geral é de aproximadamente um caso em 100.000 pessoas. A doença é caracterizada clinicamente por uma fraqueza que começa nos membros distais e avança rapidamente, afetando a função muscular proximal (“paralisia ascendente”). O quadro histológico é de inflamação e desmielinização das raízes do nervo espinal e nervos periféricos (radiculoneuropatia).

Patogenia

Na maioria dos casos, a síndrome de Guillain-Barré é considerada uma *neuropatia desmielinizante, imunomediada* (*autoimune*) e de início agudo. Cerca de dois terços dos casos são precedidos por uma doença aguda, semelhante à gripe, a partir da qual o indivíduo afetado recupera-se no momento em que a neuropatia torna-se sintomática. As infecções com *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e *Mycoplasma pneumoniae*, ou vacinações anteriores, têm associações epidemiológicas significativas com a síndrome de Guillain-Barré. Nenhum agente infeccioso foi mostrado nos nervos afetados, e uma reação imunológica é favorecida como a causa subjacente. Uma doença inflamatória dos nervos periféricos semelhante pode ser reproduzida em experimentos com animais por meio da imunização com uma proteína mielínica no nervo periférico. Uma resposta imunomediada por células T ocorre, então, acompanhada de desmielinização segmentar induzida por macrófagos ativados. A transferência dessas células T para um animal saudável resultou em lesões comparáveis. Além disso, foi demonstrado que os linfócitos de indivíduos com síndrome de Guillain-Barré produzem desmielinização em culturas de tecidos de fibras nervosas mielinizadas. Os anticorpos circulantes que reagem com componentes dos nervos periféricos também podem desempenhar algum papel.

Morfologia

O achado histopatológico dominante é a **inflamação dos nervos periféricos**, que se manifesta por meio de uma infiltração perivenular e endoneural por linfócitos, macrófagos e alguns plasmócitos. A lesão mais proeminente é a desmielinização segmentar que afeta os nervos periféricos. Entretanto, danos aos axônios também são observados, em particular quando a doença é grave. A microscopia eletrônica tem permitido identificar precocemente o efeito sobre bainhas mielínicas. O processo citoplasmático da penetração de macrófagos na membrana basal das células de Schwann, especialmente nas proximidades dos nós de Ranvier e entre as camadas da mielina, é capaz de remover a bainha mielínica do axônio. Por fim, os restos da bainha mielínica são reabsorvidos pelos macrófagos. A inflamação e a desmielinização podem ser disseminadas no sistema nervoso periférico, mas geralmente são mais proeminentes proximalmente, perto das raízes dos nervos.

Aspectos Clínicos

O quadro clínico é dominado pela paralisia ascendente e arreflexia. Os reflexos do tendão profundo desaparecem no início do processo. O envolvimento sensitivo, incluindo a perda da sensação de dor, geralmente está presente, mas raramente é uma característica proeminente. A velocidade da condução nervosa é retardada devido à destruição multifocal dos segmentos de mielina em muitos axônios dentro de um nervo. Os níveis das proteínas do líquido cefalorraquidiano (LCR) se elevam devido à inflamação e à alteração da permeabilidade da microcirculação dentro das raízes espinais, quando estas atravessam o espaço subaracnóideo. As células inflamatórias, por outro lado, permanecem confinadas às raízes. Portanto, há pouca ou nenhuma pleocitose do LCR. Muitos pacientes passam semanas nas unidades de cuidados intensivos hospitalares para recuperação da função normal. Com a melhora no suporte do trato respiratório, monitoramento cardiovascular e profilaxia contra a trombose venosa profunda, a taxa de mortalidade caiu. Plasmaférese e imunoglobulina intravenosa parecem ser benéficas, aparentemente porque removem os anticorpos patogênicos e suprimem a função imune, respectivamente. Contudo, 2% a 5% dos pacientes afetados ainda morrem de paralisia respiratória, instabilidade autonômica, parada cardíaca ou complicações correlacionadas, e até 20% dos sobreviventes hospitalizados sofrem de deficiência em longo prazo.

Polineuropatia (Polirradiculoneuropatia) Desmielinizante Inflamatória Crônica

Esta é a neuropatia periférica inflamatória adquirida crônica mais comum, caracterizada pela

polineuropatia sensório-motora mista e simétrica que persiste por 2 meses ou mais. Por definição, os sinais e sintomas devem se apresentar por pelo menos 2 meses, mas a doença frequentemente evolui com os anos, em geral com reincidências e remissões. Apesar de tipicamente haver polineuropatias sensório-motoras simétricas e mistas, alguns pacientes podem apresentar algum tipo de prejuízo predominantemente motor ou sensório. As remissões clínicas podem ser alcançadas geralmente com terapias imunossupressoras, como glicocorticoides, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e agentes biológicos direcionados contra as células T ou B. O tempo, o curso e a resposta aos esteroides diferenciam a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica da síndrome de Guillain-Barré.

Patogenia

As células T, além de fatores humorais, são implicadas no processo inflamatório. As moléculas expressas na junção axônio–células de Schwann e em áreas não compactas de mielina parecem ser o alvo da resposta imune. As fixadoras de complemento IgG e IgM podem ser encontradas na bainha mielínica, e a deposição dessas opsoninas leva ao recrutamento de macrófagos que removem a mielina dos axônios. As biópsias no nervo sural mostram evidências de desmielinizações e remielinizações associadas com a proliferação de células de Schwann. Quando em excesso, essa proliferação leva à formação dos chamados *bulbos de cebola*, que são estruturas em que várias camadas de células de Schwann envolvem o axônio como as camadas de uma cebola (Fig. 27-5).

FIGURA 27-5 Neuropatia em bulbo de cebola. Comparado com a ultraestrutura normal dos axônios no nervo (A), um "bulbo de cebola" **(B)** é composto por um axônio com mielina fina (*seta*) envolta por várias células de Schwann dispostas concentricamente. *Detalhe*, Aspecto à microscopia óptica de uma neuropatia em bulbo de cebola caracterizada por "bulbos de cebola" circundando os axônios. (**B**, Cortesia de G. Richard Dickersin, MD, from Diagnostic Electron Microscopy: A Text Atlas. New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, 2000, p 984.)

Neuropatia Associada com Doenças Autoimunes Sistêmicas

As doenças autoimunes sistêmicas, como a artrite reumatoide, a síndrome de Sjögren ou o lúpus eritematoso sistêmico (LES), podem ser associadas com neuropatias periféricas que geralmente tomam a forma de polineuropatias sensoriais ou sensório-motoras. Essas neuropatias são diferentes das neuropatias periféricas vasculíticas, que podem se originar como manifestações secundárias dessas mesmas doenças.

Neuropatias Associadas à Vasculite

A vasculite é uma inflamação não infecciosa dos vasos sanguíneos que pode envolver e danificar os nervos periféricos. Aproximadamente um terço dos pacientes com vasculite sofre de envolvimento do nervo

periférico, e a neuropatia pode ser o sintoma que os leva a procurar orientação médica. A vasculite geralmente se apresenta como mononeuropatia múltipla, mas a mononeurite e a polineuropatia também são observadas.

Os nervos periféricos envolvidos pela vasculite geralmente exibem degenerações axonais irregulares e perdas, sendo que alguns fascículos são afetados mais severamente que outros. Infiltrados inflamatórios perivasculares geralmente estão presentes. A identificação dos vasos sanguíneos com formas características de danos agudos ou crônicos (Cap. 11) ajuda a estabelecer o diagnóstico.

Neuropatias Infecciosas

Muitos processos infecciosos afetam os nervos periféricos. Entre eles, a hanseníase, a difteria e o vírus varicela-zóster causam alterações patológicas relativamente específicas em nervos, que são o ponto focal aqui. Essas disfunções também são discutidas com mais detalhes no Capítulo 8.

Hanseníase (Doença de Hansen)

Os nervos periféricos estão envolvidos na hanseníase lepromatosa e tuberculoide (discutidas no Cap. 8).

- Na *hanseníase lepromatosa*, as células de Schwann são invadidas pela *Mycobacterium leprae*, que se prolifera e, eventualmente, infecta outras células. Há evidências de desmielinização e remielinização segmentar com perda de ambos os axônios, mielinizados e desmielinizados. À medida que a infecção avança, ocorrem fibrose endoneural e espessamento da bainha perineural em multicamadas. Os indivíduos afetados desenvolvem uma polineuroparia simétrica que é mais grave nas extremidades distais relativamente frias e na face, pois as baixas temperaturas favorecem o crescimento micobacteriano. A infecção proeminente envolve as fibras da dor, e a consequente perda de sensação contribui para as lesões, ainda mais se o paciente não tiver conhecimento sobre os possíveis danos teciduais provocados por estímulos prejudiciais. Assim, grandes úlceras traumáticas podem se desenvolver.
- A *hanseníase tuberculoide* é caracterizada por uma resposta imunológica celular ativa à *M. leprae* que geralmente se manifesta como nódulos cutâneos contendo inflamação granulomatosa. A inflamação lesa os nervos cutâneos das proximidades, os axônios e as células de Schwann, a mielina é perdida e ocorre fibrose no perineuro e endoneuro. Na hanseníase tuberculoide, os indivíduos afetados apresentam um envolvimento nervoso muito mais localizado.

Doença de Lyme

A doença de Lyme causa várias manifestações neurológicas no segundo e terceiro estágios da doença. Elas incluem polirradiculoneuropatia e paralisia uni ou bilateral do nervo facial.

HIV/AIDS

Pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) desenvolvem vários padrões de neuropatias periféricas que são pouco compreendidas, mas todas parecem estar relacionadas, de alguma forma, com o desequilíbrio imunológico. O estágio inicial de infecção por HIV pode ser associado com mononeurite múltipla ou disfunções desmielinizantes que lembram a síndrome de Guillain-Barré ou a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica. Mais comumente, estágios mais avançados da infecção por HIV estão associados com uma neuropatia sensitiva distal que geralmente é dolorosa.

Difteria

A difteria é comumente encontrada em países em desenvolvimento e é um problema médico contínuo devido à imunização incompleta ou à baixa imunidade em adultos. *A disfunção do nervo periférico resulta de efeitos da exotoxina diftérica*. Ela produz uma neuropatia periférica aguda associada com disfunção muscular respiratória e bulbar proeminente, que pode levar à morte ou a deficiências em longo prazo. O mecanismo de ação da toxina da difteria é descrito no Capítulo 8.

Vírus Varicela-zóster

A varicela-zóster é uma das infecções virais mais comuns no sistema nervoso periférico. Depois da catapora, uma infecção latente persiste nos neurônios do gânglio sensitivo. Se o vírus for reativado, às vezes

muitos anos depois, ele pode ser transportado pelos nervos sensoriais até a pele. Ali infecta os queratinócitos, desencadeando erupções *cutâneas vesiculares dolorosas (herpes-zóster) em uma distribuição que segue os dermátomos*. É muito comum o envolvimento de dermátomos do nervo trigêmeo ou torácicos. Os fatores subjacentes à reativação do vírus não são completamente compreendidos, mas suspeita-se de alguma relação com a queda de imunidade celular. Em uma pequena proporção dos pacientes, a fraqueza também é evidente na mesma distribuição. Os gânglios afetados demonstram morte neuronal, geralmente acompanhada por abundante infiltrado celular inflamatório mononuclear, sendo que necrose com hemorragia focal também pode ser encontrada. Os nervos periféricos mostram a degeneração dos axônios que pertencem aos neurônios sensoriais mortos. A destruição focal dos grandes neurônios motores do corno anterior ou dos núcleos motores dos nervos cranianos pode ser vista em níveis correspondentes. Inclusões intranucleares em geral não são encontradas no sistema nervoso periférico.

Neuropatias Metabólicas, Hormonais e Nutricionais

Diabetes

O diabetes é a causa mais comum da neuropatia periférica. A prevalência dessa complicação depende da duração da doença; até 50% dos pacientes com diabetes e até 80% daqueles que tiveram a doença por mais de 15 anos apresentam evidências clínicas de neuropatia periférica. Pacientes com diabetes tipos 1 e 2 são afetados (Cap. 24). Vários padrões clinicopatológicos distintos de neuropatias periféricas relacionadas com o diabetes são reconhecidos (ver adiante), mas o mais comum é a polineuropatia sensório-motora simétrica distal ascendente.

Patogenia

O mecanismo da neuropatia diabética é complexo e não está completamente resolvido. Acredita-se que alterações tanto metabólicas quanto vasculares secundárias contribuem para danos nos neurônios e células de Schwann. A hiperglicemia causa a glicosilação não enzimática de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Os produtos finais de glicosilação avançada (AGEs, do inglês *end advanced glycosylation*) resultantes podem interferir na função normal de proteínas e ativar a sinalização inflamatória através do receptor para AGE. A glicose em excesso dentro das células é reduzida a sorbital, um processo que acaba com o NADPH e aumenta a osmolalidade intracelular. Esses e outros distúrbios metabólicos podem predispor o nervo periférico a uma lesão por espécies reativas de oxigênio. Além disso, a lesão vascular que ocorre no diabetes crônico devido a hiperlipidemia e outras alterações metabólicas pode causar danos isquêmicos aos nervos.

Morfologia

Em indivíduos com **neuropatia sensório-motora simétrica distal**, o achado patológico predominante é uma neuropatia axonal. A biópsia dos nervos mostra a redução no número de axônios. Os graus variáveis de danos axonais em andamento, marcados por bainhas mielínicas degenerativas e agrupamentos axonais regenerativos, podem estar presentes. As arteríolas endoneurais apresentam espessamento, hialinização e intensa positividade para o ácido periódico de Schiff em suas paredes e uma extensa reduplicação de sua membrana basal (Fig. 27-6).

FIGURA 27-6 Neuropatia diabética com notória perda de fibras mielinizadas, uma fibra com bainha de mielina fina (*cabeças de setas*) e espessamento da parede dos vasos endoneurais (*seta*).

Aspectos Clínicos

A *polineuropatia diabética simétrica distal* geralmente apresenta-se com sintomas sensoriais, como dormência, perda da sensação de dor, dificuldade com equilíbrio e parestesia ou disestesia. Parestesia ou disestesia são chamados sintomas "positivos", ou seja, sensações dolorosas que resultam de descargas anormais dos nervos danificados. A neuropatia leva à morbidade considerável, aumenta particularmente a suscetibilidade a fraturas dos pés e tornozelos e a úlceras cutâneas crônicas, que podem, eventualmente, levar a amputações.

Outra manifestação é a *disfunção do sistema nervoso autônomo*, a qual afeta 20% a 40% dos indivíduos com diabetes melito, quase sempre associada com uma neuropatia sensório-motora distal. A neuropatia independente diabética tem manifestações incluindo hipotensão postural, esvaziamento incompleto da bexiga (resultando em infecções recorrentes) e disfunção sexual. Alguns indivíduos afetados, em especial adultos mais velhos com um longo histórico de diabetes, desenvolvem uma neuropatia periférica que se manifesta com apresentações assimétricas, incluindo *mononeuropatias*, *neuropatias cranianas* e *neuropatias radiculoplexo*. Esta última é uma disfunção aguda dolorosa devastante que se apresenta na distribuição do plexo nervoso lombossacral ou braquial. Geralmente, ela é monofásica e pode se agravar durante vários meses. Essa manifestação assimétrica pode ser causada por uma doença microvascular.

Outras Neuropatias Metabólicas, Hormonais e Nutricionais

Um grupo diverso de disfunções nutricionais, hormonais e metabólicas está associado com a neuropatia periférica, incluindo:

- *Neuropatia urêmica*. A maioria dos indivíduos com insuficiência renal sofre de neuropatia periférica. Geralmente ela é uma neuropatia simétrica distal, que pode ser assintomática ou vir associada a cãibras musculares, disestesias distais e diminuição de reflexos tendíneos profundos. Nesses pacientes, a degeneração axonal é a principal consequência; ocasionalmente há uma desmielinização secundária. A regeneração e a recuperação são comuns após a diálise.
- *Disfunção tireoidiana*. O hipotireoidismo pode levar a mononeuropatias de compressões como síndrome do túnel do carpo ou causar uma polineuropatia sensitiva predominantemente simétrica distal. Em casos raros, o

hipertireoidismo está associado com uma neuropatia que lembra a síndrome de Guillain-Barré.

- A *deficiência da vitamina B_{12}* (*cianocobalamina*) resulta classicamente em degeneração combinada subaguda com danos aos longos tratos na medula espinal (Cap. 28) e também aos nervos periféricos.
- A *deficiência da vitamina B_1* (*tiamina*), *vitamina B_6* (*piridoxina*), *folato*, *vitamina E*, *cobre* e *zinco* está associada com a neuropatia periférica.

Neuropatias Tóxicas

As neuropatias periféricas podem aparecer *depois da exposição a produtos químicos ambientais* ou *industriais*, *toxinas biológicas ou fármacos terapêuticos*. As causas importantes dos danos dos nervos incluem álcool (deficiências nutricionais associadas ou independentes), metais pesados (chumbo, mercúrio, arsênico e tálio) e solventes orgânicos. Várias medicações podem causar danos tóxicos aos nervos, porém os mais notórios são os agentes quimioterápicos. Eles incluem alcaloides da vinca e taxanos, inibidores de microtúbulos que interferem no transporte axonal e cisplatina, que pode causar neuronopatias.

Neuropatias Associadas a Malignidades

As neuropatias associadas com câncer podem se originar de efeitos locais, complicações da terapia, efeitos paraneoplásicos ou (no caso dos tumores de células B) imunoglobulinas derivadas de tumores.

- A *infiltração direta ou a compressão dos nervos periféricos* por tumores são uma causa comum de mononeuropatia e alguns dos possíveis sintomas da presença de câncer. Essas neuropatias incluem a *plexopatia braquial*, proveniente de neoplasias do ápice do pulmão, a *paralisia do obturador*, derivada de neoplasias pélvicas malignas, e a *paralisia dos nervos cranianos*, procedente de tumores intracranianos ou de tumores na base do crânio. Uma *polirradiculopatia* envolvendo os membros inferiores pode surgir quando a cauda equina é acometida por uma carcinomatose meníngea.
- Além das complicações da quimioterapia (ver anteriormente), os danos aos nervos em pacientes com câncer podem ser causados por *radiação*, *má nutrição* e *infecções*.
- *Neuropatias paraneoplásicas*. Elas podem ocorrer a qualquer tempo durante o curso da doença, mas geralmente precedem o diagnóstico de tumor subjacente. *Neuronopatias sensório-motoras são as formas mais comuns de paraneoplasia*, mas quadros de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, plexopatia e neuropatia autonômica também podem ser observados. A neuronopatia sensório-motora paraneoplásica está mais comumente associada com câncer de pulmão de pequenas células. Os anticorpos que reconhecem as proteínas expressas pelas células cancerígenas e neurônios normais (p. ex., anticorpos anti-Hu) geralmente estão presentes, mas os danos parecem ser mediados por um ataque de células T citotóxicas CD8+ nas células do gânglio da raiz dorsal. Os sintomas sensoriais geralmente começam distalmente, em um padrão multifocal e assimétrico. Outros pacientes com o chamado anticorpo anti-CV2 (que reconhece o CRMP5, uma proteína sinalizadora intracelular) tendem a apresentarem-se com uma neuropatia sensório-motora desmielinizante e axonal mista.
- *Neuropatias associadas com gamopatias monoclonais*. As células B neoplásicas podem secretar imunoglobulinas monoclonais ou fragmentos de imunoglobulinas (também chamados de paraproteínas) que danificam nervos. Por exemplo, tumores que secretam a imunoglobulina IgM podem ser associados com uma neuropatia periférica desmielinizante. Na maioria dos casos, acredita-se que a paraproteína IgM patogênica se una diretamente aos antígenos associados à mielina, como a glicoproteína associada com mielina (MAG, do inglês *myelin associated glycoprotein*). A deposição de IgM pode ser vista de maneira estrutural entre as camadas da membrana da bainha mielínica. As paraproteínas IgG ou IgA também podem estar associadas com neuropatias periféricas. Uma apresentação distinta é a *síndrome de POEMS* (do inglês *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes* — polineuropatias, organomegalias, endocrinopatias, gamopatias monoclonais e alterações da pele), na qual os pacientes geralmente desenvolvem uma neuropatia desmielinizante associada com a deposição de paraproteínas entre as camadas da mielina não compactas. Finalmente, o excesso de cadeias leves de imunoglobulina pode se depositar como amiloides (Cap. 6), que podem levar à neuropatia periférica devido à insuficiência vascular ou aos efeitos tóxicos diretos.

Neuropatias Causadas por Forças Físicas

É comum os nervos periféricos serem lesados por traumas ou aprisionamentos. As *lacerações* resultam das lesões por corte e por fragmentos afiados de ossos fraturados, ambos os quais podem cortar um nervo. A *avulsão* de um nervo pode ocorrer quando é aplicada tensão em um dos membros. A *neuropatia por compressão* (*neuropatia por aprisionamento*) ocorre quando um nervo periférico é submetido, de maneira crônica, a uma pressão aumentada, muitas vezes dentro de um compartimento anatômico. A *síndrome do túnel do carpo* — neuropatia por compressão mais comum — resulta da compressão do nervo mediano ao nível do punho, dentro do compartimento delimitado pelo ligamento transverso do carpo. Em geral, as mulheres são mais afetadas do que os homens, e o problema é frequentemente bilateral. Pode-se observar tal problema associado a muitas condições, incluindo edema tecidual, gravidez, artrite inflamatória, hipotireoidismo, amiloidose (especialmente a relacionada com a deposição de β_2-microglobulina em indivíduos submetidos à diálise renal), acromegalia, diabetes melito e excesso de movimentos repetitivos do punho. Os sintomas são limitados à disfunção do nervo mediano e geralmente incluem dormência e parestesia nas pontas dos dois primeiros dedos e do polegar. Outros nervos propensos a neuropatias incluem o nervo ulnar ao nível do cotovelo, o nervo fibular ao nível do joelho e o nervo radial no braço. O último ocorre devido ao ato de dormir com o braço em uma posição desconfortável ("paralisia do sábado à noite"). Outra forma de neuropatia por compressão é encontrada nos pés, afetando o nervo interdigital na região intermetatársica. Esse problema, que ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens, acarreta dores nos pés (metatarsalgia) e está associado com lesões histológicas chamadas *neuromas de Morton*, que são marcadas pela fibrose neural.

Neuropatias Periféricas Hereditárias

As neuropatias periféricas hereditárias são um grupo de disfunções geneticamente diversificadas, com fenótipos clínicos sobrepostos, que geralmente se apresentam em adultos. Mesmo com princípio tardio, a possibilidade de uma neuropatia herdada deve ser considerada no diagnóstico diferencial para qualquer paciente que apresente uma neuropatia periférica. Os principais tipos de neuropatias periféricas hereditárias incluem (1) neuropatias sensoriais e motoras hereditárias, também conhecidas como doença de *Charcot-Marie-Tooth* (CMT), (2) neuropatias motoras hereditárias, (3) neuropatias sensoriais hereditárias, com ou sem neuropatia independente, e (4) outras condições hereditárias que causem neuropatias, incluindo amiloidose familiar e doenças metabólicas herdadas.

Historicamente, essas doenças foram classificadas com base no padrão de hereditariedade e nas características clínicas. Atualmente, há uma lista que cresce continuamente sobre defeitos genéticos que estão relacionados a elas. A complexidade das neuropatias hereditárias ou genéticas é, sem dúvidas, um reflexo dos complicados mecanismos homeostáticos que sustentam a função dos nervos periféricos normais. Não há um conceito unificador simples que una todos os genes implicados juntos, mas subconjuntos dos genes envolvidos podem ser agrupados dentro dos seguintes grupos funcionalmente relacionados:

- Genes que codificam proteínas associadas com mielinas (Fig. 27-1).
- Genes que codificam fatores de crescimento e receptores dos fatores de crescimento.
- Genes que codificam proteínas que regulam a função mitocondrial.
- Genes que codificam proteínas que estão envolvidas no transporte vesicular e axonal.
- Genes que codificam proteínas de choque térmico, que podem evitar a agregação de proteínas.
- Genes que codificam proteínas que estão envolvidas na estrutura das membranas celulares ou suas funções.

Muitas áreas da classificação são obscuras, e as relações de genótipos e fenótipos nem sempre estão claras. Por exemplo, as mutações no gene *HSPB1*, que codifica a proteína de choque térmico HSP27, podem estar associadas com um quadro clínico que lembra a doença CMT ou uma disfunção de neurônios motores hereditária. A seguir, estão brevemente descritos alguns tipos mais comuns e distintos das neuropatias periféricas hereditárias.

Neuropatias Sensoriais e Motoras Herdadas/Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Estas são as neuropatias periféricas hereditárias mais comuns, que afetam uma em 2.500 pessoas. A descrição inicial dessas doenças, com base nas características clínicas, era enganosamente simples: uma doença herdada associada com atrofia dos músculos distais, perda sensitiva e deformidades dos pés. Sabe-se agora que esse fenótipo clínico engloba mutações em mais de 50 genes diferentes, alguns com características clínicas

relativamente distintas. O sistema atual classifica as neuropatias hereditárias motoras e sensoriais com base no modo de hereditariedade e padrão da lesão (p. ex., axonal, desmielinizante ou mista). As formas desmielinizantes da CMT estão associadas com características morfológicas de desmielinização e remielinização, incluindo a hiperplasia das células de Schwann e a formação de bulbos, que podem ser tão graves que o nervo envolvido fica visivelmente maior. Estão listadas a seguir algumas variantes mais comuns:

- A CMT1 abrange um grupo de doenças autossômicas dominantes que coletivamente são o subtipo mais comum de neuropatia hereditária sensorial e motora. A CMT1A é responsável por 55% dos casos de doença CMT definida geneticamente e 37% de todos os casos de doença de CMT. Ela é causada pela duplicação de uma região do cromossomo 17 que inclui o gene da proteína mielínica periférica 22 (*PMP22*). A doença geralmente se apresenta na 2ª década de vida de uma pessoa como uma neuropatia sensorial e motora desmielinizante distal lentamente progressiva. A CMT1B é causada por mutações no gene zero da proteína mielina e responde por 9% dos casos da doença de CMT definida geneticamente.
- A CMTX abrange as formas ligadas ao X da CMT. A CMT1X é a doença mais comum, contabilizando 15% dos casos geneticamente definidos da doença de CMT. Ela está ligada às mutações do gene *GJB1*, que decodifica a conexina 32, um componente de junção comunicante que está expresso nas células de Schwann.
- A CMT2 inclui neuropatias autossômicas dominantes associadas com lesões axonais em vez das desmielinizantes. A CMT2A é o subtipo mais comum, contabilizando 4% de todas as doenças de CMT. Elas são causadas por mutações no gene *MFN2*, que é necessário para a fusão mitocondrial normal. O fenótipo é tipicamente grave, com a doença apresentando-se na infância.

Neuropatias Sensoriais Hereditárias com ou sem Neuropatia Autonômica

Este é um grupo diferente de doenças marcado por perda de sensibilidade e vários distúrbios autonômicos. Perda da dor e da sensação de temperatura é o sintoma mais comum. A inabilidade de sentir dor leva a lesões traumáticas em porções afetadas do corpo. Essas são neuropatias axonais típicas.

Neuropatias Hereditárias com Paralisia por Pressão

Esta doença é causada pela supressão do gene codificante *PMP22* (o mesmo gene que está duplicado na CMT1A). É marcada por mononeuropatias sensoriais e motoras transitórias que são desencadeadas pela compressão de nervos individuais em locais que estão propensos à compressão (p. ex., o túnel do carpo ou a cabeça da fíbula). Os sintomas relacionados com a neuropatia geralmente se resolvem em dias ou semanas, mas, em alguns pacientes, a doença geralmente progride para uma neuropatia crônica. Bainhas mielínicas inchadas e com protrusões na extremidade dos internódios (designados como tomáculas ou *tomaculi*, o termo em latim para um tipo de salsicha) são traços morfológicos característicos que podem ser apreciados em microdissecções especiais dos nervos afetados.

Polineuropatias Amiloides Familiares

Estas são doenças hereditárias caracterizadas pela deposição amiloide nos nervos periféricos. A maioria é causada por mutações germinativas do gene transtirretina. A mutação da proteína transtirretina, que normalmente está envolvida no transporte sérico do hormônio da tireoide, está propensa a depositar-se como fibrilas amiloides em vários tecidos, incluindo o nervo periférico (Cap. 6). A apresentação clínica é similar à de neuropatias hereditárias autonômicas e sensitivas hereditárias.

Neuropatia Periférica Acompanhada por Distúrbios Metabólicos Hereditários

Várias disfunções metabólicas hereditárias são acompanhadas por neuropatias periféricas durante o curso da doença. Elas incluem leucodistrofias, como adrenoleucodistrofia (Cap. 28), porfiria (Cap. 15) e doença de Refsum, uma disfunção causada pela deficiência e uma enzima peroxissomal.

Conceitos-chave

Neuropatias Periféricas

- Os padrões anatômicos incluem mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, polineuropatia e polirradiculoneuropatia.
- Os danos podem ocorrer primeiramente nas células de Schwann (neuropatia desmielinizante), axônios (neuropatia axonal) ou neurônios centrais (neuronopatias); ocorrem padrões misturados de lesões.
- Doenças inflamatórias, infecções, alterações metabólicas, lesões tóxicas, trauma, disfunções paraneoplásicas e defeitos genéticos hereditários podem causar neuropatia periférica.
- O diabetes melito é a causa mais comum de neuropatia periférica, que geralmente está presente na forma de uma neuropatia simétrica distal.
- A síndrome de Guillain-Barré e a polirradiculoneuropatia desmielinizante são as principais neuropatias periféricas desmielinizantes adquiridas, crônicas ou agudas.
- As neuropatias periféricas hereditárias são disfunções genética e fenotipicamente diversas que geralmente se apresentam na idade adulta e podem ser marcadas por disfunções independentes, sensoriais ou motoras, isoladamente ou em combinação.

Doenças da Junção Neuromuscular

A junção neuromuscular é uma estrutura complexa especializada, localizada na interligação dos axônios dos nervos motores e músculos esqueléticos que servem para controlar a contração muscular. As junções neuromusculares são encontradas em todo o comprimento das miofibrilas. Aqui, as extremidades distais dos nervos motores periféricos estão ramificadas em pequenos processos que terminam nos botões sinápticos. Quando há despolarização, esses terminais nervosos pré-sinápticos liberam acetilcolina (ACh) nas fendas sinápticas, o espaço que separa os terminais nervosos da membrana miofibrilar (chamada de *sarcolema*). O sarcolema pós-sináptico é caracterizado por revestimentos complexos e exibe especializações distintas com agrupamentos localizados de receptores de acetilcolina (AChR). Esses receptores são responsáveis pela iniciação de sinais que levam à contração muscular.

Independentemente da causa, as doenças que comprometem a função das junções neuromusculares tendem a se apresentarem como fraquezas indolores. Autoanticorpos que inibem as proteínas da junção neuromuscular são as causas mais comuns de transmissões neuromusculares interrompidas, como as encontradas na miastenia grave (literalmente, *fraqueza grave*). De maneira compreensível, os defeitos herdados nas proteínas especializadas da junção neuromuscular também estão associados com as síndromes miastênicas. As disfunções causadas por toxinas que alteram a transmissão neuromuscular são raramente encontradas, mas têm um papel historicamente importante na explicação das funções da junção neuromuscular.

Doenças Mediadas por Anticorpos da Junção Neuromuscular

Miastenia Grave

A miastenia grave é uma doença autoimune que geralmente está associada com autoanticorpos direcionados contra receptores de acetilcolina. Ela tem prevalência de 150 a 200 por milhão e apresenta distribuição em idade bimodal. A proporção de mulheres para homens corresponde a 2:1 em adultos jovens, mas em adultos mais velhos, há uma predominância no gênero masculino.

Patogenia

Aproximadamente 85% dos pacientes possuem anticorpos contra receptores de acetilcolina pós-sinápticos, enquanto a maioria dos pacientes remanescentes tem anticorpos contra o *receptor tirosina-cinase específico de músculos*, uma proteína sarcolemal. Esses autoanticorpos parecem ser patogênicos, já que as doenças podem ser transferidas passivamente para animais através do soro de indivíduos afetados, e as manobras terapêuticas que diminuem os níveis de anticorpos estão associadas com a redução dos sintomas.

O mecanismo de ação dos vários autoanticorpos parece ser diferente. Acredita-se que os anticorpos antirreceptores de acetilcolina levem a agregação e degradação dos receptores, além de danificar a membrana pós-sináptica, promovendo fixação de complemento. Como resultado, as membranas pós-sinápticas apresentam alterações na morfologia e ficam sem receptores de acetilcolina. Isso limita a habilidade das miofibrilas de

responderem à acetilcolina. Os anticorpos direcionados contra os receptores tirosina-cinase específicos de músculo não fixam os complementos. Em vez disso, esses anticorpos parecem interferir no tráfego e agrupamento dos receptores de acetilcolina da membrana sarcolemal, e o efeito diminui novamente a função do receptor de acetilcolina.

Há uma forte associação entre os autoanticorpos antirreceptores de acetilcolina patogênicos e anormalidades tímicas. Aproximadamente 10% dos pacientes com miastenia grave são portadores de *timoma*, um tumor de células epiteliais tímicas (Cap. 13). Uma parcela adicional de 30% de pacientes (e particularmente os que são jovens) é portadora de uma anormalidade tímica diferente, chamada *hiperplasia tímica*. Essa condição peculiar é marcada pelo aparecimento de folículos de célula B no timo. O timo geralmente contém um número pequeno de células mioides, células estromáticas que expressam os antígenos do músculo esquelético. Hipoteticamente, tanto a hiperplasia tímica quanto o timoma interrompem a função tímica normal de forma a promover autoimunidade contra receptores de acetilcolina expressos nas células mioides tímicas. Contrastando com isso, as anormalidades tímicas geralmente estão ausentes nos casos de miastenia grave que ocorrem em pacientes idosos ou que não estejam associados com autoanticorpos antirreceptores de acetilcolina. A base para o desenvolvimento de anticorpos nesses casos é desconhecida.

Aspectos Clínicos

Pacientes com anticorpos antirreceptores de acetilcolina geralmente se apresentam com uma fraqueza flutuante que piora com o esforço e durante o curso do dia. *Diplopia* e *ptose* decorrentes do envolvimento de músculos extraoculares são comuns e diferem a miastenia grave das miopatias, em que não é comum o envolvimento de músculos extraoculares. Em alguns pacientes, os sintomas estão confinados aos músculos oculares, enquanto outros desenvolvem fraquezas generalizadas que podem ser tão graves a ponto de necessitarem de ventilação mecânica. Casos com anticorpos contra os receptores tirosina-cinase específicos de músculo são diferentes dos casos típicos, pois exibem um envolvimento muscular mais focal (músculos do pescoço, ombro, face, respiratório e bulbares).

O diagnóstico baseia-se na história clínica, em achados físicos, na identificação de anticorpos e em estudos eletrofisiológicos. Estes últimos revelam uma redução na resposta muscular com estímulos repetidos, uma característica dessa doença. A mortalidade geral caiu de mais de 30% em 1950 para menos de 5% com as terapias atuais. Inibidores de acetilcolinesterase que aumentam a meia-vida da acetilcolina são a primeira linha de tratamento. Outros tratamentos, como plasmaférese e fármacos imunossupressores (p. ex., glicocorticoides, ciclosporina, rituximab), podem controlar os sintomas ao diminuírem o título de anticorpos. A timectomia geralmente é eficaz em pacientes com timoma, mas tem benefício incerto nos que apresentam hiperplasia tímica ou falta de anormalidades tímicas.

Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton é uma doença autoimune causada por anticorpos que bloqueiam a liberação de acetilcolina ao inibirem um canal de cálcio pré-sináptico. Em contraste com a miastenia grave, a estimulação repetitiva rápida aumenta a resposta muscular. A força muscular é aumentada depois de alguns segundos de atividade muscular. Os pacientes geralmente apresentam fraqueza nas extremidades. Em aproximadamente metade dos casos, há uma malignidade subjacente, geralmente carcinoma neuroendócrino dos pulmões. Os sintomas podem preceder o diagnóstico do câncer, às vezes durante anos. Acredita-se que o estímulo para formação de anticorpos nos casos paraneoplásicos possa ser a expressão do mesmo canal de cálcio nas células neoplásicas. Os pacientes sem câncer geralmente portam doenças autoimunes, como vitiligo ou distúrbios da tireoide. O tratamento consiste em fármacos que aumentam a liberação de acetilcolina ao despolarizarem as membranas sinápticas e agentes imunossupressores, como aqueles usados para tratarem a miastenia grave.

Síndromes Miastênicas Congênitas

Raras disfunções que se encaixam nesse grupo possuem um modo autossômico recessivo de hereditariedade e são marcadas por graus variáveis de fraqueza muscular. As mutações causativas foram identificadas nos genes que codificam diversas proteínas pré-sinápticas, sinápticas ou pós-sinápticas. A mutação mais comum é a perda de

função do gene codificador da subunidade-ε do receptor de acetilcolina. Outro grupo de mutações afeta as proteínas que são importantes no agrupamento normal de receptores de acetilcolina nas membranas pós-sinápticas. Muitos pacientes com síndromes miastênicas congênitas apresentam-se no período perinatal com pouco tônus muscular, fraqueza do músculo ocular externo e dificuldades na respiração, mas outros apresentam formas médias da doença e podem não ter atenção médica até a adolescência ou idade adulta. A apresentação clínica, a resposta a medicamentos como inibidores da acetilcolinesterase e o prognóstico dependem das mutações subjacentes.

Disfunções Causadas por Toxinas

O *botulismo* é causado pela exposição a uma neurotoxina (popularmente conhecida como *botox*) que é produzida pelo organismo Gram-positivo anaeróbico *Clostridium botulinum*. O botox bloqueia a liberação de acetilcolina nos neurônios pré-sinápticos (Cap. 8). *Curare* é o nome comum dos relaxantes musculares que bloqueiam os receptores de acetilcolina, resultando na paralisia flácida. Ele foi descoberto e usado primeiramente como um veneno nas setas dos povos indígenas na Floresta Amazônica. Por algum tempo, foi usado como relaxante muscular durante determinadas formas de cirurgia, mas agora foi substituído por outros agentes relacionados com mecanismos de ação parecidos.

Conceitos-chave

Doenças da Junção Neuromuscular

- Disfunções das junções neuromusculares se apresentam como fraqueza sem dor.
- A miastenia grave e a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, formas mais comuns, são imunomediadas, sendo causadas por anticorpos para receptores da acetilcolina pós-sinápticos e canais de cálcio pré-sinápticos, respectivamente.
- A **miastenia grave** geralmente está associada com hiperplasia tímica ou timoma, comumente envolve os músculos oculares e é marcada por fraqueza flutuante que piora com esforço.
- A síndrome miastênica de **Lambert-Eaton** apresenta-se como fraqueza nas extremidades que melhora com a repetição de estímulos e é geralmente uma disfunção paraneoplásica associada com câncer de pulmão.
- Defeitos genéticos nas proteínas das junções neuromusculares originam as **síndromes miastênicas congênitas**.
- As **toxinas bacterianas** como botox podem bloquear a transmissão neuromuscular ao bloquear a liberação de acetilcolina dos neurônios pré-sinápticos.

Doenças do Músculo Esquelético

Os músculos esqueléticos possuem características estruturais, celulares e moleculares únicas e, portanto, padrões únicos de lesão e reparo. Durante a embriogênese, os músculos esqueléticos desenvolvem-se, através da fusão das células precursoras mononucleadas (mioblastos), em miotubos multinucleados. De maneira subsequente, eles amadurecem e se tornam miofibrilas (fibras musculares) de comprimento variável que contêm milhares de núcleos. Em tecidos adultos, essas miofibrilas estão dispostas em fascículos, cada um associado com um conjunto de células-tronco teciduais denominadas células satélites, que podem contribuir para a regeneração do músculo depois da lesão (ver adiante). As miofibrilas possuem dois tipos principais, o tipo I e o tipo II (Tabela 27-1), que são dispostos em um padrão de "tabuleiro de damas" nos músculos esqueléticos normais. O tipo de fibra é determinado por sinais recebidos dos neurônios motores que as inervam, e, como resultado, todas as fibras que são partes de uma unidade motora são do mesmo tipo.

Tabela 27-1

Tipos de Fibras Musculares

	Tipo I	Tipo II
Ação	Força sustentada	Movimentação rápida
Tipo de ativação	Exercício aeróbico	Exercício anaeróbico
Potência produzida	Baixa	Alta
Resistência à fadiga	Alta	Baixa
Conteúdo lipídico	Alto	Baixo
Conteúdo de glicogênio	Baixo	Alto
Energia do metabolismo	Baixa capacidade glicolítica, capacidade oxidativa alta	Alta capacidade glicolítica, capacidade oxidativa baixa
Densidade mitocondrial	Alta	Baixa
Atividade das enzimas	NADH-TR, coloração escura	NADH-TR, coloração clara
	ATPase em pH 4,3, coloração escura	ATPase em pH 4,3, coloração clara
	ATPase em pH 9,4, coloração clara	ATP em pH 9,4, coloração escura
Atividade enzimática	*MYH7*	*MYH2*, *MYH4*, *MYH1*
Expressão do gene da cadeia pesada da miosina	Cor vermelha (alto conteúdo de mioglobina)	Vermelho-pálido/castanho-avermelhado (baixo conteúdo de mioglobina)
Protótipo	Solear (pombo)	Peitoral (pombo)

ATPase, adenosina trifosfatase NADH-TR, nicotinamida adenina dinucleotídeo, forma reduzida, tetrazólio redutase.

Atrofia do Músculo Esquelético

A atrofia do músculo esquelético é uma característica de muitas síndromes. Perda da inervação, desuso, caquexia, idade avançada e miopatias primárias podem resultar em atrofia muscular, e, se a atrofia for grave, perda de massa muscular. Certos padrões de atrofia sugerem uma etiologia subjacente específica:

- Os aglomerados ou grupos de fibras atróficas são vistos em doença neurogênica (Fig. 27-7).

Normal

A

D

Denervação
e atrofia

B

E

Reinervação
e regeneração

C

F

FIGURA 27-7 **A,** Esta representação diagramática de quatro unidades motoras normais apresenta uma mistura normal do tipo tabuleiro de damas de fibras coloridas claras e escuras de tipos opostos. **B,** Danos aos axônios levam à perda do estímulo trófico e atrofia de fibras. **C,** A reinervação das fibras pode levar a alterações no tipo de fibra e segregação das fibras em tipos similares. Como ilustrado, a reinervação geralmente está associada com um aumento no tamanho da unidade motora e com mais fibras inervadas por um axônio individual. **D,** O músculo normal tem uma distribuição tipo tabuleiro de damas das fibras tipo I (claras) e tipo II (escuras) nessa reação de ATPase (pH 9,4), que corresponde às descobertas em **A**. **E,** fibras atróficas aglomeradas planas (atrofia grupal) são descobertas típicas associadas com inervações rompidas. **F,** Com a inervação e denervação em andamento, grandes aglomerados de fibras parecem compartilhar o mesmo tipo (agrupamento de tipo).

- A atrofia perifascicular é vista na dermatomiosite (ver adiante).
- A atrofia de fibras do tipo II com perda de fibras tipo I é observada em terapia prolongada com corticosteroide ou desuso.

Alterações Neurogênicas e Miopáticas no Músculo Esquelético

As doenças que afetam o músculo esquelético o fazem danificando diretamente as miofibrilas (lesão miopática) ou rompendo a inervação muscular (lesão neurogênica). As lesões neurogênicas acarretam *agrupamento de tipo de fibra* e *atrofia agrupada* (Fig. 27-7), ambos originados da ruptura da inervação dos músculos. A chave para compreender essas anormalidades é reconhecer que o tipo de fibra muscular é determinado pelo neurônio motor que a inerva e pode mudar se ele mudar de um tipo para o outro. Depois da denervação, a miofibrila atrofia, assumindo uma forma angular e plana. A reinervação restaura o tamanho e a forma das fibras, mas pode fazer de uma miofibrila denervada parte de uma unidade motora diferente, o que pode levar a uma alteração no tipo da fibra. Frente aos danos neuronais e axonais em andamento e suas perdas, os axônios motores residuais podem inervar cada vez mais miofibrilas, levando a um aumento das unidades

motoras, cada uma composta de um único tipo de fibra muscular (agrupamento do tipo de fibras). Essas grandes unidades motoras também são suscetíveis a atrofias de agrupamentos se o axônio de inervação for danificado.

Ao contrário, a maioria dos processos miopáticos primários está associada com um conjunto distinto de alterações morfológicas que incluem:

- A *degeneração segmentar da miofibrila e regeneração* quando apenas uma parte da miofibrila passa por necrose. A degeneração está associada com a liberação de enzimas citoplasmáticas no sangue, como creatina-cinase, fazendo delas marcadores úteis de danos musculares. Os sarcômeros e outros componentes do segmento miofibrilar danificado são removidos por macrófagos em um processo chamado *miofagocitose*. Isso cria um cenário propício para a regeneração. A fusão das células satélites ativadas com miofibrilas danificadas é um passo importante da regeneração. Eventualmente, novos sarcômeros são gerados e a continuidade da miofibrila original é restaurada. *Miofibrilas regeneradas* são ricas em RNA e, portanto, têm coloração azul (basofílicas) em cortes corados com hematoxilina e eosina. Elas possuem núcleo maior com nucléolo proeminente que geralmente é distribuído aleatoriamente no citoplasma, em vez de estar na sua localização subsarcolemal. Dependendo da natureza do estímulo primário, miofibrilas atróficas também podem ser vistas. A regeneração pode restaurar os músculos à sua forma normal depois de uma lesão aguda, transitória, mas nas doenças crônicas a regeneração geralmente não consegue acompanhar os danos. Nesse cenário, os músculos geralmente apresentam fibrose endomisial (depósito de colágeno), perda de miofibrilas e substituição por gorduras.
- A *hipertrofia de miofibrilas* pode ser vista como uma adaptação fisiológica aos exercícios ou associada a certas condições miopáticas crônicas.
- *Inclusões citoplasmáticas* na forma de vacúolos, agregados de proteínas, ou organelas aglomeradas são características de várias formas primárias de miopatia.

Miopatias Inflamatórias

Historicamente, a polimiosite, a dermatomiosite e a miosite por corpúsculos de inclusão foram consideradas as três principais miopatias inflamatórias primárias. Contudo, a miosite por corpúsculos de inclusão é uma condição enigmática (discutida posteriormente) em que o papel da inflamação é incerto. De maneira contrastante, a polimiosite e a dermatomiosite apresentam características típicas de doenças inflamatórias autoimunes, incluindo associações com certos anticorpos, genótipos HLA-DR particulares e outras disfunções autoimunes. Além das apresentações prototípicas, há formas sobrepostas e casos que desafiam classificações precisas. Outras doenças imunomediadas, como lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e sarcoidose (Cap. 6), além de certos agentes infecciosos (Cap. 8), também podem causar miosite e são discutidas em outros locais.

Dermatomiosite

A dermatomiosite é uma doença sistêmica autoimune que tipicamente se apresenta com fraqueza dos músculos proximais e alterações cutâneas.

Patogenia

A dermatomiosite é uma doença imunológica em que os danos aos vasos sanguíneos pequenos contribuem para as lesões musculares. As alterações vasculopáticas podem ser vistas como *telangiectasias* (alças capilares dilatadas) nas cutículas, pálpebras e gengivas e como desaparecimento de vasos capilares nos músculos esqueléticos. As biópsias dos músculos e pele podem apresentar deposições do complexo de ataque da membrana do complemento (C5b-9) dentro dos leitos capilares em ambos os tecidos. Uma assinatura inflamatória enriquecida por genes que são regulados por interferons tipo I é vista no músculo e nos leucócitos. A proeminência dessa assinatura parece se correlacionar com a atividade da doença. Vários autoanticorpos são detectados geralmente por estudos sorológicos, assim como linfócitos B e plasmócitos são parte do infiltrado inflamatório que é visto nos músculos. Certos autoanticorpos tendem a estar associados com quadros clínicos específicos:

- *Anticorpos anti-Mi2* (direcionados contra uma helicase implicada na remodelação de nucleossomos) mostram uma forte associação com as pápulas de Gottron proeminentes e erupção heliotrópica (ver adiante).
- *Anticorpos anti-Jo1* (direcionados contra as enzimas histidil t-RNA sintetase) estão associados com doença

pulmonar intersticial, artrite não erosiva e uma erupção cutânea descrita como "mãos de mecânico".

• *Anticorpos anti-P155/P140* (direcionados contra vários reguladores transcricionais) estão associados com casos paraneoplásicos e dermatosite na forma juvenil.

Ainda não foi estabelecida uma conexão direta entre esses anticorpos e a patogenia dessas doenças.

Morfologia

As biópsias musculares de pacientes afetados apresentam infiltrado de células inflamatórias mononucleares que tende a estar mais pronunciado no tecido conjuntivo perimisial e em torno dos vasos sanguíneos. Às vezes há padrões distintivos em que a atrofia da miofibrila é acentuada nas extremidades dos fascículos — **atrofia perifascicular** (Fig. 27-8*B*). Também podem ser observadas necrose e regeneração segmentar das fibras. Estudos imuno-histoquímicos podem identificar infiltrados ricos em células T auxiliares CD4+ e a deposição de C5b-9 nos vasos capilares. Estudos por microscopia eletrônica podem exibir inclusões tubulorreticulares em células endoteliais, uma característica de várias doenças inflamatórias ligadas com resposta de interferon tipo I.

A B

FIGURA 27-8 **A,** Dermatomiosite. Perceba a erupção heliotrópica afetando as pálpebras. **B,** Dermatomiosite. A aparência histológica do músculo apresenta uma atrofia perifascicular das fibras musculares e inflamação. (Cortesia do Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aspectos Clínicos

A fraqueza muscular é lenta no início da doença, sendo simétrica e muitas vezes acompanhada por mialgias. Tipicamente, afeta primeiro os músculos proximais. Como resultado, tarefas como levantar-se de uma cadeira ou subir degraus podem tornar-se progressivamente difíceis. Os movimentos finos controlados por músculos distais são afetados somente nos estágios posteriores da doença. Alterações miopáticas associadas, vistas em estudos

eletrofisiológicos, e a elevação dos níveis séricos de creatina-cinase são indicativas de danos musculares. Várias erupções estão descritas na dermatomiosite, porém as mais características são as com coloração lilás desbotada nas pálpebras superiores (*erupção heliotrópica*) associada com edemas periorbitais (Fig. 27-8*A*) e uma erupção eritematosa ou manchas vermelho-escuras em volta dos nós dos dedos, cotovelos e joelhos (*pápulas de Gottron*). A *disfagia* resultante do envolvimento dos músculos orofaríngeos e esofágicos ocorre em um terço dos indivíduos afetados, e outros 10% dos pacientes têm *doenças pulmonares intersticiais*, que às vezes podem progredir rapidamente, levando à morte. O envolvimento cardíaco é comum, mas raramente leva à insuficiência cardíaca.

São reconhecidas formas adultas e juvenis. A idade média do início da dermatomiosite juvenil é de 7 anos, sendo que casos adultos tendem a se apresentar entre os 40 e 60 anos. A dermatomiosite é a miopatia inflamatória mais comum em crianças. Quando comparada com doenças de adultos, a doença infantil parece estar mais associada com calcinose e lipodistrofia e, em menor frequência, com anticorpos específicos associados com miosite, envolvimento cardíaco, doença pulmonar intersticial ou uma malignidade subjacente. Como se pode esperar com base nessas diferenças, o prognóstico total é melhor em crianças do que em adultos. De 15% a 24% dos pacientes adultos portam uma malignidade associada e nesses pacientes a dematomiosite pode ser observada como uma disfunção paraneoplásica.

Polimiosite

A polimiosite é uma miopatia inflamatória contraída na vida adulta que tem a mialgia e a fraqueza em comum com a dermatomiosite, mas não tem características cutâneas distintas, sendo, portanto, de certo modo, um diagnóstico de exclusão. Como na dermatomiosite, os pacientes geralmente desenvolvem um envolvimento muscular proximal simétrico, e pode haver envolvimento inflamatório do coração e pulmões, além de autoanticorpos similares.

Patogenia

A patogenia da polimiosite é incerta, mas acredita-se que exista uma base imunológica. As células T citotóxicas CD8-positivas são parte proeminente do infiltrado inflamatório nos músculos afetados e, hipoteticamente, são mediadoras de danos teciduais. Diferentemente da dermatomiosite, não se acredita que as lesões vasculares tenham um papel principal na polimiosite.

Morfologia

Os infiltrados das células inflamatórias mononucleares estão presentes, mas, em contraste com a dermatomiosite, geralmente possuem localizações endomisiais. Ocasionalmente, miofibrilas com morfologias normais parecem ser invadidas por células inflamatórias mononucleares. Miofibrilas com degeneração necrótica, regeneração e atrofia são tipicamente encontradas de forma aleatória ou em distribuição irregular. O padrão perifascicular de atrofia, que é uma característica da dermatomiosite, está ausente.

Miosite por Corpúsculos de Inclusão

A miosite por corpúsculos de inclusão é uma doença da idade adulta avançada que geralmente afeta pacientes com mais de 50 anos, sendo a miopatia inflamatória mais comum em pacientes com mais de 65 anos. A maioria dos indivíduos afetados apresenta-se com fraqueza muscular progressiva lenta que tende a ser mais grave nos quadríceps e na extremidade muscular superior distal. A disfagia causada pelo envolvimento muscular esofágico e faríngeo não é incomum. Estudos laboratoriais geralmente apresentam níveis modestamente elevados de creatina-cinase; a maioria dos autoanticorpos associados com miosites está ausente, embora recentemente tenha sido descrito um anticorpo para o cN1A.

Morfologia

A miosite por corpúsculos de inclusão tem uma variedade de características similares àquelas encontradas na

polimiosite, incluindo:
• Infiltrados de células inflamatórias monoucleares endomisiais geralmente irregulares, ricas em células T CD8+.
• Aumento da expressão sarcolemal dos antígenos do MHC classe I.
• Invasão focal de miofibrilas aparentemente normais por células inflamatórias.
• Miofibrilas em degeneração e regeneração misturadas.

Outras alterações associadas, contudo, são mais típicas ou mesmo específicas para a miosite por corpúsculos de inclusão, conforme se segue:
• Inclusões citoplasmáticas anormais descritas como "vacúolos marginados" (Fig. 27-9).

FIGURA 27-9 Miosite por corpúsculos de inclusão, mostrando fibras contendo vacúolos marginados — inclusões com margens granulares avermelhadas (*setas*). Corante tricrômico de Gomori modificado.

• Inclusões tubulofilamentosas nas miofibrilas, vistas por microscopia eletrônica.
• Inclusões citoplasmáticas contendo proteínas geralmente associadas com doenças neurodegenerativas, como beta-amiloide, TDP-43 e ubiquitina.
• Fibrose endomisial e substituição de gordura, indicativas de doenças crônicas.

Se a miosite por corpúsculos de inclusão realmente é uma condição inflamatória ou um processo degenerativo com inflamações secundárias, ainda permanece uma questão sem resolução. Há algumas características em comum com a polimiosite, conforme discutido posteriormente. Por outro lado, algumas características são compartilhadas com doenças neurodegenerativas, como a presença de agregados de proteínas anormais. Além disso, há várias miopatias por corpúsculos de inclusão familiares que também estão associadas com as alterações miopáticas crônicas e vacúolos marginados. Elas geralmente não têm qualquer inflamação associada. Isso explica

a designação de "*miopatia*" *por corpúsculos de inclusão* no lugar de "*miosite*".

Tratamento das Miopatias Inflamatórias

O prognóstico para pacientes com dermatomiosite e polimiosite era pior antes do uso de corticosteroides, com taxas de mortalidade de 50% ou mais. Os corticosteroides permanecem na primeira linha do tratamento para polimiosite e dermatomiosite. Fármacos imunossupressores são usados em doenças resistentes a esteroides ou como agentes poupadores de esteroides e incluem a azatioprina e o metotrexato. Imunoglobulina intravenosa (IVIG), ciclofosfamidas, ciclosporina e rituximab (um anticorpo que tem como alvo as células B) são terapias de terceira linha. A miosite por corpúsculos de inclusão geralmente responde de maneira fraca aos esteroides ou às terapias imunossupressoras, outra característica que vai contra uma origem inflamatória ou imune para essa doença.

Miopatias Tóxicas

As miopatias tóxicas podem ser causadas por fármacos prescritos, drogas recreacionais ou por certos desequilíbrios hormonais. Entre os fármacos prescritos, as *estatinas* estão entre as principais culpadas. As estatinas são medicamentos que diminuem o colesterol, frequentemente usadas para reduzir os riscos de eventos cardíacos isquêmicos agudos e derrames. *A miopatia é a complicação mais comum das estatinas* (p. ex., atorvastatina, sinvastatina, pravastatina). Ela ocorre em aproximadamente 1,5% dos usuários e não está relacionada com dose, dose cumulativa ou subtipo de estatina. As variantes genéticas que influenciam o metabolismo da estatina, por outro lado, podem ajudar a identificar pacientes em risco.

A *cloroquina* e a *hidroxicloroquina* eram usadas originalmente como agentes antimaláricos e atualmente são ministradas como terapia de longo prazo para pacientes com doenças autoimunes sistêmicas. Esses fármacos interferem na função lisossômica normal e podem causar uma miopatia lisossômica de acúmulo que se apresenta com lenta fraqueza muscular progressiva. Os tecidos musculares apresentam alterações miopáticas, incluindo vacuolação que afeta predominantemente as fibras tipo I. Estudos ultraestruturais identificam agregados de estruturas membranosas lamelares e espirais, incluindo corpos curvilíneos que lembram os vistos nas lipofuscinoses neuronais (Cap. 28).

A miopatia ICU ou miopatia deficiente de miosina é uma disfunção neuromuscular observada em pacientes durante o curso do tratamento para doenças críticas (geralmente em uma unidade de tratamento intensivo), especialmente com terapia corticosteroide. Pode haver uma degradação relativamente seletiva dos filamentos espessos de miosina sarcomérica, produzindo uma fraqueza profunda que pode complicar o curso clínico (p. ex., interferindo no uso de um respirador mecânico pelo paciente).

Disfunções da tireoide podem desencadear vários tipos de miopatias. A *miopatia tireotóxica* apresenta-se mais frequentemente como uma fraqueza muscular proximal aguda ou crônica que pode preceder outros sinais de hipertireoidismo. Esses pacientes também podem apresentar *oftalmoplegia exoftálmica*, caracterizada por inchaço das pálpebras, edema da conjuntiva e diplopia. O *hipotireoidismo* pode causar cãibras ou dores musculares e diminuição dos movimentos. Os reflexos podem ser diminuídos. Outros achados nos músculos esqueléticos incluem atrofia de fibras, aumento do número de núcleos anormalmente localizados, acúmulo de glicogênio e (ocasionalmente) deposição de mucopolissacarídeos no tecido conjuntivo.

O *álcool* também pode ser miopático. Mais notavelmente, beber demasiadamente pode produzir uma síndrome tóxica aguda de rabdomiólise, mioglobinúria e insuficiência renal. O indivíduo afetado pode queixar-se de mialgia aguda, que é generalizada ou restrita a um único grupo muscular.

Doenças Hereditárias do Músculo Esquelético

As mutações hereditárias são responsáveis por uma ampla coleção de doenças marcadas por defeitos no músculo esquelético. Em algumas, o músculo esquelético é o local principal da doença, mas, em outras, vários órgãos estão envolvidos. Dos outros órgãos envolvidos, o coração tem importância particular, já que o envolvimento cardíaco é comum e geralmente limita a vida.

Historicamente, as miopatias hereditárias foram subdivididas em várias categorias amplas, baseadas no padrão de hereditariedade, padrão anatômico do envolvimento muscular, idade do início, curso clínico e

patogenia subjacente.

As *miopatias congênitas* (Tabela 27-2) apresentam-se geralmente em crianças com defeitos musculares que tendem a ser estáticos ou a melhorar com o tempo. Elas estão geralmente associadas com anormalidades estruturais distintas do músculo.

Tabela 27-2

Miopatias Congênitas

Doença e Hereditariedade	Gene e Local	Achados Clínicos	Achados Patológicos
Doença central core autossômica dominante	Gene receptor de rianodina-1 (*RYR1*); 19q13.1	Hipotonia com início precoce e fraqueza; "criança hipotônica"; anormalidades esqueléticas associadas como escoliose, deslocamento do quadril, deformidades do pé; algumas mutações RYR1 causam doenças do tipo central core, outras causam hipertermia maligna, algumas causam ambas	Os central cores citoplásmicos representam zonas centrais demarcadas onde a disposição normal dos sarcômeros é rompida e o número de mitocôndrias é diminuído
Miopatia nemalínica (NEM)	AD NEM1 — gene α-tropomiosina 3 (*TPM3*); 1q22–q23 AR NEM2 — gene nebulina (*NEB*); 2q22 AR NEM3 — gene α-actina-1 (*ACTA*); 1q42 AR NEM4 — gene tropomiosina-2 (*TPM2*); 19p13.2–p13.1 AR NEM5 — gene troponina T1 (*TNNT1*); 19q13.4 AR NEM7 — gene cofilina-2 (*CFL2*); 14q12	Fraqueza em crianças; algumas com fraqueza mais grave, hipotonia no nascimento ("criança hipotônica")	Agregados de partículas fusiformes (*bastões nemalínicos*); ocorrem de forma predominante em fibras tipo 1; derivados do material da banda Z (actinina α) e são vistos mais precisamente nas colorações de Gomori modificadas ou por microscopia eletrônica
Miopatia centronuclear	XL — gene miotubularina (*MTM1*); Xq28 AD — dinamina-2 (e outros) gene *DNM2*; 19p13.2 AR — gene anfifisina-2(*BIN1*); 2q14	Hipotonia congênita grave, "criança hipotônica" e mau prognóstico na forma ligada ao X ("miopatia miotubular") Início na criança ou no adulto com outras variantes com fraqueza e hipotonia	Muitas fibras contêm núcleo no centro geométrico da fibra; o núcleo central é mais comum em fibras tipo 1, que possuem diâmetro pequeno, mas podem ocorrer em ambas as fibras
Desproporção congênita de fibras	Gene selenoproteína 1 (*SEPN1*); 1p36.11 Gene alfa-actina-1 (*ACTA1*); 1q42.13 Gene tropomiosina 3 (*TPM3*); 1q21.3	Hipotonia, fraqueza, falha no desenvolvimento, fraqueza facial e respiratória, contraturas Amplo espectro fenotípico As mutações no SEPN1 também estão associadas a miopatias por agregados de proteínas e distrofia muscular da espinha rígida; mutações no ACTA1 também estão associadas com a miopatia nemalínica e miopatia de agregados de proteínas; mutações no TPM3 também estão associadas com a miopatia nemalínica	Predominância e atrofia das fibras tipo I (não específica)

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; XL, ligadas ao X.

As *distrofias musculares* são caracterizadas por dano muscular progressivo que geralmente chama a atenção depois da infância. As exceções a essa regra são as *distrofias musculares congênitas*, as quais tendem a apresentar-se na infância e geralmente estão associadas com anormalidades do desenvolvimento do SNC, além de danos

musculares progressivos. Elas incluem dois grupos importantes:

- *Condições com defeitos em matriz extracelular que envolve as miofibrilas.* Elas são exemplificadas pela distrofia muscular congênita de Ullrich (UCMD, do inglês Ullrich *congenital musclar dystrophy*) e deficiência de merosina. Na primeira, as mutações causativas envolvem um dos três genes alfa do colágeno VI. No caso de deficiência de merosina, o gene que codifica a merosina está rompido. A UCMD é caracterizada por hipotonia, contraturas proximais e hiperextensibilidade distal. Uma marca registrada morfológica é a expressão alterada das proteínas perlecan e colágeno VI, normalmente colocalizadas.
- *Condições com anormalidades nos receptores para matriz extracelular*. Nesse grupo estão as doenças que danificam as modificações pós-traducionais da α-distroglicana (Fig. 27-10) pela glicolisação ligada a O. As mutações da α-distroglicana em si resultam em morte fetal, mas os defeitos nas modificações pós-traducionais resultam em formas mais brandas de deficiência de distroglicana. A expressão da α-distroglicana é importante para o SNC e o desenvolvimento ocular. Casos graves exibem características de distrofia muscular congênita e também defeitos de desenvolvimento do SNC e olhos, que causam convulsões, retardo mental e cegueira. Formas brandas podem causar apenas doença muscular esquelética. Algumas dessas mutações também estão ligadas a uma apresentação descrita como distrofia muscular tipo de cinturas (ver adiante).

FIGURA 27-10 Relação entre a membrana celular (sarcolema) e as proteínas associadas com sarcolema. A distrofina, uma proteína intracelular, forma uma interface entre as proteínas cistoesqueléticas e um grupo de proteínas transmembrana, as distroglicanas e os sarcoglicanos. Essas proteínas transmembrana interagem com a matriz extracelular, incluindo as proteínas lamininas. A distrofina também interage com distrobrevina e sintrofinas, que formam uma conexão com a óxido nítrico sintase neuronal (mNOS) e a caveolina. As mutações da distrofina estão associadas com as distrofias musculares ligadas ao X; as mutações na caveolina e proteínas sarcoglicanos, com as distrofias musculares do tipo cintura, que podem ser autossômicas dominantes ou recessivas, além de mutações na α_{2}-laminina (merosina) com distrofia muscular congênita autossômica recessiva.

As seções seguintes focam nas formas mais comuns e mais bem compreendidas das miopatias hereditárias.

Distrofias Musculares

As distrofias musculares incluem várias doenças hereditárias do músculo esquelético que têm em comum os danos musculares progressivos que geralmente se manifestam entre a infância e a idade adulta. Conforme mencionado, com exceção das distrofias musculares congênitas, essas doenças não se apresentam na infância. Enquanto nosso foco está nas distrofias musculares ligadas ao X, outras formas em que a patogenia da doença é razoavelmente bem compreendida também são brevemente discutidas.

Distrofia Muscular Ligada ao X com Distrofina Mutante/Distrofia Muscular de Duchenne e de Becker

As distrofias musculares mais comuns são as ligadas ao X e originadas das mutações que rompem a função de uma grande proteína estrutural chamada *distrofina*. Como resultado, essas doenças são designadas como *distrofinopatias*. A forma inicial precoce mais comum é designada como *distrofia muscular de Duchenne*. Ela tem uma incidência de um a cada 3.500 partos vivos de homens e tem um fenótipo progressivo

grave. A distrofia muscular de Becker é uma distrofinopatia relativamente comum, caracterizada pelo início tardio da doença e um fenótipo mais brando. Outra distrofinopatia rara pode apresentar-se com cardiomiopatias isoladas, elevações assintomáticas dos níveis de creatina-cinase ou intolerância a exercícios por conta das mialgias e cãibras. Assim como com várias doenças ligadas ao X, as portadoras das mutações de distrofinas podem ser levemente sintomáticas devido à inativação desfavorável do cromossomo X.

Patogenia

As distrofias musculares de Duchenne e de Becker são causadas por mutações de perda de funções no gene da distrofina no cromossomo X. A distrofina é um dos maiores genes humanos, abrangendo 2,3 milhões de pares de bases, composto de 79 éxons. A proteína codificada, a distrofina, é um dos principais componentes do complexo glicoproteína-distrofina (CGD) (Fig. 27-10). Esse complexo atravessa a membrana plasmática e serve como uma conexão entre o citoesqueleto dentro da fibra muscular e a membrana basal fora da célula. A terminação amino da distrofina se une aos filamentos de actina no citoplasma dos miócitos, enquanto as terminações carbóxi unem-se à β-distroglicana, uma das proteínas transmembrana do CGD. Ao fazê-lo, acredita-se que as distrofinas forneçam estabilidade mecânica às fibras musculares e às suas membranas celulares durante a contração muscular. Os defeitos no complexo podem levar a pequenas rupturas das membranas, permitindo influxo de cálcio, o que desencadearia eventos resultantes na degeneração das fibras musculares. Além da sua função mecânica, a distrofina pode ter um papel nas vias de sinalização. Por exemplo, suas terminações carbóxi interagem com a óxido nítrico sintetase, gerando NO.

A identificação e caracterização das mutações específicas de distrofina forneceram explicações para algumas variações fenotípicas em pacientes com distrofinopatias. A distrofia muscular de Duchenne geralmente é associada com supressões ou mutações por alteração do quadro de leitura que resultam em uma ausência total da distrofina. De maneira contrastante, as mutações na distrofia muscular de Becker geralmente permitem a síntese de uma versão truncada da distrofina, que aparentemente retém algumas funções.

Morfologia

As alterações na distrofia muscular de Duchenne e de Becker são similares, mas diferem no grau. Ambas são marcadas por danos musculares graves que ultrapassam a capacidade do reparo (Fig. 27-11). As biópsias musculares em meninos jovens mostram danos progressivos na forma da **degeneração segmentar e regeneração** associadas com uma mistura de **fibras atróficas**. A arquitetura fascicular é preservada nesse estágio da doença e geralmente não há inflamações, exceto pela presença de miofagocitose. Conforme a doença progride, os tecidos musculares são substituídos por colágeno e adipócitos (**"substituição por gordura"** ou "infiltração gordurosa"). As fibras musculares remanescentes nesse ponto apresentam variações proeminentes no tamanho, desde fibras atróficas pequenas até fibras hipertróficas grandes. Esse remodelamento distorce a arquitetura fascicular do músculo, que se torna notavelmente anormal com o passar do tempo. **Estudos imuno-histoquímicos para distrofina apresentam ausência do padrão de coloração sarcolemal normal na distrofia muscular de Duchenne e coloração reduzida na distrofia muscular de Becker**.

FIGURA 27-11 Distrofia muscular de Duchenne. Imagens histológicas de biópsia muscular de dois irmãos. **A** e **B,** Espécime de um menino de 3 anos. **C,** Espécime do irmão de 9 anos. Conforme visto em **A**, em uma idade mais nova a arquitetura muscular fascicular é mantida, mas as fibras apresentam variação de tamanho. Além disso, há um aglomerado de fibras em regeneração basofílicas (*lado esquerdo*) e leve fibrose endomisial, vista como um tecido conjuntivo focal de coloração rósea, entre as fibras. Em **B,** a coloração imuno-histoquímica mostra completa ausência de distrofina associada com a membrana, vista como uma coloração marrom no músculo normal (*detalhe*). Em **C,** a biópsia do irmão mais velho mostra a progressão da doença, que é marcada por uma extensa variação do tamanho das fibras, substituição por gordura e fibrose endomisial.

Aspectos Clínicos

Meninos com distrofia muscular de Duchenne são normais ao nascimento. São observados importantes eventos motores muito precoces, mas geralmente eles demoram a começar a andar. A incapacidade de manter-se em pé é o primeiro indício de fraqueza muscular. A fraqueza começa na cintura pélvica; em seguida, estende-se à musculatura da cintura escapular. O aumento do tamanho dos músculos da perna associado à fraqueza, denominado *pseudo-hipertrofia*, geralmente está presente. A idade média da dependência de cadeira de rodas é de aproximadamente 9,5 anos. Os pacientes desenvolvem contraturas das articulações, escoliose, reserva respiratória piorada e hipoventilação relacionada ao sono.

A distrofina também é expressa no coração e no sistema nervoso central, portanto, ambos são afetados. As deficiências de distrofina no músculo cardíaco geralmente acarretam o desenvolvimento de cardiomiopatias e arritmias, especialmente em pacientes idosos. Danos cognitivos, provavelmente devidos ao papel funcional da distrofina no cérebro, também são comuns e, às vezes, produzem retardo mental franco. Apesar da terapia de suporte, a idade média de óbito de pacientes com distrofia muscular de Duchenne é entre 25 e 30 anos de idade, com a maioria dos pacientes sucumbindo a insuficiência respiratória, infecção pulmonar ou falha cardíaca. De maneira contrastante, a distrofia muscular de Becker apresenta-se na infância tardia, adolescência ou vida adulta. Seu curso tem progressão mais lenta, geralmente com expectativa de vida normal.

O diagnóstico é baseado no histórico, em exames físicos e evidências laboratoriais. Durante a primeira década da vida, a creatina-cinase sérica está notavelmente elevada devido aos danos musculares progressivos, e então ela cai conforme a doença progride e a massa muscular é perdida. A presença das mutações na distrofina podem ser confirmadas por estudos genéticos.

O tratamento de pacientes com distrofia é desafiador. Tratamentos atuais consistem primeiramente no tratamento de suporte. A terapia definitiva requer a restauração dos níveis de distrofina nas fibras musculares cardíacas e esqueléticas. O trabalho nessa área é incentivado pelo reconhecimento de que a expressão de alguma proteína distrofina (como em pacientes com a distrofia muscular de Becker) é suficiente para melhorar substancialmente o fenótipo da doença. Uma abordagem envolve a expressão do RNA *antisense*, que altera o processamento do RNA de maneira a causar uma "supressão" de éxons contendo mutações deletérias,

permitindo, dessa forma, a expressão de uma proteína da distrofina truncada, mas parcialmente funcional. Uma segunda estratégia é a exploração do uso de fármacos que permitam que os ribossomos "leiam" através dos códons de parada, outra manobra que permite a expressão de alguma proteína distrofina. Ambas as abordagens dependem das mutações e, portanto, precisam ser adaptadas aos pacientes individualmente. A terapia gênica (introdução de um gene da distrofina normal) está sendo investigada, mas a distribuição dos genes para as células musculares esqueléticas permanece um obstáculo desencorajador.

Distrofia Miotônica

A distrofia miotônica é uma doença multissistêmica autossômica dominante associada com fraqueza muscular esquelética, catarata, endocrinopatias e cardiomiopatias. Ela afeta aproximadamente um a cada 10.000 indivíduos. A miotonia, uma contração involuntária de músculos, é uma das principais características da doença. Alguns pacientes apresentam uma *miotonia congênita*, marcada por várias manifestações na infância.

Patogenia

A doença é causada por expansões de repetições de trinucleotídeos CGT na região não codificadora 3 do gene da proteína cinase da distrofia miotônica (*DMPK*), mas ainda não se sabe precisamente como essa aberração genética produz o fenótipo da doença. A correlação entre o tamanho da expansão e a gravidade da doença é variável se comparada com outras expansões de disfunções de repetições de trinucleotídeos, como a doença de Huntington (Cap. 28). Estudos experimentais sugerem que o fenótipo do músculo esquelético origina-se de um ganho de função "tóxico" causado pela expansão da repetição de trinucleotídeos. Mais especificamente, as repetições expandidas CUG no transcrito do mRNA da *DMPK* parecem se unir a e sequestrar uma proteína chamada MBNL1, que tem um papel importante no processamento do RNA. Isto inibe a função do MBNL1, que leva ao processamento errado de outros transcritos de RNA, incluindo o transcrito de um canal de cloreto chamado CLC1. Acredita-se que a deficiência de CLC1 resultante seja responsável pela miotonia característica. Apoiando esse cenário, uma forma rara de miotonia congênita é causada pelas mutações germinativas com perda de função no *CLC1,* indicando que o CLC1 é necessário para o relaxamento muscular normal.

Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EMD) é causada por mutações nos genes que codificam as proteínas da lâmina nuclear. Clinicamente, ela é marcada por uma tríade que consiste em fraqueza umeroperoneal lentamente progressiva, cardiomiopatia associada a defeitos de condução e contraturas precoces do tendão de Aquiles, espinha dorsal e cotovelos. A forma ligada ao X (EMD1) e a forma autossômica (EMD2) são causadas por mutações nos genes codificantes de emerina e laminas A/C, respectivamente, ambas localizadas na face interna da membrana nuclear. Hipoteticamente, essas proteínas ajudam a manter a forma e estabilidade mecânica do núcleo durante a contração muscular. Elas também podem influenciar a expressão de genes ao afetarem a organização da cromatina no núcleo. Não se sabe como os defeitos nessa proteína produzem os fenótipos observados.

Distrofia Fascioescapuloumeral

A distrofia fascioescapuloumeral está associada com um padrão característico de envolvimento muscular que inclui uma fraqueza proeminente dos músculos faciais e músculos da cintura escapular. É uma doença autossômica dominante que afeta um em cada 20 mil indivíduos.

Patogenia

A patogenia da distrofia fascioescapuloumeral é complexa e não completamente compreendida. Foi estabelecido que a doença envolve a superexpressão de um gene chamado *DUX*4 que está localizado em uma região de repetições subteloméricas no braço longo do cromossomo 4. Ainda não estão claros o mecanismo e as consequências da superexpressão do *DUX4*. Alguns indivíduos com distrofia fascioescapuloumeral herdam um número muito pequeno de repetições subteloméricas. Cada repetição carrega uma cópia do gene *DUX4* e, aparentemente, a deleção das repetições flanqueadoras causa alterações na cromatina que "desreprimem" as cópias remanescentes de *DUX4*, levando assim à sua superexpressão. Contudo, a redução nas próprias repetições

não é suficiente para produzir a doença. Em vez disso, a doença está confinada àqueles que também herdaram um determinado polimorfismo nucleotídeo único (SNPs, do inglês, *single nucleotide polymorphisms*) na posição imediata a 3′ da sequência da codificação *DUX4*. Apenas quando o SNP e a contração da repetição estão presentes, o *DUX4* tem expressão em níveis altos o suficiente para ser patogênico. Outros indivíduos possuem um número normal de repetições e possivelmente outros mecanismos de superexpressão *DUX4*. O *DUX4* codifica um fator de transcrição, sugerindo que a doença resulta, essencialmente, na superexpressão dos genes-alvo do DUX4.

Distrofia Muscular do Tipo Cintura

A distrofia muscular do tipo cintura é um grupo heterogêneo de pelo menos seis entidades autossômicas dominantes e 15 entidades autossômicas recessivas. Sua incidência geral é de um em 25.000 ou 50.000 indivíduos. **Como indicado no nome, todas as formas são caracterizadas pela fraqueza muscular que envolve preferencialmente os grupos de músculos proximais**. Tanto a idade do início quanto a gravidade da doença são amplamente variáveis. As mutações causais envolvem genes que participam de várias funções celulares, dificultando o discernimento de um mecanismo uniforme da patogenia da doença. Com base no conhecimento atual, os genes implicados podem estar agrupados de acordo com suas funções, como se segue:

- Genes que codificam componentes estruturais (sarcoglicanos) do complexo de glicoproteína distrofina.
- Genes que codificam enzimas responsáveis pela glicosilação da α-distroglicana, um componente do complexo da proteína distrofina.
- Genes que codificam proteínas que se associam com o disco Z dos sarcômeros.
- Genes que codificam proteínas envolvidas no tráfego vesicular e sinalização celular.
- Genes que aparentemente funcionam sozinhos, como codificantes de protease calpaína 3 e laminas A/C (que também estão mutadas em alguns pacientes com distrofia muscular de Emery-Dreifuss).

Doenças do Metabolismo Lipídico ou Glicogênico

Muitos erros inatos do metabolismo de lipídios ou glicogênio afetam os músculos esqueléticos. Essas disfunções tendem a produzir um dos dois padrões de disfunção muscular. Em alguns, os pacientes tornam-se sintomáticos apenas com o exercício ou jejum, o que pode causar cãibras ou dores musculares, ou até mesmo necrose extensa do músculo (*rabdomiólise*). Outras disfunções desse tipo resultam em danos musculares progressivos, sem manifestações casuais. A seguir, listamos alguns exemplos desse grupo de doenças musculares:

- A *deficiência de carnitina palmitoil transferase tipo II* é a doença mais comum do metabolismo lipídico que causa dano muscular episódico com exercícios ou jejum. O defeito dessa doença compromete o transporte dos ácidos graxos livres para a mitocôndria.
- A *deficiência de miofosforilase* (*doença de McArdle*) é uma das doenças de armazenamento glicogênico mais comuns que afetam o músculo esquelético. Ela também resulta em danos musculares episódicos com exercícios.
- A *deficiência de maltase* resulta na diminuição da conversão lisossômica do glicogênio para glicose, causando acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos. Deficiências graves resultam em glicogenose generalizada em crianças, *doença de Pompe* (Cap. 5). Deficiências médias podem causar o início progressivo de miopatias em adultos, que envolvem preferencialmente os músculos respiratórios e do tronco. A terapia de reposição de enzimas está sendo usada atualmente nos pacientes afetados.

Miopatias Mitocondriais

As doenças mitocondriais são condições sistêmicas complexas que podem envolver muitos sistemas de órgãos, incluindo a musculatura esquelética. A genética dessas disfunções é variada e geralmente complexa (discutida posteriormente), mas muitas mutações causais parecem danificar a habilidade da mitocôndria de gerar ATP. Como resultado, as doenças tendem a afetar os músculos esqueléticos e outros tecidos ricos em tipos celulares com altos requisitos de ATP, particularmente células dos músculos cardíacos e neurônios.

O envolvimento do músculo esquelético pode se manifestar como fraqueza, elevação dos níveis séricos de creatina-cinase ou rabdomiólise. Embora o padrão anatômico da fraqueza muscular seja variável, é comum o envolvimento dos músculos extraoculares, o que pode ser uma pista para o diagnóstico. Na verdade, a *oftalmoplegia externa*

progressiva crônica é uma característica comum das doenças mitocondriais e pode ocorrer como um fenômeno isolado ou como parte de uma síndrome multissistêmica. A razão de os músculos extraoculares serem particularmente sensíveis às doenças mitocondriais ainda não é conhecida, mas pode ser porque esses músculos possuem necessidades excepcionalmente altas de ATP. Alinhados com esta ideia, os músculos extraoculares têm o maior índice de mitocôndrias por massa que qualquer outro músculo do corpo.

As proteínas mitocondriais e tRNAs podem ser codificados por genomas nucleares ou genomas mitocondriais (mtDNA). Enquanto as mutações nos genes nucleares seguem os padrões de hereditariedade mendelianos, as mutações no mtDNA são herdadas da mãe, já que todas as mitocôndrias no embrião recebem contribuição do oócito (Cap. 5). Além disso, diferentemente do DNA nuclear, que está presente em apenas duas cópias e é distribuído igualmente de uma célula-mãe para uma célula-filha durante a divisão celular, cada célula contém milhares de cópias do mtDNA, que são distribuídas de forma aleatória para as células-filhas na divisão celular. Acredita-se que a doença aconteça apenas quando certo limiar de cópias de mtDNA com mutações seja excedido dentro de uma fração substancial de células ″de risco“ (p. ex., células musculares esqueléticas) em um tecido.

Morfologia

A alteração patológica mais consistente no músculo esquelético é a agregação anormal de mitocôndrias, notada preferencialmente na área subsarcolemal das miofibrilas afetadas, produzindo uma aparência designada como ″fibras vermelhas rasgadas″ (Fig. 27-12). As mitocôndrias morfologicamente anormais são vistas por microscópios eletrônicos. A perda de atividade de enzimas mitocondriais caracteriza algumas doenças mitocondriais e pode ser apreciada por colorações histoquímicas para citocromo oxidase. Algumas doenças mitocondriais não têm alterações morfológicas e só podem ser diagnosticadas por meio de ensaios enzimáticos ou análises genéticas.

FIGURA 27-12 **A**, Fibras vermelhas rasgadas com coloração subsarcolemal granular avermelhada aumentada, refletindo uma agregação anormal de mitocôndrias. **B**, Micrografia eletrônica apresentando mitocôndrias morfologicamente anormais com anéis membranosos concêntricos (também chamados de ”discos fonográficos”) e inclusões paracristalinas romboides (*lado esquerdo inferior*).

Aspectos Clínicos

Devido à complexidade da genética mitocondrial, as relações genótipo/fenótipo nas doenças mitocondriais não são claras. Por exemplo, uma mutação pontual no gene do tRNA da leucina mitocondrial pode produzir oftalmoplegia externa progressiva crônica isolada em um paciente e um fenótipo muito mais grave, *encefalomiopatia mitocondrial com acidose lática e episódios semelhantes a derrame*, em um segundo. De maneira similar, o mtDNA pode levar tanto a oftalmoplegias isoladas quanto a *síndrome de Kearns-Sayre*, caracterizada pela oftalmoplegia, degeneração pigmentar da retina e um bloqueio de ramo completo. A *epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas* e *neuropatia óptica hereditária de Leber* são outros exemplos de doença mitocondrial causada por mutações pontuais no mtDNA. Muitas doenças mitocondriais, como a encefalopatia necrotizante subaguda (*síndrome de Leigh*), são geneticamente heterogêneas e podem ser causadas por mutações no mtDNA ou no genoma nuclear. No caso da síndrome de Leigh, as últimas mutações causais descritas foram identificadas em mais de 30 genes diferentes, sendo que a característica comum é que todos os genes afetados codificam proteínas com papéis essenciais no metabolismo mitocondrial.

Atrofia Muscular Espinal e o Diagnóstico Diferencial de uma Criança com Hipotonia

A atrofia muscular espinal é uma doença neuropática em que a perda de neurônios motores desencadeia fraqueza muscular e atrofia. Crianças com doença neurológica ou neuromuscular podem

apresentar hipotonia generalizada ("criança hipotônica"). O diagnóstico diferencial da hipotonia infantil inclui doença primária de músculos esqueléticos (p. ex., síndrome miastênica congênita, miotonia congênita, miopatias congênitas e distrofias musculares congênitas), anormalidades do cérebro (p. ex., encefalopatia) e neuronopatias, das quais a atrofia muscular espinal é um exemplo prototípico.

A atrofia espinal muscular é uma disfunção autossômica recessiva com incidência de um em 6.000 nascimentos, sendo causada por mutações de perda de função no gene *SMN1* (sobrevivência do neurônio motor 1). A função do gene não é conhecida. A proteína codificada pode ter um papel principal no processamento do RNA, mas a deficiência de SMN1 tem um efeito dramático na sobrevivência dos neurônios motores, às vezes levando à perda de neurônios motores no útero. O resultado da denervação do músculo esquelético pode acarretar alterações morfológicas características que consistem em grandes zonas de fibras gravemente atrofiadas, misturadas com fibras hipertrofiadas dispersas entre as de tamanho normal, encontradas individualmente ou em pequenos grupos (Fig. 27-13). Essas fibras normais ou hipertrofiadas retêm a inervação dos neurônios motores remanescentes.

FIGURA 27-13 Atrofia muscular espinal com raras fibras hipertrofiadas misturadas com fibrilas arredondadas atróficas. As fibras grandes são as inervadas e sofreram hipertrofia compensatória.

Miopatias de Canal Iônico (Canalopatias)

As canalopatias são um grupo de doenças hereditárias causadas por mutações que afetam a função das proteínas do canal iônico. A maioria das canalopatias compreende doenças autossômicas dominantes com penetrância variável. Dependendo do canal afetado, as manifestações clínicas podem incluir epilepsia, enxaquecas, disfunções de movimento com disfunção cerebelar, doença do nervo periférico e doença muscular.

Diferentes miopatias do canal iônico podem causar aumento ou queda da excitabilidade, resultando em hipotonia ou hipertonia. As disfunções associadas com a hipotonia podem ser subclassificadas tendo como base se os pacientes sintomáticos têm níveis de potássio sérico elevados, reduzidos ou normais, e são chamadas paralisias periódicas *hipercalêmicas*, *hipocalêmicas* e *normocalêmicas*, respectivamente. Os exemplos de produtos de genes com mutação que estão associados com as disfunções musculares são:

- KCNJ2 — As mutações que afetam este canal de potássio causam a *síndrome de Andersen-Twail*, uma doença autossômica associada com paralisias periódicas, arritmias cardíacas e anormalidades do esqueleto.
- SCN4A — As mutações que afetam esse canal de sódio causam várias doenças autossômicas com apresentações que vão da miotonia até a paralisia periódica.
- CACNA1S — As mutações *missenses* nessa proteína, uma subunidade de um canal de cálcio muscular, são as causas mais comuns de *paralisia hipocalêmica*.
- CLC1 — As mutações que afetam esse canal de cloreto causam miotonia congênita. Conforme discutido, a

expressão de CLC1 é diminuída na distrofia miotônica.

- RYR1 — As mutações no gene *RYR1* rompem a função do receptor de rianodina, que regula a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. As mutações *RYR1* estão associadas a miopatias congênitas (*central core disease*) e à *hipertermia maligna*. Esta última é caracterizada por um estado hipermetabólico (taquicardia, taquipneia, espasmos musculares e hiperpirexia tardia) que pode ser desencadeado por anestésicos, mais comumente agentes halogenados para inalação e succinilcolina. Na exposição a anestésicos, os receptores com mutação permitem o aumento de efluxos de cálcio do retículo sarcoplasmático, levando a tétano e produção excessiva de calor.

Conceitos-chave

Doenças do Músculo Esquelético

- As funções musculares alteradas podem originar-se de processos miopáticos primários ou neurogênicos.
  - Os processos miopáticos geralmente são marcados por degenerações e regenerações das fibras musculares.
  - As três principais miopatias inflamatórias são a polimiosite, a dermatomiosite e a miosite por corpúsculos de inclusão.
  - A **miosite por corpúsculos de inclusão** é uma doença progressiva de pacientes idosos associada com vacúolos marginais.
  - A **dermatomiosite** ocorre em crianças e adultos, nestes últimos frequentemente como uma disfunção paraneoplásica. Os danos imunes aos pequenos vasos sanguíneos e atrofia perifascicular são características comuns.
  - A **polimiosite** é uma miopatia de início na vida adulta causada pelas células T CD8+.
- As **distrofias musculares** e miopatias congênitas resultam de mutações que abolem a função de proteínas que são importantes para vários aspectos do desenvolvimento, função e regeneração muscular. Algumas dessas doenças apresentam-se na infância, enquanto outras apresentam-se na fase adulta. Elas podem progredir de maneira incessável ou causar *deficits* relativamente estáticos.
- A miopatia pode resultar de lesões tóxicas ou de doenças metabólicas, incluindo as do metabolismo lipídico, metabolismo glicogênico e mitocôndria.

Tumores da Bainha do Nervo Periférico

Várias neoplasias benignas e malignas são agrupadas como tumores da bainha dos nervos periféricos. *A maioria delas é composta por células que exibem evidências de diferenciação da célula de Schwann*. Eles incluem os três tipos comuns, schwannoma, neurofibroma e tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP). Outros tumores raros que se originam dos nervos podem exibir evidências da diferenciação da célula perineural. Há uma transição abrupta entre a mielinização por oligodendrócitos (mielina central) e a mielinização por células de Schwann (mielina periférica) que ocorrem como nervos estendidos fora da substância cerebral. Desse modo, os tumores do nervo periférico às vezes originam-se dentro da dura e também no curso distal dos nervos periféricos.

Os *tumores da bainha do nervo periférico possuem várias características únicas*. Uma delas é a associação relativa com síndromes de tumores familiais comuns, incluindo neurofibromatose tipo 1 (NF1), neurofibromatose tipo 2 (NF2) e schwannomatose. Além disso, acredita-se que os TMBNPs vistos no contexto do NF1 originam-se através de transformações malignas de neurofibromas plexiformes benignos preexistentes. Embora as transformações malignas de uma lesão benigna preexistente seja uma origem comum para determinados carcinomas (p. ex., câncer de cólon), ela não é comum em tumores de tecidos moles. Os tumores com diferenciação do músculo esquelético estão discutidos no Capítulo 26.

Schwannomas

Eles são tumores benignos que exibem diferenciação de células de Schwann e geralmente se originam a partir de nervos periféricos. Os schwannomas são componentes do NF2, e mesmo schwannomas esporádicos geralmente estão associados com mutações inativas no gene *NF2* no cromossomo 22. A perda de expressão do

produto do gene *NF2*, a *merlina*, é uma descoberta consistente em todos os schwannomas. A merlina geralmente restringe a expressão da superfície celular do receptor dos fatores de crescimento, como o EGFR, através de interações envolvendo o cistoesqueleto actínico. Na sua ausência, as células se hiperproliferam em resposta aos fatores de crescimento.

Morfologia

Os schwannomas são massas bem circunscritas e encapsuladas que ficam ao lado do nervo associado sem invadi-lo, uma característica que simplifica a excisão cirúrgica. Macroscopicamente, esses tumores formam massas cinza e firmes. Microscopicamente, eles são compostos de uma mistura de áreas densas e áreas frouxas, referidas como áreas **Antoni A** e **Antoni B**, respectivamente (Fig. 27-14*A*). As áreas eosinófilas densas Antoni A geralmente contêm células fusiformes dispostas em fascículos que fazem interseção. É normal a formação de paliçadas nucleares, e as "zonas livres de núcleos" que estão entre as regiões de paliçadas nucleares são denominadas **corpos de Verocay** (Fig. 27-14**B**). Nas áreas **Antoni B** frouxas hipocelulares, as células fusiformes são separadas por uma matriz extracelular mixoide proeminente, que pode estar associada com formação de microcistos. As células de Schwann são caracterizadas pela presença de um núcleo alongado fusiforme com forma ondulada ou torta. O microscópio eletrônico mostra depósitos de membranas basais envolvendo células individualmente e fibras de colágeno. Como a lesão desloca o nervo de sua origem conforme seu crescimento, a coloração prateada ou imunocoloração para proteínas de neurofilamentos mostram que os axônios são amplamente excluídos do tumor, embora eles possam ficar emaranhados na cápsula. A célula de Schwann que origina esses tumores é identificada por sua imunorreatividade uniforme para S-100. Várias alterações degenerativas podem ser encontradas nos schwannomas, incluindo pleomorfismo celular, alteração xantomatosa, hialinização vascular, mudança cística, necrose e atividade mitótica. Alguns schwannomas amplos e mitoticamente ativos, com falta de áreas Antoni B, podem mimetizar um sarcoma. Os schwannomas podem recorrer localmente se não forem completamente removidos, mas as transformações malignas são extremamente raras (em contraste com os neurofibromas plexiformes, discutidos posteriormente).

FIGURA 27-14 Schwannoma e neurofibroma plexiforme. **A** e **B,** Schwannoma. Como visto em **A,** os schwannomas geralmente contêm áreas Antoni A eosinófilas densas (*à esquerda*) e áreas Antoni B pálidas e frouxas (*à direita*), além de vasos sanguíneos hialinizados (*à direita*). **B,** A área Antoni A com os núcleos do tumor alinhados em linhas paliçadas que deixam zonas sem núcleos e resultam na formação de estruturas chamadas corpos de Verocay. **C** e **D,** Neurofibroma plexiforme. **C,** Fascículos de múltiplos nervos são expandidos por células tumorais infiltrantes. **D,** Macroscopicamente, as células fusiformes brandas estão misturadas com conjuntos ondulados de colágeno, que lembram cenouras raladas.

Aspectos Clínicos

A maioria dos schwannomas causa sintomas devido à compressão local do nervo envolvido ou estruturas adjacentes (p. ex., tronco cerebral ou medula espinal). Dentro da caixa craniana, a maioria dos schwannomas ocorre no ângulo pontocerebelar, onde eles são fixados nas ramificações vestibulares do oitavo nervo. Os indivíduos afetados apresentam zumbidos e perda da audição. O tumor é geralmente definido com um *neuroma acústico*, o que é um erro duplo, já que o tumor não é originado na porção acústica do nervo nem é um neuroma. Em outros locais da dura, os nervos sensoriais são preferencialmente envolvidos, incluindo ramificações do nervo trigêmeo e raízes dorsais. Quando extradurais, os schwannomas podem ocorrer juntamente com grandes troncos nervosos ou lesões do tecido mole sem um nervo identificável associado. A remoção cirúrgica é curativa.

Neurofibromas

Os neurofibromas são tumores benignos da bainha nervosa que possuem composição mais heterogênea que os schwannomas. *As células de Schwann neoplásicas são misturadas com células tipo perineural, fibroblastos, mastócitos e células fusiformes CD34+.* Os neurofibromas podem ser esporádicos ou estar associados com o NF1. Os diferentes tipos de neurofibromas podem ser diferenciados dependendo do seu padrão de crescimento.

- Os *neurofibromas cutâneos superficiais* geralmente apresentam-se como nódulos pediculados que podem ser isolados (se esporádicos) ou múltiplos (se associados com o NF1).

- Os *neurofibromas difusos* geralmente apresentam-se como grandes elevações parecidas com placas da pele e geralmente estão associados com NF1.
- Os *neurofibromas plexiformes* podem ser encontrados em locais superficiais, em associação com a raiz do nervo, e são associados com NF1.

Patogenia

Apenas as células de Schwann nos neurofibromas mostram a perda completa do produto do gene *NF1*, a neurofibromina, indicando que estas são as células neoplásicas. Você se lembrará de que, no Capítulo 7, informamos que a neurofibromina é um supressor de tumor que inibe a atividade RAS estimulando a atividade da GTPase (a RAS só é ativada quando está unida ao GTP). A haploinsufuciência do gene NF1 em outras células associadas também pode contribuir para o crescimento de tumores associados com o NF1. Por exemplo, há uma evidência de que os mastócitos haploinsuficientes NF1 sejam hipersensíveis ao ligante KIT produzido pelas células de Schwann e, como resposta, secretem fatores que estimulam o crescimento das células de Schwann. Essa forma de tumor/célula estromática cruzada pode ser atingida com inibidores dos receptores KIT de tirosina-cinase. Outros estudos sugerem que os neurofibromas plexiformes e neurofibromas cutâneos se originam de cistos neurais diferentes derivados de células precursoras. Com raras exceções, a transformação para TMBNP só é observada em neurofibromas plexiformes. A incidência total de TMBNP em pacientes NF1 é de aproximadamente 5% a 10%, mas os pacientes com muitos números de neurofibromas plexiformes e grandes supressões do gene NF1 têm mais risco.

Morfologia

Neurofibroma cutâneo localizado

São lesões pequenas, bem delineadas e sem cápsulas que se originam na derme e gordura subcutânea. Têm celularidade relativamente baixa e contêm células de Schwann leves, misturadas com as células estromáticas como mastócitos, células perineurais, células fusiformes CD34+ e fibroblastos. As estruturas anexas às vezes ficam presas nas extremidades da lesão. O estroma desses tumores contém colágeno solto.

Neurofibroma difuso

Este tumor tem características morfológicas similares àquelas vistas em neurofibromas cutâneos localizados, mas exibem um padrão de crescimento completamente diferente. O tumor se infiltra difusamente na derme e no tecido conjuntivo subcutâneo, acumulando gordura e estruturas anexas e produzindo uma aparência parecida com placa. Alguns desses neurofibromas podem atingir tamanhos grandes. As coleções focais das células mimetizando a aparência de corpúsculos de Meissner (também chamados de corpúsculos pseudo-Meissner ou corpos palpáveis) são uma característica associada.

Neurofibroma plexiforme

Estes tumores crescem internamente e expandem os fascículos de nervos (Fig. 27-14*C*), emaranhando os axônios associados. A camada perineural externa do nervo é preservada, dando aos nódulos individuais uma aparência encapsulada. O espessamento pegajoso e expandido de múltiplos fascículos de nervos resulta no que às vezes é definido com uma aparência de ″saco de vermes“. O tumor tem composição celular parecida com a de outros neurofibromas. A matriz extracelular varia de frouxa e mixoide a mais colagenosa e fibrosa. Geralmente o colágeno é observado em conjuntos semelhantes a ″cenouras picadas“ (Fig. 27-14*D*).

Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico (TMBNP)

A maioria dos TMBNPs (aproximadamente 85%) é composta por tumores de alto grau, mas variantes de baixo grau também foram identificadas. Aproximadamente metade deles ocorre em pacientes com NF1 e acredita-se que resultem de transformações malignas de um neurofibroma plexiforme. Casos esporádicos podem ocorrer *de novo*. A maioria está associada com os grandes nervos periféricos no tórax, abdome, pelve, pescoço ou cintura. Os TMBNPs exibem aberrações cromossômicas complexas, incluindo ganho, perda e reorganização de

cromossomos. As alterações moleculares responsáveis pela transformação maligna de um neurofibroma em um TMBNP ainda não são amplamente compreendidas.

Morfologia

As lesões são massas tumorais pouco definidas, que frequentemente se infiltram entre os eixos do nervo parental e invadem os tecidos moles adjacentes. Uma ampla faixa de aspectos histológicos pode ser encontrada. Os casos típicos apresentam uma disposição fasciculada das células fusiformes. Microscopicamente, o tumor geralmente apresenta-se "marmorizado" devido às variações na celularidade. Mitose, necrose e anaplasia nuclear são comuns. Um fenômeno interessante observado no TMBNP é descrito como uma "diferenciação divergente". Esse termo se refere à presença de áreas focais que exibem outras linhas de diferenciação, incluindo morfologias glandulares, cartilaginosas, ósseas ou rabdomioblásticas. Um tumor que exibe a última é denominado **tumor de Triton**. Devido à natureza pouco diferenciada no TMBNP, a diferenciação de um sarcoma indiferenciado pode não ser clara. Dicas úteis incluem um diagnóstico de NF1 nos pacientes afetados e uma relação anatômica claramente demonstrada com um nervo ou um neurofibroma preexistente.

Neurofibromatose Tipo 1 e Tipo 2

Neurofibromatose Tipo 1

Esta é uma doença autossômica comum com frequência de um em 3.000. É uma doença sistêmica associada com manifestações não neoplásicas e com vários tumores, incluindo neurofibromas de todos os tipos, tumores malignos da bainha de nervos periféricos, gliomas do nervo óptico, outros tumores gliais, tumores e lesões hamartomatosas e feocromocitomas. Outras características incluem retardo mental ou epilepsia, defeitos esqueléticos, nódulos pigmentados da íris (*nódulos de Lisch*) e máculas hiperpigmentadas cutâneas (*manchas café com leite*). A doença é causada pelas mutações de perda de função no gene *NF1*, localizado no 17q11.2, que codifica a neurofibrina, supressora de tumor. As células neoplásicas nos tumores relacionados ao NF1 não têm neurofibrina devido aos defeitos bialélicos no gene *NF1*. Conforme mencionado, a proteína NF-1 tem atividade GTPase que retém a função RAS. Na ausência de NF-1, o RAS permanece preso no estado ativo.

A doença tem uma alta penetrância, mas sua expressividade é variável. Alguns pacientes exibem apenas características sutis, enquanto outros apresentam doenças que estão restritas a certas partes do corpo, uma distribuição que pode ser atribuída ao mosaicismo. Um subconjunto infeliz possui várias doenças. Grandes deleções cromossômicas que transponham o *NF1* e se estendam novamente para envolver os genes adjacentes tendem a estar associadas com fenótipos mais graves.

Neurofibromatose Tipo 2

Esta é uma doença autossômica dominante que resulta em uma cadeia de tumores, normalmente schwannomas bilaterais do oitavo nervo e meningiomas múltiplos. Os gliomas, geralmente ependimomas da medula espinal, também ocorrem nesses pacientes. Muitos indivíduos com NF2 também possuem lesões não neoplásicas, que incluem o crescimento interno das células de Schwann dentro da medula espinal (schwannose), meningioangiomatose (uma proliferação das células manígeas e vasos sanguíneos que crescem no cérebro) e hamartia glial (coleção nodular microscópica de células gliais em localizações anormais, geralmente nas camadas superficiais e profundas do córtex cerebral). Essa disfunção é bem menos comum que NF1, apresentando frequência em um a cada 40.000 ou 50.000. Outras síndromes familiais raras também estão associadas com múltiplos schwannomas, como a schwannomatose e o complexo de Carney.

O gene *NF2* está localizado no cromossomo 22q12 e é comum que ele também sofra mutações em meningiomas e schwannomas esporádicos. O produto do gene *NF2*, a merlina, é uma proteína coesquelética que parece regular a sinalização dos receptores da membrana. Sua função supressora de tumor pode estar relacionada com um papel na inibição de contato do crescimento celular. Há alguma correlação entre o tipo de mutação e sintoma clínico, com mutações com mudança na matriz de leitura e mutações nonsense causando fenótipos mais graves que mutações *missenses*.

Conceitos-chave

Tumores da Bainha do Nervo Periférico

- Os três tumores de bainha de nervos periféricos comuns (schwannoma, neurofibroma e tumor maligno da bainha do nervo periférico) provavelmente se originam da linhagem das células de Schwann.
- Os schwannomas são tumores benignos encapsulados que podem estar associados com NF2.
- Os neurofibromas são tumores malignos da bainha do nervo periférico às vezes associados com NF1 que podem ser subcategorizados em cutâneo localizado, difuso ou plexiforme.
- Tumores malignos da bainha do nervo periférico podem ser neoplasias esporádicas ou tumores associados com NF-1 que se originam através de transformações malignas de um neurofibroma (plexiforme).

Leituras sugeridas

Neuropatias e Outros Distúrbios não Neoplásicos dos Nervos Periféricos

Dalakas, M. C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7:507. *[Revisão da PDCI na discussão sobre imunopatogêse.]*

Espinos, C., Calpena, E., Martinez-Rubio, D., et al. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 724:61. *[Revisão da doença de Charcot-Marie-Tooth que discute a classificação e a diversidade genéticas.]*

Grantz, M., Huan, M. C. Unusual peripheral neuropathies. Part I: extrinsic causes. *Semin Neurol*. 2010; 30:387. *[Revisão sobre aquisição de neuropatias extrínsecas, incluindo as tóxicas, infecciosas e metabólicas sob visão clínica pragmática.]*

Koike, H., Tanaka, F., Sobue, G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24:504. *[Revisão de neuropatias paraneoplásicas, com foco na apresentação e no manejo clínico.]*

Manji, H. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24:484. *[Avaliação do funcionamento das neuropatias tóxicas e de suas manifestações clínicas, com foco nas formas induzidas por quimioterapia.]*

Robinson-Papp, J., Simpson, D. M. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve*. 2009; 40:1043. *[Discussão sobre neuropatia periférica e miopatia em relação à forma com que se desenvolvem em diferentes fases do HIV.]*

Vallat, J. M., Funalot, B., Magy, L. Nerve biopsy: requirements for diagnosis and clinical value. *Acta Neuropathol*. 2011; 121:313. *[Revisão desde a abordagem patológica até as biópsias de nervos periféricos.]*

Distrofias Musculares e Outros Distúrbios Musculares

Broglio, L., Tentorio, M., Cotelli, M. S., et al. Limb-girdle muscular dystrophy-associated protein diseases. *Neurologist*. 2010; 16:340. *[Revisão da classificação das distrofias musculares do tipo cintura.]*

Dimachkie, M. M. Idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol*. 2011; 231:32. *[Avaliação das miopatias inflamatórias, incluindo aspectos clínicos e biopatologia.]*

DiMauro, S. Pathogenesis and treatment of mitochondrial myopathies: recent advances. *Acta Myol*. 2010; 29:333. *[Avaliação da miopatia como manifestação de doença mitocondrial.]*

Hoffman, E. P., Bronson, A., Levin, A. A., et al. Restoring dystrophin expression in duchenne muscular dystrophy muscle progress in exon skipping and stop codon read through. *Am J Pathol*. 2011; 179:12. *[Discussão de novas estratégias de tratamento para pacientes com distrofia muscular de Duchenne.]*

Kullmann, D. M. Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2010; 33:151. *[Revisão geral de canalopatias como causa de doença neurológica, incluindo síndrome miastênica e miopatias.]*

Lemmers, R. J., van der Vliet, P. J., Klooster, R., et al. A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science*. 2010; 329:1650. *[Estudo de caso propondo um complexo mecanismo genético two-hit da distrofia fascioescapuloumeral.]*

Mendell, J. R., Boue, D. R., Martin, P. T. The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol*. 2006; 9:427. *[Revisão de distrofias musculares congênitas e sua classificação]*

Nagaraju, K., Lundberg, I. E. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011; 37:159. *[Discussão sobre os mecanismos imunológicos na biopatologia da polimiosite e da dermatomiosite.]*

Richards, M., Coppee, F., Thomas, N., et al. *Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): an enigma unravelled? Hum Genet*. 2012; 131:325. *[Avaliação de novas visões sobre a complexidade genética subjacente à distrofia fascioescapuloumeral.]*

Robinson, A. B., Reed, A. M. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:664. *[Revisão que estabelece as diferenças e semelhanças entre casos de dermatomiosite em adultos e jovens.]*

Sicot, G., Gourdon, G., Gomes-Pereira, M. Myotonic dystrophy, when simple repeats reveal complex pathogenic entities: new findings and future challenges. *Hum Mol Genet*. 2011; 20:R116. *[Revisão de distrofia miotônica com foco no seu atual modelo de patogênese.]*

Tumores dos Nervos Periféricos

Carroll, S. L. Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. *Acta Neuropathol*. 2012; 132:321. *[Revisão das alterações moleculares que levam ao crescimento de tumores na bainha dos nervos, inclusive os resultantes dos associados a síndromes familiares.]*

Rodriguez, F. J., Folpe, A. L., Giannini, C., et al. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol*. 2012; 123:295. *[Revisão da classificação patológica e das características de tumores da bainha dos nervos periféricos.]*

CAPÍTULO 28

O Sistema Nervoso Central

Matthew P. Frosch, Douglas C. Anthony e Umberto De Girolami

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

A principal unidade funcional do sistema nervoso central (SNC) é o neurônio. De todas as células do organismo, os neurônios possuem uma capacidade única de receber e transmitir as informações. Os neurônios de diferentes tipos e em diferentes locais possuem propriedades distintas, incluindo seus papéis funcionais, a distribuição de suas conexões, os neurotransmissores utilizados e necessidades metabólicas, além dos níveis de atividade elétrica em um determinado momento. Um grupo de neurônios, não necessariamente agrupados em uma região do encéfalo, pode apresentar *vulnerabilidade seletiva* a várias agressões, uma vez que eles compartilham uma ou mais dessas propriedades. Como diferentes regiões do encéfalo participam de diferentes funções, o padrão de sinais e sintomas clínicos após uma lesão depende tanto da região do encéfalo envolvida como do processo patológico. Neurônios maduros são incapazes de realizar a divisão celular, assim a destruição, mesmo de um pequeno número de neurônios essenciais para uma função específica, pode deixar o indivíduo com *deficits* neurológicos. Populações progenitoras neurais estão presentes em certas regiões do encéfalo e têm demostrando responder à lesão por meio da geração de novos neurônios. Por essa razão, existe um interesse contínuo na expansão de progenitores endógenos ou na distribuição de células progenitoras derivadas exogenamente, que podem ser uma abordagem terapêutica útil para o reparo após lesão ou no cenário de doenças degenerativas.

Além de neurônios, o SNC contém outras células, como *astrócitos* e *oligodendrócitos*, que formam a *glia*. Os componentes do SNC são afetados por uma série de distúrbios neurológicos únicos e também respondem a agressões comuns (p. ex., isquemia, infecção) de maneira distinta dos outros tecidos. Iniciamos a nossa discussão sobre doenças do SNC com uma visão geral dos padrões de lesão de células diferentes e as reações dessas células a várias agressões.

Patologia Celular do Sistema Nervoso Central

Os neurônios e a glia do SNC passam por uma série de alterações funcionais e morfológicas no cenário de lesão. A compreensão desses padrões pode informar o mecanismo de lesão celular e o tipo de doença.

Reações dos Neurônios à Lesão

A lesão neuronal pode ser um processo agudo, muitas vezes em consequência de trauma ou depleção de oxigênio ou de glicose, ou um processo mais lento, frequentemente associado ao acúmulo de agregados de proteínas anormais, como ocorre em doenças degenerativas do encéfalo. Os neurônios requerem um suprimento contínuo de oxigênio e glicose para atender às necessidades metabólicas. Isso satisfaz os requisitos fisiológicos e anatômicos essenciais das células, incluindo a manutenção de gradientes da membrana, que são essenciais para os potenciais

de ação, e o apoio à extensa ramificação dendrítica citoplasmática de neurônios e axônios, que pode estender-se por grandes distâncias a partir do corpo celular (até 1 m em adultos). Como a maioria dos neurônios maduros é mantida durante a vida de um indivíduo, a manutenção e a qualidade das proteínas precisam ser cuidadosamente reguladas para garantir a integridade celular. Não é surpresa que muitas doenças neurológicas resultem de efeitos prejudiciais das proteínas mal enoveladas acumuladas (*proteinopatias*) (veja a discussão sobre o mau enovelamento de proteínas e a resposta a proteínas mal enoveladas no Cap. 2).

Morfologia

A lesão neuronal aguda ("neurônios vermelhos") se refere ao espectro de alterações que acompanha a hipoxia/isquemia aguda do SNC ou outras agressões agudas e reflete os primeiros marcadores morfológicos de morte celular neuronal (Fig. 28-13*B*). Os "neurônios vermelhos" ficam evidentes em torno de 12 a 24 horas após o evento de hipoxia/isquemia irreversível. Os aspectos morfológicos consistem em retração do corpo celular, picnose do núcleo, desaparecimento do nucléolo e perda da substância de Nissl, com intensa eosinofilia no citoplasma.

A lesão neuronal subaguda e crônica ("degeneração") se refere à morte neuronal que ocorre como resultado de uma doença progressiva de alguma duração, como observado em determinadas doenças neurodegenerativas de evolução lenta, como a esclerose lateral amiotrófica e a doença de Alzheimer. O aspecto histológico característico é a perda celular, frequentemente envolvendo de forma seletiva grupos de neurônios funcionalmente relacionados, e gliose reativa. Em um estágio inicial, a perda celular é difícil de ser detectada; as alterações gliais reativas associadas são, com frequência, o melhor indicador de lesão neuronal. Para muitas dessas doenças, existe evidência de que a perda celular ocorre pela apoptose.

A **reação axonal** é uma alteração observada no corpo celular durante a regeneração do axônio; ela é mais bem observada nas células do corno anterior da medula espinal quando os axônios motores são seccionados ou gravemente danificados. Ocorre um aumento da síntese de proteínas associadas ao brotamento axonal. Isto se reflete no aumento do tamanho e arredondamento do corpo celular, deslocamento periférico do núcleo, aumento do tamanho do nucléolo e dispersão da substância de Nissl do centro para a periferia da célula (cromatólise central).

O dano neuronal pode estar associado a uma grande variedade de alterações subcelulares nas organelas neuronais e no citoesqueleto. As **inclusões neuronais** podem ocorrer como uma manifestação do processo de envelhecimento, com o acúmulo intracitoplasmático de lipídios complexos (lipofuscina), proteínas ou carboidratos. A deposição citoplasmática anormal de lipídios complexos e de outras substâncias também ocorre em distúrbios do metabolismo geneticamente determinados, nos quais os substratos ou intermediários se acumulam (Cap. 5). A infecção viral pode levar a inclusões intranucleares anormais, como as observadas na infecção herpética (corpúsculo de Cowdry), inclusões citoplasmáticas, como as observadas na raiva (corpúsculo de Negri), ou tanto no núcleo quanto no citoplasma como na infecção por citomegalovírus.

Algumas doenças degenerativas do SNC estão associadas a inclusões intracitoplasmáticas, como os emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer e os corpúsculos de Lewy na doença de Parkinson; outras doenças causam vacuolização anormal do pericário e processos celulares neuronais no neurópilo (doença de Creutzfeldt-Jakob).

Reações dos Astrócitos à Lesão

A *gliose* é o indicador histopatológico mais importante de lesão do SNC, independentemente da etiologia, e é caracterizada tanto pela hipertrofia quanto pela hiperplasia dos astrócitos. O nome astrócito decorre de seu aspecto estrelado. Essas células possuem prolongamentos citoplasmáticos multipolares e ramificados que emanam do corpo celular e contêm a proteína glial fibrilar ácida (GFAP, do inglês, *glial fibrillary acidic protein*), um filamento intermediário específico para este tipo de célula (Fig. 28-1). Os astrócitos agem como tampões metabólicos e detoxificadores no interior do encéfalo. Além disso, através de seus pés vasculares, que circundam os capilares ou se estendem às zonas subpial e subependimária, eles contribuem para as funções de barreira, controlando o fluxo de macromoléculas entre o sangue, o líquido cefalorraquiano (LCR) e o encéfalo. Na gliose,

os núcleos dos astrócitos, que normalmente apresentam uma forma arredondada ou ovalada (10 μm de largura) com cromatina pálida uniformemente dispersa, aumentam de tamanho e se tornam vesiculares, desenvolvendo nucléolos proeminentes. O citoplasma anteriormente escasso se expande, tornando-se rosa-brilhante e relativamente irregular ao redor de um núcleo excêntrico, a partir do qual surgem numerosos prolongamentos vigorosos e ramificados; essas células são chamadas de *astrócitos gemistocíticos*.

FIGURA 28-1 Astrócitos e seus prolongamentos. A coloração por imuno-histoquímica para proteína glial fibrilar ácida revela o citoplasma perinuclear astrocítico e os prolongamentos bem desenvolvidos (*em marrom*).

A lesão celular aguda, tal como ocorre na hipoxia, hipoglicemia e lesões tóxicas, se manifesta pela tumefação celular, como em outras células (Cap. 2). O a*strócito de Alzheimer tipo II* (não relacionado à doença de Alzheimer, mas descrito pela primeira vez pelo mesmo indivíduo) é uma célula da substância cinzenta que possui um núcleo grande (duas a três vezes maior do que o normal), cromatina central de coloração pálida, uma gotícula intranuclear de glicogênio, e membrana nuclear e nucléolos proeminentes. Esse tipo de alteração é observado principalmente em indivíduos com hiperamonemia de longa duração devido a doença hepática crônica, doença de Wilson ou em distúrbios metabólicos hereditários do ciclo da ureia.

Outros tipos de lesão celular levam à formação de corpúsculos de inclusão citoplasmática. As *fibras de Rosenthal* são estruturas espessas, alongadas, irregulares e brilhantemente eosinófilas, que ocorrem dentro de um prolongamento astrocitário e que contêm duas proteínas de choque térmico (αβ-cristalina e hsp27) e ubiquitina. Normalmente, as fibras de Rosenthal são encontradas em regiões de gliose de longa duração; elas também são características de um tipo de tumor glial, o astrocitoma pilocítico. Na *doença de Alexander* — uma leucodistrofia associada a mutações no gene codificador da GFAP —, são encontradas abundantes fibras de Rosenthal em localizações periventriculares, perivasculares e subpiais. *Corpúsculos amiláceos*, ou corpúsculos de poliglicosanos, são um achado frequente. Estes são estruturas arredondadas, fracamente basófilas, com reação positiva ao ácido periódico de Schiff (PAS), concentricamente dispostas em lâminas de 5 a 50 μm de diâmetro que se localizam onde existam prolongamentos astrocitários, especialmente nas zonas subpial e perivascular. Eles consistem principalmente em polímeros de glicosaminoglicanos, além de proteínas de choque térmico e ubiquitina. Sua incidência aumenta com o avanço da idade e acredita-se que eles representem uma alteração degenerativa no astrócito. Os *corpúsculos de Lafora*, observados no citoplasma de neurônios (como de hepatócitos, miócitos e de outras células) na epilepsia mioclônica (epilepsia mioclônica com corpúsculos de Lafora), possuem estrutura e

composição bioquímica semelhantes.

Reações da Micróglia à Lesão

A micróglia é constituída por células fagocíticas derivadas do mesoderma que atuam como macrófagos residentes no SNC. Elas compartilham muitos marcadores de superfície com monócitos/macrófagos periféricos (p. ex., CR3 e CD68). Essas células respondem à lesão (1) proliferando-se; (2) desenvolvendo núcleos alongados (*células em bastonete*), como na neurossífilis; (3) formando agregados em torno de pequenos focos de necrose tecidual (*nódulos microgliais*); ou (4) congregando-se em torno dos corpos celulares de neurônios que estão morrendo (*neuronofagia*). Além da micróglia residente, os macrófagos derivados do sangue também podem estar presentes no foco inflamatório.

Reações de Outras Células Gliais à Lesão

Os oligodendrócitos são células que envolvem seus prolongamentos citoplasmáticos em torno dos axônios e formam a mielina. Ao contrário das células de Schwann mielinizantes no nervo periférico, que têm uma correspondência biunívoca entre as células e os internodos, cada oligodendrócito mieliniza diversos internodos de múltiplos axônios. A lesão ou a apoptose de células oligodendrogliais são um aspecto dos distúrbios desmielinizantes adquiridos e das leucodistrofias. Os núcleos oligodendrogliais podem abrigar inclusões virais na leucoencefalopatia multifocal progressiva. As *inclusões citoplasmáticas gliais*, compostas principalmente de α-sinucleína, são encontradas em oligodendrócitos na atrofia de múltiplos sistemas (AMS).

As *células ependimárias*, que são células epiteliais colunares ciliares que revestem os ventrículos, não possuem padrões específicos de reação. Quando há inflamação ou dilatação acentuada do sistema ventricular, a ruptura do revestimento ependimário ocorre junto com a proliferação dos astrócitos subependimários para produzir pequenas irregularidades nas superfícies ventriculares (*granulações ependimárias*). Certos agentes infecciosos, particularmente o CMV, podem produzir extensa lesão ependimária, com inclusões nas células ependimárias. No entanto, nem os oligodendrócitos nem as células ependimárias medeiam respostas significativas para a maioria das formas de lesão no SNC.

Conceitos-chave

Patologia Celular do Sistema Nervoso Central

- Cada componente celular do sistema nervoso tem um conjunto distinto de padrões de resposta à lesão.
- A lesão neuronal comumente resulta em morte celular por apoptose ou necrose. A perda de neurônios, que é difícil de detectar sem quantificação formal, pode contribuir ainda para a disfunção.
- Os astrócitos apresentam alterações morfológicas que incluem hipertrofia do citoplasma, acúmulo de proteína dos filamentos intermediários (GFAP) e hiperplasia.
- A micróglia, a população residente da linhagem de monócitos do SNC, prolifera e se acumula em resposta à lesão.

Edema Cerebral, Hidrocefalia, Hipertensão Intracraniana e Herniação

O encéfalo e a medula espinal são revestidos e protegidos pelo crânio rígido e pelo canal vertebral. A pressão dentro da cavidade craniana pode elevar-se em um dos três cenários clínicos comumente observados: edema cerebral generalizado, aumento do volume do LCR (hidrocefalia) e lesões expansivas focais. Dependendo do grau e da rapidez desse aumento de pressão e da natureza da lesão subjacente, as consequências variam de *deficit* neurológico sutil à morte.

Edema Cerebral

O edema cerebral (mais precisamente, edema do parênquima cerebral) resulta da saída aumentada de líquido dos vasos sanguíneos ou de lesão nas várias células do SNC. Existem duas vias principais para a formação de edema no encéfalo.

- O *edema vasogênico* é o aumento do líquido extracelular causado pela ruptura da barreira hematoencefálica e pelo aumento da permeabilidade vascular, permitindo que o líquido se desloque do compartimento intravascular para os espaços intercelulares do encéfalo. A escassez de linfáticos prejudica bastante a reabsorção do excesso de líquido extracelular. O edema vasogênico pode ser localizado (p. ex., adjacente a inflamação ou neoplasias) ou generalizado, como pode ocorrer após a lesão isquêmica.
- O *edema citotóxico* é o aumento do líquido intracelular secundário à lesão da membrana celular neuronal, glial ou endotelial, que pode ser encontrado em indivíduos com agressão hipóxica/isquêmica generalizada ou com desarranjo metabólico que impede a manutenção do gradiente iônico da membrana normal.

Na prática, as condições associadas ao edema generalizado frequentemente possuem elementos tanto do edema vasogênico quanto do citotóxico. No edema generalizado, os giros se encontram aplanados, os sulcos intercalados, estreitados e as cavidades ventriculares, comprimidas. Com a expansão do encéfalo, pode ocorrer herniação.

O *edema intersticial (edema hidrocefálico)* ocorre especialmente em torno dos ventrículos laterais quando um aumento na pressão intravascular causa um fluxo anormal de líquido a partir do LCR intraventricular e através do revestimento ependimário, para a substância branca periventricular.

Hidrocefalia

Hidrocefalia é o acúmulo de excesso de LCR no interior do sistema ventricular (Fig. 28-2). O LCR é produzido pelo plexo coroide no interior do sistema ventricular, que normalmente circula através do sistema ventricular e penetra na cisterna magna na base do tronco encefálico através dos forames de Luschka e de Magendie. O LCR presente no espaço subaracnoide banha as convexidades cerebrais superiores e é absorvido pelas granulações aracnoides. A maioria dos casos de hidrocefalia ocorre em consequência do comprometimento do fluxo e da reabsorção do LCR; a produção excessiva é uma causa rara que pode acompanhar tumores do plexo coroide. O aumento do volume do LCR no interior dos ventrículos causa o aumento de suas dimensões e pode elevar a pressão intracraniana.

FIGURA 28-2 Hidrocefalia. Ventrículos laterais dilatados, observados em corte coronal através da parte medial do tálamo.

Quando a hidrocefalia surge na infância, antes do fechamento das suturas cranianas, ocorre aumento da cabeça, manifestado pelo aumento do perímetro cefálico. Por outro lado, a hidrocefalia que surge após esse período é associada à expansão dos ventrículos e ao aumento da pressão intracraniana, sem alteração do perímetro cefálico. A chamada *hidrocefalia não comunicante*, ou *obstrutiva*, ocorre se o sistema ventricular estiver obstruído e não se comunicar com o espaço subaracnoide, como pode acontecer no caso de uma massa no terceiro ventrículo. Na *hidrocefalia comunicante*, o sistema ventricular se comunica com o espaço subaracnoide e há um aumento do tamanho de todo o sistema ventricular. O termo *hidrocefalia ex-vácuo* se refere ao aumento compensatório no volume ventricular secundário à perda do parênquima encefálico.

Hipertensão Intracraniana e Herniação

A herniação é o deslocamento do tecido encefálico para além das dobras durais rígidas (a foice e o tentório) ou através de aberturas no crânio devido ao aumento da pressão intracraniana. Conforme o volume do encéfalo aumenta, o LCR é deslocado e a vasculatura é comprimida, levando ao aumento da pressão dentro da cavidade craniana. Quando o aumento está além do limite permitido pela compressão das veias e o deslocamento do LCR, o tecido se torna herniado entre os compartimentos através do gradiente de pressão. A herniação está principalmente associada a um efeito de massa difuso (edema encefálico generalizado) ou focal (tumores, abscessos ou hemorragias). A pressão intracraniana elevada também pode reduzir a perfusão do encéfalo, com posterior exacerbação do edema cerebral. Se a expansão for suficientemente grave, a herniação pode ocorrer em múltiplas localizações anatômicas (Fig. 28-3).

FIGURA 28-3 Principais síndromes de herniação do encéfalo: subfalcina, transtentorial e tonsilar.

- A *herniação subfalcina (do cíngulo)* ocorre quando uma expansão unilateral ou assimétrica de um hemisfério cerebral desloca o giro do cíngulo sob a foice. Isso pode levar à compressão da artéria cerebral anterior e de seus ramos.
- A *herniação transtentorial (uncinada ou mesial temporal)* ocorre quando a face medial do lobo temporal está comprimida contra a borda livre do tentório. Com o aumento do deslocamento do lobo temporal, o terceiro nervo craniano é comprometido, resultando em dilatação pupilar e comprometimento dos movimentos oculares do lado da lesão. A artéria cerebral posterior também pode ser comprimida, levando à lesão isquêmica no território que é suprido por este vaso, incluindo o córtex visual primário. Quando a extensão da herniação é suficientemente grande, o pedúnculo cerebral contralateral pode ser comprimido, resultando em uma hemiparesia ipsolateral à herniação; nesse cenário, a compressão no pedúnculo é conhecida como *incisura (ou nó) de Kernohan*. Com frequência, a progressão da herniação transtentorial é acompanhada por lesões hemorrágicas secundárias no mesencéfalo e na ponte, chamadas de *hemorragias de Duret* (Fig. 28-4). Essas lesões lineares, ou em forma de chama, geralmente ocorrem na linha média e nas regiões paramedianas, e acredita-se que sejam causadas por distorção ou esgarçamento das veias e artérias perfurantes que suprem o tronco encefálico superior.

FIGURA 28-4 Hemorragia de Duret envolvendo o tronco encefálico na junção da ponte com o mesencéfalo.

- A *herniação tonsilar* se refere ao deslocamento das tonsilas cerebelares através do forame magno. Esse padrão de herniação leva ao risco de morte por causar a compressão do tronco encefálico e comprometer a respiração vital e os centros cardíacos no bulbo.

Conceitos-chave

Edema Cerebral, Hidrocefalia, Hipertensão Intracraniana e Herniação

- O edema cerebral é o acúmulo excessivo de líquido no interior do parênquima encefálico. A hidrocefalia é um aumento do volume de LCR em parte ou em todo o sistema ventricular.
- Aumentos no volume do conteúdo intracraniano (como resultado de aumento do volume de LCR, edema, hemorragia ou tumor) elevam a pressão no interior da capacidade fixa do crânio.
- Aumentos na pressão podem resultar em diminuição da perfusão (levando à isquemia). A pressão elevada também pode resultar no deslocamento de tecido para além das margens das dobras durais no interior do crânio ou através de aberturas no mesmo (herniações).

Malformações e Distúrbios de Desenvolvimento

Apesar de a patogenia e a etiologia de muitas malformações do SNC ainda serem desconhecidas, influências genéticas e ambientais parecem estar envolvidas. Métodos genéticos mais recentes, incluindo o sequenciamento completo do exoma e do genoma, começaram a descobrir uma série de alterações que podem causar muitas dessas malformações. A relação causal entre as alterações genéticas e a patogenia das malformações é objeto de pesquisa ativa. Além de fatores genéticos, muitos compostos tóxicos e agentes infecciosos também possuem efeitos teratogênicos e podem causar malformações cerebrais.

Defeitos do Tubo Neural

A falha no fechamento de uma porção do tubo neural ou a reabertura de uma região do tubo após o fechamento bem- sucedido pode levar a malformações que envolvem alguma combinação de tecido neural, meninges e osso ou tecidos moles sobrejacentes. Coletivamente, os defeitos do tubo neural são responsáveis pela maioria das malformações do SNC, com os defeitos mais comuns envolvendo a medula espinal.

- O *disrafismo espinal ou a espinha bífida* pode ser um defeito ósseo assintomático (espinha bífida oculta) ou uma malformação grave com um segmento aplanado e desorganizado da medula espinal, associado a uma bolsa meníngea externa sobrejacente.
- A *mielomeningocele* (ou meningomielocele) se refere à extensão do tecido do SNC através de um defeito na coluna vertebral; o termo *meningocele* se aplica quando existe apenas uma extrusão meníngea. As mielomeningoceles são mais comuns na região lombossacral. Os indivíduos afetados apresentam *deficits* motores e sensoriais nas extremidades inferiores, assim como distúrbios de controle vesical e intestinal. Elas são frequentemente complicadas por infecção sobreposta que se estende para a medula a partir da fina pele sobrejacente.
- A *encefalocele* se refere a um divertículo de tecido encefálico malformado que se estende através de um defeito da calota craniana. Ela ocorre com mais frequência na fossa posterior, embora extensões comparáveis do encéfalo ocorram através da lâmina crivosa na fossa anterior (por vezes erroneamente chamada de "glioma nasal").

A frequência dos defeitos do tubo neural varia muito entre os diferentes grupos étnicos. Evidências para uma base genética incluem a alta taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos. A taxa de recorrência geral para defeito do tubo neural em gestações subsequentes foi estimada em 4% a 5%. A deficiência de folato durante as primeiras semanas da gestação é um fator de risco estabelecido; as diferenças nas taxas de defeitos do tubo neural entre as populações podem ser atribuídas em parte aos polimorfismos de enzimas envolvidas no metabolismo do ácido fólico. A suplementação de folato pode reduzir o risco desses defeitos, porém, como normalmente o fechamento do tubo neural está concluído ao 28° dia do desenvolvimento embrionário (antes do reconhecimento da maioria das gestações), ela deve ser administrada a mulheres ao longo de sua vida fértil para ser totalmente eficaz. Não se sabe precisamente como a deficiência de folato aumenta o risco; há suspeita de que as causas sejam defeitos no momento da síntese de DNA e efeitos na metilação do DNA (um importante método epigenético de regulação gênica).

A *anencefalia* é uma malformação da extremidade anterior do tubo neural, com ausência da maior parte do encéfalo e da calvária. O desenvolvimento do prosencéfalo é interrompido em torno dos 28 dias de gestação, e o que fica em seu lugar é a *área cerebrovasculosa*, um resquício aplanado do tecido encefálico desorganizado, com mistura de células ependimárias, do plexo coroide e meningoteliais. As estruturas da fossa posterior podem ser poupadas, dependendo da extensão do *deficit* do crânio; conforme esperado, os tratos descendentes associados às estruturas rompidas estão ausentes.

Anormalidades do Prosencéfalo

As anormalidades na geração e migração de neurônios resultam em malformações do prosencéfalo, que podem ser focais ou envolver estruturas inteiras. O *pool* das células precursoras proliferativas no encéfalo em desenvolvimento se situa adjacente ao sistema ventricular. O número geral de neurônios é determinado pela fração das células proliferativas que sofrem transição para células migratórias a cada ciclo celular. No início, a maioria das divisões celulares dá origem a duas células progenitoras, e com a progressão do desenvolvimento, ocorrem mais divisões assimétricas que dão origem a uma célula progenitora e a uma célula que se dirige ao córtex em desenvolvimento. Se muitas células saem do *pool* de proliferação precocemente, a geração global de neurônios é reduzida; se poucas células saem durante as primeiras etapas da divisão, a expansão geométrica da população proliferadora resulta em uma produção excessiva de neurônios. A migração de neurônios a partir da zona da matriz germinativa para o córtex cerebral segue duas vias: a migração radial para as células progenitoras neuronais destinadas a se tornar neurônios excitatórios, e um trajeto de migração tangencial para aquelas que se tornarão interneurônios inibitórios. A sinalização que determina a migração radial é mais bem compreendida do que os mecanismos correspondentes para a migração tangencial. Na migração radial, uma

proteína secretada (reelina) envia sinais para os neuroblastos migratórios através de um receptor de superfície; a capacidade de resposta adequada dessas células depende de proteínas do citoesqueleto que impulsionam os neuroblastos migratórios.

Inicialmente, uma série de padrões de malformação foi definida concentrando-se na região do encéfalo envolvida e em quais alterações estão presentes. Com os avanços genéticos, tornou-se evidente que muitos desses padrões podem ser causados por mutações em vários genes que são necessários para o desenvolvimento cerebral adequado. As alterações podem ser observadas na superfície do encéfalo, com poucos ou muitos giros, na organização do encéfalo em lobos normais, na estrutura do córtex cerebral ou na distribuição de neurônios dentro do encéfalo.

- O volume do encéfalo pode ser anormalmente grande (*megalencefalia*) ou anormalmente pequeno (*microencefalia*). A microencefalia é de longe a mais comum das duas, e normalmente é acompanhada por um perímetro cefálico pequeno. Ela pode estar associada a uma série de condições, incluindo anormalidades cromossômicas, síndrome alcoólica fetal e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) adquirida no útero. Acredita-se que a anomalia subjacente é a redução no número de neurônios que alcançam o neocórtex, levando a uma simplificação das dobras dos giros — um modelo sustentado pelos resultados experimentais em modelos murinos.
- A *lisencefalia* é uma malformação caracterizada pela redução no número de giros que, em casos extremos, pode não apresentar um padrão de giros (agiria) (Fig. 28-5). Dois padrões gerais são observados: uma forma com superfície lisa (tipo 1) e uma forma com superfície áspera ou "em pedra de calçamento" (tipo 2). Em geral, as formas tipo 1 estão associadas a mutações que interrompem a sinalização para migração e a proteínas "motoras" do citoesqueleto que impulsionam a migração de neuroblastos. Por outro lado, a lisencefalia tipo 2 está mais comumente associada a alterações genéticas que interrompem o "sinal de parada" para a migração. Esse sinal depende de um conjunto de proteínas especificamente glicosiladas, e as mutações de enzimas que colocam açúcares nas proteínas são as causas mais comuns dessa forma de lisencefalia.

FIGURA 28-5 Lisencefalia. A ausência dos giros corticais define essa anomalia, observada aqui no encéfalo de um lactente a termo.

- A *polimicrogíria* é caracterizada por circunvoluções cerebrais pequenas, com conformação irregular e

raramente numerosas. A substância cinzenta é composta por até quatro camadas, com aparente aprisionamento de tecido meníngeo nos pontos de fusão do que seria a parte da superfície cortical. A polimicrogíria pode ser induzida por lesão tecidual localizada que ocorre no período final da migração neuronal, embora também sejam reconhecidas formas geneticamente determinadas, que são normalmente bilaterais e simétricas.

- As *heterotopias neuronais* formam um grupo de distúrbios da migração que comumente estão associados à epilepsia. Elas são definidas pela presença de coleções de neurônios em localizações impróprias ao longo da via de migração. Como seria de se esperar, uma localização na qual as heterotopias podem ser encontradas é ao longo da superfície ventricular — como se as células nunca tivessem conseguido deixar o seu local de nascimento. As heterotopias periventriculares podem ser causadas por mutações no gene que codifica a filamina A, uma proteína ligadora de actina responsável pela organização de uma complexa malha de filamentos. Esse gene está no cromossomo X, e o alelo mutante é letal no sexo masculino; no feminino, o processo de inativação do X separa os neurônios entre aqueles com alelo normal (na localização correta) e aqueles com o alelo mutante (na heterotopia). Outra proteína associada aos microtúbulos, a duplocortina (DCX), também é codificada por um gene localizado no cromossomo X; as mutações nesse gene causam lisencefalia no sexo masculino e heterotopias corticais em banda no sexo feminino. Essas heterotopias podem ser nódulos delimitados de neurônios localizados na substância branca subcortical ou uma fita completa de células nervosas que se assemelha ao córtex sobrejacente.
- A *holoprosencefalia* é um espectro de malformações caracterizado pela separação incompleta dos hemisférios cerebrais na linha média. As formas graves se manifestam com anormalidades faciais da linha média, incluindo ciclopia; variantes menos graves (*arrinencefalia*) mostram ausência dos nervos olfatórios e estruturas relacionadas. Atualmente, o diagnóstico intrauterino das formas graves é possível pelo exame de ultrassom. Essa condição está associada à trissomia do cromossomo 13 e a outras síndromes genéticas. Mutações nos genes que codificam componentes da via de sinalização *sonic hedgehog* podem resultar em holoprosencefalia.
- A *agenesia do corpo caloso*, uma malformação relativamente comum, se refere à ausência de feixes de substância branca que levam projeções corticais de um hemisfério para outro (Fig. 28-6). As imagens dos estudos radiológicos mostram ventrículos laterais deformados (deformidade em "asa de morcego"); nos cortes coronais do encéfalo inteiro, podem ser demonstrados feixes de substância branca orientados no sentido anteroposterior. A agenesia do corpo caloso está normalmente associada a retardo mental, mas pode ocorrer em indivíduos clinicamente normais. Ela pode estar presente de forma isolada ou associada a uma grande variedade de outras malformações.

FIGURA 28-6 Agenesia do corpo caloso. A vista sagital mediana do hemisfério esquerdo mostra a falta de um corpo caloso e do giro do cíngulo acima do terceiro ventrículo.

Anormalidades da Fossa Posterior

Um conjunto distinto de malformações afeta principalmente o tronco encefálico e o cerebelo, que com frequência mostram alterações dramáticas em tamanho e forma. Elas podem ser acompanhadas por alterações morfológicas em outras regiões do encéfalo.

- A *malformação de Arnold-Chiari* (malformação de Chiari tipo II) consiste em uma fossa posterior pequena, um cerebelo deformado na linha média com extensão caudal do verme através do forame magno (Fig. 28-7) e, de forma quase invariável, hidrocefalia e uma meningomielocele lombar. Outras alterações associadas podem incluir deslocamento caudal do bulbo, malformação do teto, estenose de aqueduto, heterotopias corticais e hidromielia (veja a seguir).

FIGURA 28-7 Malformação de Arnold-Chiari. O corte sagital mediano mostra o conteúdo da fossa posterior pequena, o deslocamento para baixo do verme cerebelar e a deformidade da medula (as *setas* indicam o nível aproximado do forame magno).

- A *malformação de Chiari tipo I* é um distúrbio menos grave no qual as tonsilas cerebelares que estão dispostas na região mais caudal se estendem para o canal vertebral. Ela pode ser uma anormalidade silenciosa ou se tornar sintomática devido ao comprometimento do fluxo do LCR e à compressão do bulbo; caso estejam presentes, esses sintomas geralmente podem ser corrigidos por meio de intervenção neurocirúrgica.
- A *malformação de Dandy-Walker* é caracterizada por um aumento da fossa posterior. O verme cerebelar está ausente, ou presente apenas em forma rudimentar na sua porção anterior. Em seu lugar está um grande cisto da linha média revestido por epêndima e contíguo com as leptomeninges em sua superfície externa. Esse cisto representa o quarto ventrículo expandido e sem seu teto na ausência do verme normalmente formado. As displasias de núcleos do tronco encefálico são comumente encontradas em associação com a malformação de Dandy-Walker.
- A *síndrome de Joubert* e seus distúrbios relacionados compartilham a hipoplasia do verme cerebelar com o alongamento aparente dos pedúnculos cerebelares superiores e uma forma alterada do tronco encefálico; juntas, essas alterações dão origem ao "sinal do dente molar" nos exames de imagem. Foi observado que esse grupo de malformações é causado por diversas mutações que afetam os genes que codificam componentes do cílio primário (não móvel).

Siringomielia e Hidromielia

Estes são distúrbios caracterizados pela expansão do canal central da medula revestido por epêndima (*hidromielia*) ou pela formação de uma cavidade fusiforme preenchida por líquido na porção interna da medula (*siringomielia, siringe*), que pode se estender para o tronco encefálico (*siringobulbia*).

A siringomielia pode estar associada a malformações de Chiari; ela também pode ocorrer em associação com tumores intraespinais ou após lesão traumática. Em geral, a aparência histológica é semelhante em todas essas condições, com destruição das substâncias branca e cinzenta adjacentes, rodeada por uma densa trama de gliose

reativa. A doença geralmente se manifesta na 2ª ou na 3ª década de vida. Os sinais e sintomas característicos da siringomielia são a perda sensitiva da dor e da temperatura nas extremidades superiores, dada a preferência pelo envolvimento precoce das fibras comissurais medulares anteriores cruzadas.

Conceitos-chave

Malformações e Distúrbios de Desenvolvimento

- As malformações podem estar associadas a mutações monogênicas, alterações genéticas em maior escala ou fatores exógenos.
- Em geral, quanto mais cedo ocorrer a malformação durante o desenvolvimento, mais grave será o fenótipo morfológico e funcional.
- Os defeitos do tubo neural estão associados a falha do fechamento ou a reabertura inadequada do tubo neural em desenvolvimento; eles variam de achados incidentais a manifestações graves.
- O desenvolvimento cortical depende da orquestração adequada da proliferação de células progenitoras na matriz germinativa e da migração dos progenitores a partir do córtex em desenvolvimento. A interrupção desses processos pode alterar o tamanho, a forma e a organização do encéfalo.
- As malformações envolvendo a fossa posterior normalmente são diferentes daquelas que afetam os hemisférios cerebrais.

Lesão Encefálica Perinatal

A lesão encefálica que ocorre no período perinatal é uma causa importante de incapacidade neurológica de início na infância. As lesões que ocorrem precocemente na gestação podem destruir o tecido encefálico sem produzir as alterações reativas observadas no encéfalo adulto e, portanto, pode ser difícil distingui-las de uma malformação.

O termo *paralisia cerebral* se refere a um *deficit* motor neurológico não progressivo, caracterizado pela combinação de espasticidade, distonia, ataxia/atetose e paresia, atribuído a agressões que ocorrem durante os períodos pré- e perinatais. Os sinais e sintomas podem não ser aparentes ao nascimento e ser identificados apenas mais tarde, durante o processo de desenvolvimento. As necropsias de crianças com paralisia cerebral mostraram uma grande variedade de achados neuropatológicos, incluindo lesões destrutivas relacionadas a eventos remotos que podem ter causado hemorragia e infarto.

Em lactentes prematuros, existe um risco aumentado de *hemorragia intraparenquimatosa* dentro da matriz germinativa, com frequência nas proximidades da junção entre o tálamo em desenvolvimento e o núcleo caudado. As hemorragias podem permanecer localizadas ou se estender para o interior do sistema ventricular e, a partir daí, para o espaço subaracnoide, algumas vezes levando à hidrocefalia.

Os infartos podem ocorrer na substância branca periventricular supratentorial (*leucomalacia periventricular*), em especial nos lactentes prematuros. Eles apresentam a forma de placas amareladas que consistem em regiões de necrose bem delimitada da substância branca e de calcificações. Quando ambas as substâncias, cinzenta e branca, estão envolvidas pelo extenso dano isquêmico, grandes lesões císticas destrutivas se desenvolvem ao longo dos hemisférios; essa condição é chamada de *encefalopatia multicística* (Fig. 28-8).

FIGURA 28-8 Leucoencefalopatia multicística. Estão presentes vários espaços císticos que representam as consequências de uma lesão isquêmica difusa.

Nas lesões isquêmicas perinatais do córtex cerebral, as profundidades do sulco sustentam a força da lesão e resultam em giros glióticos afinados (*ulegiria*). Os núcleos da base e o tálamo podem também sofrer lesão isquêmica, com perda neuronal em placas e gliose reativa. Posteriormente, a mielinização aberrante e irregular dá origem a núcleos profundos com aparência de mármore (*estado marmóreo*). Como as lesões ocorrem no caudado, no putâmen e no tálamo, distúrbios de movimento como a coreoatetose são sequelas clínicas comuns.

Trauma

Os principais determinantes das consequências do trauma no SNC são a localização anatômica da lesão e a capacidade limitada do encéfalo para a realização do reparo funcional. Uma lesão de vários centímetros cúbicos no parênquima encefálico pode ser clinicamente silenciosa (se no lobo frontal), gravemente incapacitante (se na medula espinal) ou fatal (se no tronco encefálico).

As forças físicas associadas ao trauma cefálico podem provocar *fratura craniana, lesão parenquimatosa* e *lesão vascular*; as três podem coexistir. A magnitude e a distribuição de uma lesão encefálica traumática dependem do formato do objeto causador do trauma, da força do impacto, e de se a cabeça estava em movimento no momento da lesão. Um golpe na cabeça pode ser *penetrante* ou *contuso*, podendo causar uma *lesão aberta* ou *fechada*.

Fraturas Cranianas

A fratura em que o osso é deslocado para dentro da cavidade craniana por uma distância maior do que a espessura do osso é chamada de *fratura craniana com deslocamento*. A espessura dos ossos cranianos varia; portanto, suas resistências à fratura diferem de forma significativa. Além disso, a incidência relativa de fratura entre os ossos cranianos está relacionada ao padrão de queda. Quando um indivíduo cai enquanto acordado, como pode ocorrer ao cair de uma escada, o local do impacto é frequentemente a porção occipital do crânio; em contraste, uma queda após a perda da consciência, como a gerada por uma síncope, comumente resulta em um

impacto frontal. Os sintomas referentes aos nervos cranianos inferiores ou à região cervicomedular, e a presença de hematomas orbitais ou mastoides distantes do ponto do impacto, levantam a suspeita de uma fratura da base do crânio, que normalmente ocorre após o impacto occipital ou nas laterais da cabeça. Em seguida, pode ocorrer saída de LCR pelo nariz ou pela orelha e infecções (meningite). A energia cinética que causa uma fratura é dissipada em uma sutura fundida; as fraturas que atravessam essas suturas são chamadas de *diastáticas*. Com múltiplos pontos de impacto ou com golpes repetidos na cabeça, as linhas de fratura das lesões subsequentes não se estendem através das linhas de fratura da lesão inicial.

Lesões Parenquimatosas

Concussão

A concussão é uma síndrome clínica de alteração de consciência secundária ao trauma craniano que, em geral, acontece devido a uma alteração da cinética da cabeça (quando a cabeça se encontra em movimento e é subitamente detida por uma superfície rígida). O quadro neurológico característico apresenta o início instantâneo de disfunção neurológica transitória, incluindo perda de consciência, parada respiratória temporária e perda dos reflexos. Embora a recuperação neurológica seja completa, a amnésia para o evento frequentemente persiste. A patogenia da interrupção súbita da função neurológica é desconhecida; provavelmente, ela envolve uma perturbação do sistema reticular ativador no tronco encefálico. As síndromes neuropsiquiátricas pós-concussivas, normalmente associadas a lesões repetidas, são bem reconhecidas, e há cada vez mais evidências de que pode surgir prejuízo cognitivo significativo juntamente com achados patológicos distintos, chamados de encefalopatia traumática crônica (discutidoaadiante).

Lesão Direta do Parênquima

Contusões e *lacerações* são lesões encefálicas causadas pela transmissão da energia cinética para o encéfalo. A contusão é análoga àquela causada por trauma fechado, enquanto a laceração é uma lesão causada pela penetração de um objeto e esgarçamento do tecido. Assim como em qualquer outro órgão, um golpe na superfície do encéfalo, transmitido através do crânio, leva a um rápido deslocamento de tecido, ruptura dos canais vasculares, e subsequente hemorragia, lesão tecidual e edema (Fig. 28-9). A hemorragia pode se estender para o espaço subaracnoide a partir dessas lesões. As cristas dos giros são mais suscetíveis, uma vez que é lá que a força direta é maior. As localizações mais comuns para a contusão correspondem aos locais mais frequentes de impacto direto e às regiões do encéfalo sobrepostas a uma superfície interna irregular e áspera do crânio, tais como os lobos frontais ao longo das cristas orbitais e os lobos temporais. As contusões são menos frequentes nos lobos occipitais, no tronco encefálico e no cerebelo, a não ser que essas regiões sejam adjacentes a uma fratura de crânio (*contusões de fratura*).

FIGURA 28-9 **A,** Contusões múltiplas envolvendo as superfícies inferiores dos lobos frontais, lobos temporais anteriores e cerebelo. **B,** Contusões agudas estão presentes em ambos os lobos temporais, com áreas de hemorragia e ruptura do tecido (*setas*). **C,** Contusões remotas estão presentes na superfície frontal inferior desse encéfalo, com uma coloração amarelada (associada ao termo placa amarela — *plaque jaune*).

Uma pessoa que sofre um golpe na cabeça pode desenvolver contusão no ponto de contato (lesão por *golpe*) ou uma contusão na superfície cefálica diametralmente oposta a este (lesão por *contragolpe*). Uma vez que a aparência macroscópica e microscópica dessas lesões é idêntica, a distinção entre elas se baseia na identificação do ponto de impacto. Em geral, se a cabeça estiver imóvel no momento do trauma, apenas uma lesão por golpe é encontrada. Se a cabeça estiver móvel, podem ser encontradas tanto lesão por golpe como por contragolpe. Enquanto a lesão por golpe é causada por contato entre o encéfalo e o crânio no local do impacto, acredita-se que a contusão por contragolpe se desenvolva quando o encéfalo atinge a superfície interna oposta do crânio após

uma desacelaração súbita.

Impactos súbitos que resultam em hiperextensão violenta posterior ou lateral do pescoço (como ocorre quando um pedestre é atingido por trás por um veículo) podem provocar uma avulsão entre a ponte e o bulbo ou entre o bulbo e a medula cervical, causando morte instantânea.

Morfologia

Quando vistas em um corte transversal, as contusões têm forma de cunha, com a base mais larga disposta ao longo da superfície no ponto de impacto (Fig. 28-9*B*). A aparência das contusões é semelhante, independentemente do tipo de trauma. Nos estágios inicias, há edema e hemorragia, com frequência pericapilares. Nas horas subsequentes, o extravasamento de sangue se estende ao longo do tecido envolvido através da espessura do córtex cerebral, em direção à substância branca e ao espaço subaracnoide. Evidências morfológicas de lesão neuronal (picnose do núcleo, eosinofilia do citoplasma e desintegração da célula) levam cerca de 24 horas para surgir, embora *deficits* funcionais possam ocorrer mais precocemente. A tumefação axonal surge na vizinhança dos neurônios danificados ou muito distante do local. A resposta inflamatória dos tecidos lesados segue a sua evolução habitual, com o aparecimento de neutrófilos seguidos por macrófagos. Lesões traumáticas antigas da superfície do encéfalo têm aparência macroscópica característica. Elas são deprimidas, retraídas, com marcas amarelo-acastanhadas envolvendo as cristas dos giros, que mais comumente estão situados nos locais de lesão por contragolpe (córtex frontal basal, polos temporais e occipitais). O termo placa amarela (***plaque jaune***) se aplica a essas lesões (Fig. 28-9*C*), que podem se tornar um foco epiléptico. Regiões hemorrágicas mais extensas do trauma encefálico dão origem a lesões cavitárias maiores, que podem se assemelhar a infartos remotos. Em contusões antigas, predominam a gliose e os macrófagos residuais carregados de hemossiderina.

Lesão Axonal Difusa

A superfície do encéfalo não é a única região danificada por lesões traumáticas, embora seja a área mais frequentemente afetada. Também podem ser afetadas regiões da substância branca profunda (corpo caloso e áreas paraventricular e hipocampal do compartimento supratentorial), pedúnculos cerebrais, pedúnculo cerebelar superior, colículo superior e formação reticular profunda do tronco encefálico. Os achados microscópicos incluem tumefação axonal, indicativa de lesão axonal difusa, e lesões hemorrágicas focais. Acredita-se que até 50% dos indivíduos que apresentam coma logo após o trauma, mesmo sem contusão cerebral, sofram lesão axonal difusa. Os axônios são lesados pela ação direta de forças mecânicas, com alterações subsequentes no fluxo axoplasmático. Ruptura mecânica comparável dos axônios pode resultar de aceleração angular que, sozinha, pode causar lesão axonal difusa mesmo na ausência de impacto.

Morfologia

A lesão axonal difusa se caracteriza por tumefações axonais difusas e frequentemente assimétricas, que surgem horas após a lesão e podem persistir por muito tempo. A tumefação é mais bem demonstrada por técnicas de impregnação pela prata ou por colorações por imunoperoxidase para proteínas transportadas pelo axônio, tais como a proteína precursora do amiloide e a α-sinucleína. Posteriormente, é observado o aumento do número de micróglia em áreas danificadas do córtex cerebral, e em seguida ocorre a degeneração dos tratos fibrosos envolvidos.

Lesão Vascular Traumática

A lesão vascular é um componente frequente do trauma do SNC. Ela resulta do trauma direto e da ruptura da parede do vaso, levando à hemorragia em diferentes locais anatômicos (Tabela 28-1). Dependendo da posição do vaso rompido, a hemorragia pode ocorrer nos compartimentos *epidural*, *subdural*, *subaracnoide* e *intraparenquimatoso*, algumas vezes em combinação (Fig. 28-10). Tanto a hemorragia epidural

quanto a subdural raramente ocorrem fora do cenário de trauma; em alguns cenários, como coagulopatia ou atrofia cerebral significativa, as hemorragias subdurais podem surgir mesmo após traumas menores. Um esgarçamento traumático da artéria carótida quando ela atravessa o seio carotídeo pode levar à formação de uma fístula arteriovenosa.

Tabela 28-1

Padrões de Lesão Vascular no Sistema Nervoso Central

Localização	Etiologia	Aspectos Adicionais
Espaço epidural	Trauma	Geralmente associado a uma fratura craniana (em adultos); sintomas neurológicos de evolução rápida que exigem intervenção.
Espaço subdural	Trauma	Nível de trauma pode ser leve; sintomas neurológicos de evolução lenta, frequentemente com atraso a partir do momento da lesão.
Espaço subaracnoide	Anormalidades vasculares (malformações arteriovenosas ou aneurisma)	Início súbito de cefaleia grave, frequentemente com rápida deterioração neurológica; pode surgir lesão secundária associada ao vasospasmo.
	Trauma	Normalmente associado a contusões subjacentes.
Intraparenquimatosa	Trauma (contusões)	Envolvimento seletivo das cristas dos giros, onde o encéfalo pode entrar em contato com a superfície interna do crânio (pontas frontal e temporal, superfície orbitofrontal).
	Conversão hemorrágica de um infarto isquêmico	Geralmente hemorragias petequiais em uma área do encéfalo anteriormente isquêmica, normalmente após fita cortical.
	Angiopatia amiloide cerebral	Hemorragia "lobar", envolvendo o córtex cerebral, frequentemente com extensão para o espaço subaracnoide.
	Hipertensão	Centralizada na substância branca profunda, tálamo, núcleos da base ou tronco encefálico; pode se estender ao sistema ventricular.
	Tumores (primários ou metastáticos)	Associados aos gliomas de alto grau ou algumas metástases (melanoma, coriocarcinoma, carcinoma das células renais).

FIGURA 28-10 Hematoma epidural (*à esquerda*), no qual a ruptura de uma artéria meníngea, normalmente associada a uma fratura craniana, leva ao acúmulo do sangue arterial entre a dura-máter e o crânio. Em um hematoma subdural (*à direita*), o dano às veias em ponte entre o encéfalo e o seio sagital superior leva ao acúmulo de sangue entre a dura-máter e a aracnoide.

Hematoma Epidural

Geralmente, a dura-máter se apresenta fundida ao periósteo na superfície interna do crânio. As artérias durais, principalmente a artéria meníngea média, são vulneráveis à lesão, em particular no caso de fraturas cranianas na região temporal, quando as linhas da fratura cruzam o trajeto do vaso. Em crianças, nas quais o crânio é deformável, o deslocamento temporário dos ossos do crânio levando à laceração de um vaso pode ocorrer na ausência de uma fratura craniana.

Quando ocorre o rompimento de um vaso, o extravasamento de sangue sob pressão arterial pode causar a separação da dura-máter da superfície interna do crânio (Fig. 28-11). O hematoma em expansão possui um contorno interno liso que comprime a superfície do encéfalo. Quando o sangue se acumula lentamente, os pacientes podem permanecer lúcidos por várias horas antes do início de sinais neurológicos. Um hematoma epidural pode se expandir rapidamente e consiste em uma emergência neurocirúrgica, exigindo sua drenagem imediata.

FIGURA 28-11 Hematoma epidural cobrindo uma porção da dura-máter. Também estão presentes pequenas contusões múltiplas no lobo temporal. (Cortesia do falecido Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.).

Hematoma Subdural

Tradicionalmente, acreditava-se que o espaço subdural se situava entre a superfície interna da dura-máter e a camada externa da aracnoide das leptomeninges. Na realidade, a dura-máter é composta de duas camadas, uma camada externa colagenosa e uma camada interna de células limitantes com fibroblastos escassos e espaço extracelular abundante livre de colágeno. Quando o sangramento ocorre, essas duas camadas se separam e criam o "espaço subdural", no qual o sangue se acumula. Veias em ponte emergem da convexidade dos hemisférios cerebrais e atravessam os espaços subaracnoide e subdural, desembocando no seio sagital superior. Existem relações anatômicas semelhantes com outros seios durais. Esses vasos são particularmente predispostos a se esgarçarem ao longo de seu trajeto através das camadas subdurais e são a fonte de sangramento na maioria dos casos de hematoma subdural. O encéfalo é suspenso no LCR, mas os seios venosos são fixos em relação à dura-máter; assim, o deslocamento do encéfalo que ocorre no trauma pode esgarçar as veias no ponto em que elas penetram a dura-máter. Nos indivíduos idosos com atrofia encefálica, as veias em ponte estão estendidas, daí o aumento da taxa de hematomas subdurais nesses pacientes, mesmo após trauma craniano relativamente pequeno. As crianças também são particularmente suscetíveis aos hematomas subdurais, uma vez que suas veias em ponte têm paredes finas.

Morfologia

No exame macroscópico, os **hematomas subdurais agudos** aparecem como uma coleção de sangue recém-coagulado ao longo da superfície do encéfalo, sem extensão para a profundidade dos sulcos (Fig. 28-12). O encéfalo subjacente se encontra aplanado e, com frequência, o espaço subaracnoide está limpo. Geralmente, o sangramento venoso é autolimitado e o hematoma resultante é degradado e organizado ao longo do tempo. Essa organização ocorre mais frequentemente na seguinte sequência:

A
B

FIGURA 28-12 **A,** Grande hematoma subdural organizado ligado à dura-máter. **B,** Corte coronal do encéfalo mostrando a compressão do hemisfério subjacente ao hematoma subdural mostrado em **A**.

- Lise do coágulo (em torno de 1 semana)
- Crescimento de fibroblastos a partir da superfície dural para o interior do hematoma (2 semanas)
- Desenvolvimento precoce de tecido conjuntivo hialinizado (1 a 3 meses)

Normalmente, o hematoma organizado se encontra firmemente inserido à superfície interna da dura-máter pelo tecido fibroso em crescimento e está sem aracnoide subjacente, o que não contribui para a cicatrização. A lesão pode eventualmente se retrair à medida que o tecido granuloso amadurece, até que permaneça somente uma fina camada de tecido conjuntivo reativo ("membranas subdurais"). Entretanto, em outros casos, ocorrem

múltiplos episódios recorrentes de sangramento (**hematomas subdurais crônicos**), provavelmente a partir dos vasos de paredes finas do tecido de granulação. O risco de recorrência de sangramento é maior nos primeiros meses após a hemorragia inicial.

Aspectos Clínicos

Os hematomas subdurais sintomáticos se manifestam, com mais frequência, dentro de 48 horas após a lesão. Sua localização mais comum é nas faces laterais dos hemisférios cerebrais e são bilaterais em cerca de 10% dos casos. Os sinais neurológicos mais comumente observados são os decorrentes da pressão exercida sobre o encéfalo adjacente. Podem existir sinais focais, porém, com frequência, as manifestações clínicas não são localizadas e incluem cefaleia e confusão. A deterioração neurológica lentamente progressiva é típica, mas pode ocorrer uma descompensação aguda. O tratamento dos hematomas subdurais é a remoção do sangue e do tecido organizado associado.

Sequelas do Trauma Encefálico

Uma vasta gama de síndromes neurológicas pode se manifestar meses ou anos após o trauma encefálico de qualquer causa. Esse fato ganhou maior divulgação no contexto de litígio envolvendo questões de compensação para indivíduos na força de trabalho civil, no esporte profissional e no serviço militar.

- A *hidrocefalia pós-traumática* ocorre principalmente devido à obstrução da reabsorção do LCR em decorrência da hemorragia para o interior do espaço subaracnoide.
- A *encefalopatia traumática crônica* (ETC, antes chamada de "demência pugilística") é uma demência que se desenvolve após o trauma craniano repetido. Os encéfalos afetados normalmente são atróficos, com ventrículos aumentados, e apresentam um acúmulo de emaranhados neurofibrilares contendo tau em um padrão característico que envolve o córtex superficial do lobo frontal e temporal. Embora se acredite que a concussão não tenha consequências estruturais, é evidente que eventos repetidos são antecedentes para a ETC. Ainda é incerto se os fatores mais críticos que determinam o possível desenvolvimento de encefalopatia são o número, a frequência ou a gravidade dos eventos, ou se é alguma combinação desses.
- Outras sequelas importantes do trauma encefálico incluem epilepsia pós-traumática, risco de infecção e distúrbios psiquiátricos.

Lesão da Medula Espinal

A medula espinal é vulnerável ao trauma a partir de seu arcabouço esquelético. A maioria das lesões que danificam a medula está associada ao deslocamento transitório ou permanente da coluna vertebral. O nível da lesão da medula determina a extensão das manifestações neurológicas: lesões envolvendo as vértebras torácicas ou mais inferiores podem levar à paraplegia; lesões cervicais resultam em tetraplegia; as lesões acima de C4 podem, adicionalmente, levar ao comprometimento respiratório pela paralisia do diafragma. O dano na região de impacto aos tratos ascendentes e descendentes da substância branca isola a medula espinal distal das outras partes do encéfalo. Essa interrupção, juntamente com o dano localizado da substância cinzenta no nível do impacto, é a principal causa dos *deficits* neurológicos.

Morfologia

Os aspectos histológicos da lesão traumática da medula espinal são semelhantes aos encontrados em outros locais do SNC. No nível da lesão, a fase aguda consiste em hemorragia, necrose e tumefação axonal na substância branca circunjacente. A lesão se afila acima e abaixo do nível da lesão. Com o tempo, as áreas centrais da destruição neuronal se tornam císticas e gliótica; os cortes da medula acima e abaixo da lesão mostram degeneração walleriana secundária ascendente e descendente, respectivamente, envolvendo os tratos longos da substância branca afetada no local do trauma.

Conceitos-chave

Lesão Encefálica Perinatal

- O momento da lesão é crítico, com eventos precoces resultando em maiores danos e *deficits*.
- O termo paralisia cerebral descreve os *deficits* não progressivos associados a lesão durante os períodos pré e perinatal.

Trauma

- A lesão física do encéfalo pode ocorrer quando o interior do crânio faz um contato forçado com o encéfalo.
- No trauma fechado, se a cabeça estiver em movimento, pode haver lesão encefálica tanto no ponto de contato original (lesão por golpe) quanto no lado oposto do encéfalo (lesão de contragolpe) devido aos impactos com o crânio.
- As lesões parenquimatosas apresentam a forma de contusões, com hemorragia que se estende para o espaço subaracnoide.
- O deslocamento rápido da cabeça e do encéfalo pode esgarçar os axônios (lesão axonal difusa), muitas vezes causando *deficits* neurológicos irreversíveis imediatos e graves.
- O esgarçamento traumático dos vasos sanguíneos leva ao hematoma epidural ou subdural.

Doença Cerebrovascular

A doença cerebrovascular — lesão no encéfalo em consequência do fluxo sanguíneo alterado — pode ser agrupada em etiologias isquêmicas e hemorrágicas. "Acidente vascular" é a designação clínica que se aplica a todas essas condições, em particular, quando os sintomas iniciam-se agudamente. A doença cerebrovascular é a terceira principal causa de morte (após cardiopatia e câncer) nos Estados Unidos, e a causa mais prevalente de morbidade e mortalidade de doença neurológica. Do ponto de vista da fisiopatologia e da anatomia patológica, é conveniente considerar a doença cerebrovascular como tendo dois processos:

- *Hipoxia*, *isquemia* e *infarto* resultantes do prejuízo do suprimento de sangue e oxigênio ao tecido do SNC; no encéfalo, o embolismo é uma etiologia mais comum do que a trombose. Isso pode ser um processo global ou focal, com as manifestações clínicas determinadas pela região do encéfalo afetado.
- *Hemorragia* resultante da ruptura de vasos do SNC. Etiologias comuns incluem hipertensão e anomalias vasculares (aneurismas e malformações).

Hipoxia, Isquemia e Infarto

O encéfalo requer um suprimento constante de glicose e de oxigênio, que é distribuído pelos vasos sanguíneos cerebrais. Embora o encéfalo corresponda a apenas 1% a 2% do peso corporal, ele recebe aproximadamente 15% do débito cardíaco em repouso e consome 20% do oxigênio utilizado pelo corpo. A autorregulação da resistência vascular mantém o fluxo sanguíneo cerebral relativamente constante diante de uma ampla variação da pressão arterial e da pressão intracraniana. O encéfalo é um tecido altamente aeróbico, no qual o oxigênio, e não o substrato metabólico, é limitante. Ele pode ser privado de oxigênio por diversos mecanismos: *hipoxia* causada pela baixa pressão parcial de oxigênio (PO_2), comprometimento da capacidade do sangue em transportar oxigênio, ou inibição do uso do oxigênio pelo tecido; ou *isquemia*, transitória ou permanente, causada pela interrupção do fluxo circulatório normal. A interrupção do fluxo sanguíneo pode resultar da redução na pressão de perfusão (como ocorre na hipotensão), da obstrução dos pequenos ou grandes vasos, ou de ambas.

Quando o fluxo sanguíneo para uma porção do encéfalo está reduzido, a sobrevivência do tecido em risco depende da presença da circulação colateral, da duração da isquemia e da magnitude e da rapidez da redução do fluxo. Esses fatores determinam, por sua vez, o local anatômico preciso e o tamanho da lesão e, consequentemente, o *deficit* clínico.

As alterações bioquímicas gerais das células, resultantes da isquemia, são discutidas no Capítulo 2. O encéfalo depende principalmente do metabolismo oxidativo para a geração de ATP, com capacidade mínima de usar

glicólise ou substratos energéticos em vez de glicose fornecida pela circulação. Com a isquemia, há depleção de ATP e perda do potencial de membrana, que é essencial para a atividade elétrica neuronal. Juntamente a ela, há elevação dos níveis de cálcio citoplasmático, que por sua vez ativa uma cascata de processos enzimáticos que contribuem para as lesões celulares. Além dos processos compartilhados com a isquemia em outras partes do corpo, a depleção metabólica de energia associada a isquemia pode resultar na liberação inadequada de neurotransmissores excitatórios de aminoácidos, como glutamato, que podem contribuir para o dano celular por permitir o influxo excessivo de íons cálcio através dos receptores de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Na região de transição entre o tecido necrótico e o encéfalo normal, existe uma área "de risco" do tecido, chamada de zona de *penumbra*. Essa região pode ser resgatada de lesão em diversos modelos animais com uma variedade de intervenções antiapoptóticas, o que significa que as células nas áreas de isquemia também morrem por apoptose.

Isquemia Cerebral Global

A *isquemia cerebral global* (encefalopatia isquêmica/hipóxica difusa) ocorre quando há uma redução generalizada da perfusão cerebral (como ocorre no infarto cardíaco, choque e hipotensão grave). A resposta clínica de um episódio hipotensivo grave que produz *isquemia cerebral global* varia de acordo com a gravidade da agressão. Nos casos leves, pode haver somente um estado confusional pós-isquêmico transitório seguido por completa recuperação e nenhum dano tecidual irreversível. Entretanto, pode ocorrer dano irreversível do tecido do SNC em alguns indivíduos que sofrem agressão isquêmica global leve ou transitória. Existe uma hierarquia de sensibilidade entre as células do SNC: os neurônios são os mais sensíveis, embora as células gliais (oligodendrócitos e astrócitos) também sejam vulneráveis. Os neurônios mais sensíveis no encéfalo estão na camada de células piramidais do hipocampo (especialmente na área CA1, também chamada de *setor de Sommer*), nas células de Purkinje do cerebelo e nos neurônios piramidais no córtex cerebral. Na isquemia cerebral global grave, ocorre morte neuronal difusa, independentemente da vulnerabilidade da região. Os pacientes que sobrevivem a essa lesão permanecem, com frequência, em estado vegetativo persistente. Outros pacientes preenchem os critérios clínicos atuais para "morte encefálica", incluindo evidências de lesão cortical difusa irreversível (eletroencefalograma isoelétrico ou "plano") e dano ao tronco encefálico, como a ausência de reflexos e de movimentos respiratórios, e ausência de perfusão cerebral. Quando os indivíduos com essa forma difusa de lesão são mantidos sob ventilação mecânica, o encéfalo gradualmente sofre um processo autolítico com liquefação gradual, produzindo o chamado "encéfalo de respirador".

Infartos em zona limítrofe ("divisor de águas") ocorrem em regiões do encéfalo ou da medula espinal que se situam nos locais mais distais do suprimento de sangue arterial, as zonas limítrofes entre os territórios arteriais. Nos hemisférios cerebrais, a zona limítrofe entre as distribuições das artérias cerebrais anterior e média é a de maior risco. O dano nessa região produz uma faixa falciforme de necrose sobre a convexidade cerebral, situada poucos centímetros lateralmente à fissura inter-hemisférica. Os infartos em zona limítrofe são normalmente observados após episódios hipotensivos.

Morfologia

No cenário da isquemia global, o encéfalo se apresenta edematoso e intumescido, produzindo o alargamento dos giros e o estreitamento dos sulcos. A superfície de corte mostra fraca demarcação entre as substâncias cinzenta e branca. Os aspectos microscópicos de lesão isquêmica irreversível (infarto) evoluem com o tempo. As **alterações precoces**, que ocorrem 12 a 24 horas após a agressão, são observadas nos neurônios (neurônios vermelhos; Figs. 28-13*A* e 28-13Figs. 28-13*B*) e consistem em microvacuolização, seguida por eosinofilia do citoplasma neuronal, e posteriormente picnose nuclear e cariorrexia. Alterações agudas semelhantes ocorrem um pouco mais tardiamente nos astrócitos e oligodendrócitos. Após a lesão aguda, a reação ao dano tecidual inicia-se com a infiltração de neutrófilos (Fig. 28-13*C*). As **alterações subagudas**, que ocorrem de 24 horas até 2 semanas, incluem necrose tecidual, influxo de macrófagos, proliferação vascular e gliose reativa (Fig. 28-13*D*). O **reparo**, robusto após aproximadamente 2 semanas, é caracterizado pela remoção do tecido necrótico, perda da arquitetura normal do SNC, e gliose (Fig. 28-13*E*). No neocórtex cerebral, a perda neuronal e a gliose são desiguais, com a preservação de algumas camadas e a destruição de outras, produzindo um padrão de lesão

denominado **necrose pseudolaminar**.

FIGURA 28-13 Infarto cerebral. **A,** Em pequeno aumento é possível observar as áreas demarcadas de um infarto agudo. Na substância branca subjacente, as áreas de infarto são bem mostradas pela coloração da mielina (bordas identificadas pelas *setas*). **B,** A lesão isquêmica aguda causa eosinofilia difusa de neurônios, que começam a encolher. **C,** A infiltração de um infarto cerebral por neutrófilos começa nas bordas da lesão, onde o suprimento vascular manteve-se intacto. **D,** Após cerca de 10 dias, uma área de infarto é caracterizada pela presença de macrófagos e de gliose reativa circunjacente. **E,** Pequenos infartos intracorticais remotos são vistos como áreas de perda tecidual com gliose residual.

Isquemia Cerebral Focal

A isquemia cerebral focal ocorre após a redução ou interrupção do fluxo sanguíneo para uma área

localizada do encéfalo causada pela oclusão arterial ou hipoperfusão. Quando a isquemia é sustentada, ocorre o infarto no território do vaso comprometido. O tamanho, a localização e a forma do infarto, além da extensão do dano tecidual resultante, são influenciados pela duração da isquemia e a adequação do fluxo colateral. A principal fonte de fluxo colateral é o polígono de Willis (suplementado pela via carotídeo- oftálmica externa). O reforço parcial e inconstante está disponível sobre a superfície do encéfalo para os ramos distais das artérias cerebrais anterior, média e posterior através das anastomoses leptomeníngeas corticais. Por outro lado, existe um pequeno ou nenhum fluxo colateral para os vasos perfurantes profundos que suprem estruturas como o tálamo, os núcleos da base e a substância branca profunda.

A doença vascular oclusiva, de gravidade suficiente para levar ao infarto cerebral, pode ocorrer devido à embolização a partir de uma fonte distante, trombose *in situ*, ou diversas formas de vasculites; a patologia básica dessas condições é discutida nos Capítulos 4 e 11.

- A *embolia* encefálica ocorre a partir de uma série de fontes. Os trombos murais cardíacos estão entre os principais causadores; o infarto do miocárdio, a doença valvular e a fibrilação atrial são importantes fatores de predisposição. Em seguida, na ordem de importância, está o tromboembolismo originário de artérias, mais frequentemente a partir de placas ateromatosas presentes nas artérias carótidas. Outras fontes de êmbolos incluem a embolia paradoxal, particularmente em crianças com anomalias cardíacas; êmbolos associados à cirurgia cardíaca; e êmbolos em outros materiais (tumor, tecido adiposo ou ar). O território de distribuição da artéria cerebral média — a extensão direta da artéria carótida interna — é mais frequentemente afetado pelo infarto embólico, sendo que a incidência é aproximadamente igual nos dois hemisférios. O êmbolo tende a se alojar onde os vasos sanguíneos se ramificam ou em áreas de estenose luminal preexistente. A "chuva de êmbolos", como ocorre na embolia gordurosa, pode surgir após fraturas; os indivíduos afetados manifestam disfunção cerebral generalizada com distúrbios da função cortical superior e da consciência, frequentemente sem sinais de localização. As lesões hemorrágicas difusas envolvendo a substância branca são características da embolização da medula óssea após o trauma (Fig. 28-14).

FIGURA 28-14 As hemorragias difusas da substância branca são características de embolização da medula óssea.

- **As oclusões trombóticas estão mais comumente associadas a aterosclerose e ruptura da placa.** Os locais mais comuns são a bifurcação da carótida, a origem da artéria cerebral média, e em ambas as extremidades da artéria basilar. Os trombos causam o estreitamento progressivo da luz, podendo estar acompanhados por extensão anterógrada e progredir para fragmentação e embolização distal. A doença cerebrovascular aterosclerótica está frequentemente associada a doenças sistêmicas, como hipertensão e diabetes.
- Os processos inflamatórios que envolvem vasos sanguíneos também podem levar ao estreitamento luminal, oclusão e infartos cerebrais. Embora a *vasculite infecciosa* de pequenos e grandes vasos ocorra com sífilis e tuberculose, atualmente ela é mais comum no cenário de imunossupressão e infecção oportunística (p. ex., aspergilose ou encefalite por CMV). A *poliarterite nodosa* e outras vasculites não infecciosas podem envolver os vasos cerebrais e causar infartos únicos ou múltiplos em diferentes regiões do encéfalo. A *angiite primária do SNC* é um distúrbio inflamatório que envolve múltiplos vasos de pequeno e médio calibres localizados no parênquima ou subaracnóideos, e é caracterizada por inflamação crônica, células multinucleadas gigantes e destruição da parede vascular. Como granulomas podem estar presentes, este distúrbio também é conhecido como *angiite granulomatosa do sistema nervoso*. Os indivíduos afetados manifestam um quadro clínico de encefalopatia difusa ou multifocal, frequentemente com disfunção cognitiva; os pacientes melhoram com o uso de esteroides e tratamento com imunossupressores. Outras condições que podem causar trombose ou infarto (e hemorragia intracraniana) incluem os estados de hipercoagulabilidade, o aneurisma dissecante de artérias extracranianas localizadas no pescoço e que suprem o encéfalo, e o abuso de drogas (anfetaminas, heroína, cocaína).

Os infartos são subdivididos em dois grandes grupos com base na presença de hemorragia. Como os infartos começam com a perda de suprimento sanguíneo, muitas vezes eles são inicialmente não hemorrágicos (Fig. 28-15*A*). A hemorragia secundária pode ocorrer a partir de lesão de isquemia-reperfusão, ou através de colaterais ou após dissolução ou fragmentação do material oclusivo intravascular. As hemorragias são petequiais por natureza, e podem ser múltiplas ou mesmo confluentes (Fig. 28-15*B*). O tratamento de pacientes com esses dois tipos de infarto é bastante diferente, uma vez que a terapia trombolítica é contraindicada em casos de infarto hemorrágico.

A

B

FIGURA 28-15 **A,** Um infarto isquêmico envolve o território da artéria cerebral média, incluindo o estriado do lado esquerdo do encéfalo. **B,** Um infarto brando com hemorragias puntiformes, consistentes com lesão por isquemia-reperfusão, está presente no lobo temporal.

Morfologia

A aparência macroscópica de um **infarto não hemorrágico** varia com o tempo. A aparência é pouco alterada durante as primeiras 6 horas de lesão irreversível. Entretanto, depois de 48 horas, o tecido se torna pálido, ecido e intumescido, e a junção corticomedular pode ficar indistinta. De 2 a 10 dias, o encéfalo se torna gelatinoso e

friável, e os limites previamente mal definidos entre o tecido normal e o infartado se tornam mais distintos, à medida que o edema regride no tecido viável adjacente. De 10 dias a 3 semanas, o tecido se liquefaz, deixando no fim uma cavidade preenchida por líquido que continua a se expandir até que todo o tecido morto seja removido (Fig. 28-16).

FIGURA 28-16 Infarto cístico antigo mostrando a destruição do córtex com cavitação.

Microscopicamente, a reação tecidual evolui de acordo com a seguinte sequência:

- *Após as primeiras 12 horas*, predominam as alterações isquêmicas neuronais (neurônios vermelhos; veja anteriormente) e ambos os edemas, citotóxico e vasogênico. Há perda das características tintoriais usuais das estruturas das substâncias branca e cinzenta. As células endoteliais e gliais, principalmente os astrócitos, sofrem

tumefação e as fibras mielinizadas começam a se desintegrar.

- *Até 48 horas*, a emigração neutrofílica aumenta progressivamente e então diminui. As células fagocíticas, derivadas de monócitos circulantes e da micróglia ativada, ficam evidentes em *48 horas* e se tornam o tipo celular predominante nas *2 a 3 semanas* seguintes. Os macrófagos ficam abarrotados de produtos de degradação da mielina ou de sangue, que podem persistir na lesão por meses a anos.
- Os astrócitos reativos podem ser vistos já a partir de *1 semana* após a agressão. À medida que o processo de liquefação e fagocitose prossegue, os astrócitos nas bordas da lesão aumentam de volume progressivamente, se dividem e desenvolvem uma rede proeminente de extensões citoplasmáticas.
- *Após vários meses*, a resposta astrocítica regride, deixando uma densa malha de fibras gliais misturadas com novos capilares e algum tecido conjuntivo perivascular. No córtex cerebral, a cavidade é separada das meninges e do espaço subaracnoide por uma camada gliótica de tecido, derivada da camada molecular do córtex. A pia-máter e a aracnoide não são afetadas e não contribuem para o processo de cicatrização. Os infartos sofrem esses estágios reativos e reparativos a partir de suas bordas em direção ao centro; assim, diferentes áreas da lesão podem parecer diferentes, particularmente nos seus estágios iniciais, revelando a progressão natural dessa resposta.

Os aspectos e a evolução temporal dos **infartos hemorrágicos** são similares ao que ocorre nos infartos isquêmicos, com o acréscimo de extravasamento e reabsorção de sangue. Em indivíduos anticoagulados, os infartos hemorrágicos podem estar associados a extensos hematomas intracranianos. Os infartos venosos são com frequência hemorrágicos e podem ocorrer após a oclusão trombótica do seio sagital superior, de outros seios ou da oclusão de veias cerebrais profundas. Carcinoma, infecções localizadas e outras condições que levam ao estado de hipercoagulabilidade aumentam o risco de trombose venosa.

O **infarto da medula espinal** pode ser observado no cenário de hipoperfusão ou como consequência da interrupção traumática das artérias tributárias provenientes da aorta. Raramente, a causa é a oclusão da artéria espinal anterior resultante de um êmbolo ou de vasculite.

Aspectos Clínicos

Os *deficits* produzidos por infarto são determinados pela distribuição anatômica do dano, em vez da causa subjacente. Os sintomas neurológicos relacionados à área de lesão surgem com frequência rapidamente, em minutos, e podem progredir nas horas seguintes. Pode haver uma melhora da gravidade dos sintomas associada à reversão da lesão na zona de penumbra da isquemia, e também à resolução do edema local associado. Em geral, existe um grau de melhora lenta ao longo de meses. Como os acidentes vasculares estão frequentemente associados a doença cardiovascular, muitos dos fatores de risco genéticos e decorrentes do estilo de vida são compartilhados.

Doença Cerebrovascular Hipertensiva

Os efeitos mais importantes da hipertensão sobre o encéfalo incluem os infartos lacunares, as hemorragias em fenda e a encefalopatia hipertensiva, assim como a hemorragia intracerebral hipertensiva maciça. O tratamento agressivo da hipertensão é a principal abordagem para prevenir esse tipo de doença cerebrovascular.

Infartos Lacunares

A hipertensão afeta as artérias perfurantes cerebrais e as arteríolas que suprem os núcleos da base, a substância branca hemisférica e o tronco encefálico. Esses vasos cerebrais desenvolvem *esclerose arteriolar* e podem ficar ocluídos; as alterações estruturais são semelhantes às observadas nos vasos sistêmicos de indivíduos com hipertensão (Cap. 11). Uma importante consequência clínica e patológica das lesões arteriais do SNC é o desenvolvimento de pequenos infartos cavitários únicos ou múltiplos, conhecidos como *lacunas* (Fig. 28-17). Elas são espaços em forma de lago, definidos arbitrariamente com menos de 15 mm de largura, que ocorrem no núcleo lentiforme, no tálamo, na cápsula interna, na substância branca profunda, no núcleo caudado e na ponte, em ordem decrescente de frequência. Ao exame microscópico, elas mostram a perda tecidual circundada por gliose. Dependendo de sua localização no SNC, as lacunas podem ser clinicamente silenciosas ou causar graves

prejuízos neurológicos. Os vasos afetados também podem estar associados ao alargamento dos espaços perivasculares sem áreas de infarto de tecido (*état criblé*).

FIGURA 28-17 Infartos lacunares no caudado e no putâmen (*setas*).

Hemorragias em Fenda

A hipertensão também pode dar origem à ruptura de vasos perfurantes de pequenos calibres e ao desenvolvimento de pequenas hemorragias. Com o tempo, as hemorragias são reabsorvidas, deixando uma cavidade em forma de fenda (*hemorragia em fenda*) circundada por coloração acastanhada; ao exame microscópico, as hemorragias em fenda mostram destruição tecidual focal, macrófagos carregados de pigmentos, e gliose.

Encefalopatia Hipertensiva

A encefalopatia hipertensiva aguda é uma síndrome clinicopatológica que surge no cenário de hipertensão maligna, sendo caracterizada por disfunção cerebral difusa, incluindo cefaleia, confusão, vômitos e convulsões, algumas vezes levando a coma. É necessária uma rápida intervenção terapêutica para reduzir a hipertensão intracraniana, uma vez que essa síndrome não entra em remissão espontânea. Na necropsia, esses indivíduos podem mostrar um encéfalo edematoso com ou sem herniação tonsilar ou transtentorial. À microscopia, podem ser observadas petéquias e necrose fibrinoide das arteríolas nas substâncias branca e cinzenta.

Indivíduos que, em um período de muitos meses e anos, sofrem múltiplos infartos bilaterais da substância cinzenta (córtex, tálamo e núcleos da base) e da substância branca (centro semioval) podem desenvolver uma síndrome clínica distinta caracterizada por demência, anormalidades da marcha e sinais pseudobulbares, frequentemente com *deficits* neurológicos focais superpostos. Essa síndrome, geralmente chamada de *demência vascular (multi-infarto)*, é causada por diversos tipos de doença vascular multifocal, incluindo (1) arteriosclerose cerebral, (2) trombose vascular ou embolização a partir das artérias carótidas ou do coração, e (3) esclerose arteriolar cerebral decorrente de hipertensão crônica. Quando o padrão da lesão envolve preferencialmente grandes áreas de substância branca subcortical com perda axonal e da mielina, o distúrbio é chamado de *doença de Binswanger*; essa distribuição de lesão vascular da substância branca deve ser distinguida clínica e radiologicamente de outras doenças que afetam a substância branca hemisférica. Além disso, muitos indivíduos com doenças neurodegenerativas que resultam em prejuízo cognitivo ou demência também apresentam

evidência de doença cerebrovascular. A presença de doença cerebrovascular significativa aumenta o risco de prejuízo neurológico para um determinado nível de lesões associadas a doenças degenerativas, sugerindo que ela é um fator independente que contribui para a interrupção da função cerebral normal.

Hemorragia Intracraniana

As hemorragias podem ocorrer em qualquer local do SNC — na parte externa do encéfalo ou dentro do mesmo (intraparenquimatosa). As hemorragias no espaço epidural ou subdural estão normalmente associadas a traumas e foram discutidas anteriormente. Por outro lado, as hemorragias no interior do parênquima encefálico e no espaço subaracnoide são mais frequentemente uma manifestação de doença cerebrovascular subjacente.

Hemorragia Intraparenquimatosa

A ruptura de um pequeno vaso intraparenquimatoso pode resultar em uma hemorragia no interior do encéfalo, frequentemente associada ao início súbito de sintomas neurológicos (acidente vascular). As hemorragias intraparenquimatosas espontâneas (não traumáticas) ocorrem mais comumente na meia-idade ou no fim da vida adulta, com um pico de incidência por volta de 60 anos de idade. As hemorragias nos núcleos da base e no tálamo são comumente designadas de "hemorragias dos núcleos da base", enquanto as que ocorrem nos lobos dos hemisférios cerebrais são chamadas de "hemorragias lobares". As duas principais causas desses padrões de hemorragia são a hipertensão e a angiopatia amiloide cerebral, respectivamente. Além disso, outros fatores locais e sistêmicos podem causar ou contribuir para a ocorrência da hemorragia não traumática, incluindo distúrbios sistêmicos da coagulação, neoplasias, vasculites, aneurismas e malformações vasculares.

A hipertensão é o fator de risco mais comumente associado a hemorragias parenquimatosas encefálicas profundas, sendo responsável por mais de 50% das hemorragias clinicamente significativas e por cerca de 15% das mortes entre indivíduos com hipertensão crônica. As hemorragias associadas a hipertensão normalmente ocorrem nas estruturas profundas da substância branca ou da cinzenta, seguidas por tronco encefálico e cerebelo. A hipertensão leva a uma série de anormalidades nas paredes dos vasos, incluindo arteriosclerose acelerada nas grandes artérias, arteriosclerose hialina nas pequenas artérias, e (nos casos graves) alterações proliferativas e franca necrose das arteríolas. As paredes arteriolares afetadas por alterações hialinas são provavelmente mais fracas do que os vasos normais e, portanto, vulneráveis à ruptura. Alguns casos de hipertensão crônica estão associados ao desenvolvimento de pequenos aneurismas, conhecidos como *microaneurismas de Charcot- Bouchard*, que podem ser o local da ruptura. Os aneurismas de Charcot-Bouchard, que não devem ser confundidos com os aneurismas saculares de grandes vasos intracranianos no espaço subaracnoide, ocorrem em vasos que têm menos de 300 μm de diâmetro, encontrados com mais frequência nos núcleos da base.

Morfologia

A **hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva** pode se originar no putâmen (50% a 60% dos casos), no tálamo, na ponte, nos hemiférios cerebelares (raramente) e em outras regiões encefálicas (Fig. 28-18*A*). As hemorragias agudas, independentemente da etiologia, são caracterizadas pelo extravasamento de sangue com compressão do parênquima adjacente. Hemorragias antigas mostram a área de destruição cavitária do encéfalo com uma borda de coloração acastanhada. As lesões precoces consistem em um núcleo central de sangue coagulado, circundado por uma borda de tecido encefálico mostrando alterações anóxicas neuronais e gliais, além de edema. Eventualmente o edema é absorvido, surgem macrófagos carregados de lipídios e hemossiderina, e observa-se a proliferação de astrócitos reativos na periferia da lesão. Os eventos celulares seguem a mesma evolução temporal observada após o infarto cerebral.

FIGURA 28-18 **A**, Hemorragia hipertensiva maciça rompendo um ventrículo lateral. **B,** Deposição do amiloide em uma arteríola cortical na angiopatia amiloide cerebral; *detalhe*, a coloração imuno-histoquímica para Aβ mostra o material depositado na parede do vaso. **C,** A microscopia eletrônica mostra o material osmiofílico granular em um caso de CADASIL (arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia).

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) é o fator de risco mais comumente associado a hemorragias lobares. Na AAC, os peptídios amiloidogênicos, normalmente os mesmos encontrados na doença de Alzheimer (peptídio $A\beta_{40}$; veja adiante), são depositados nas paredes dos vasos meníngeos e corticais de médio e pequeno calibres. Essa deposição pode enfraquecer a parede do vaso e levar a hemorragia. Muitos indivíduos com AAC apresentam evidências de numerosas pequenas hemorragias no encéfalo ("microssangramentos"), que podem ser visualizadas por meio de vários métodos de imagem. Como na doença de Alzheimer, em que existe uma relação entre um polimorfismo no gene que codifica a apolipoproteína E (ApoE) e o risco da doença, existe um efeito do genótipo da ApoE no risco de recorrência de hemorragia na AAC esporádica. A presença de um alelo ε2 ou ε4 aumenta o risco de recorrência de sangramento. Enquanto algumas mutações na proteína precursora do peptídio Aβ (proteína precursora do amiloide, PPA) causam a doença de Alzheimer familiar, outras resultam na forma autossômica dominante da AAC.

Morfologia

A anormalidade vascular subjacente da AAC é normalmente restrita às arteríolas e aos capilares nas leptomeninges e no córtex cerebral, embora o envolvimento da camada molecular do cerebelo também possa ser observado. Os vasos envolvidos são rígidos, e por isso são incapazes de sofrer colapso durante o processamento e corte do tecido. Diferentemente da esclerose arteriolar, não ocorre fibrose; ao contrário, há a presença de depósitos amiloides densos e uniformes (Fig. 28-18*B*).

Outras formas de doenças hereditárias dos pequenos vasos do SNC foram recém-identificadas. *A arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia* (CADASIL, do inglês, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no gene *NOTCH3*, que levam ao mau enovelamento do domínio extracelular do receptor NOTCH3. O NOTCH3 é preferencialmente expresso no músculo liso vascular, e ratos modificados para expressar receptores NOTCH3 portadores de mutações de CADASIL recapitulam os aspectos da doença humana, indicando que essa condição é causada pela disfunção do músculo liso vascular.

A doença é caracterizada clinicamente por acidentes vasculares recorrentes (normalmente infartos, menos frequentemente hemorragias) e demência. Estudos de imagem mostram que as primeiras alterações detectáveis se encontram na substância branca, geralmente por volta dos 35 anos de idade, enquanto os infartos normalmente ocorrem 10 a 15 anos mais tarde. As artérias no SNC e em outros tecidos, como a pele, mostram espessamento concêntrico da média e da adventícia, perda de células musculares lisas, e a presença de depósitos basofílicos PAS-positivos. Estes aparecem como material granuloso osmiofílico compacto na microscopia eletrônica, e são consistentemente detectados nas paredes dos vasos afetados (Fig. 28-18*C*). Os depósitos

característicos contêm a proteína NOTCH3 mal enovelada. Ainda não se sabe como esses depósitos estão relacionados à doença. O diagnóstico é feito por meio da identificação desses depósitos nas paredes de vasos em biópsias de outros tecidos, como a pele ou o músculo, ou por sequenciamento do *NOTCH3*.

Outras formas de doenças hereditárias dos pequenos vasos incluem um distúrbio associado a mutações no gene do COL4A1, um componente da membrana basal vascular.

Aspectos Clínicos

A hemorragia intracerebral, independentemente da causa, pode ser clinicamente devastadora caso afete grandes porções do encéfalo e se estenda para o interior do sistema ventricular, mas pode afetar pequenas regiões e ser clinicamente silenciosa ou evoluir como um infarto. Em um período de semanas ou meses ocorre a resolução gradual do hematoma, algumas vezes com considerável melhora clínica. Mais uma vez, o local da hemorragia determina suas manifestações clínicas.

Hemorragia Subaracnoide e Ruptura de Aneurisma Sacular

A causa mais frequente de hemorragia subaracnoide clinicamente significativa é a ruptura de um aneurisma sacular (moriforme) em uma artéria cerebral. A hemorragia subaracnoide também pode ser decorrente da expansão de um hematoma traumático, ruptura de uma hemorragia intracerebral hipertensiva para o interior do sistema ventricular, malformação vascular, distúrbios hematológicos e tumores.

O *aneurisma sacular* é o tipo mais comum de aneurisma intracraniano. Outros tipos de aneurismas incluem o aterosclerótico (fusiforme; principalmente na artéria basilar), micótico, traumático e dissecante. Estes três últimos, como os aneurismas saculares, são encontrados com mais frequência na circulação anterior, porém diferem no que diz respeito a causar mais frequentemente infarto cerebral do que hemorragia subaracnoide.

Os aneurismas saculares são encontrados em aproximadamente 2% da população, de acordo com dados recentes de um estudo radiológico realizado na comunidade. Cerca de 90% dos aneurismas saculares são encontrados próximos aos principais pontos de ramificação arterial na circulação anterior (Fig. 28-19); aneurismas múltiplos existem em 20% a 30% dos casos em séries de necropsia.

FIGURA 28-19 Locais comuns dos aneurismas saculares (moriformes) no polígono de Willis.

Patogenia

Embora a etiologia dos aneurismas saculares continue a ser desconhecida, a anormalidade estrutural do vaso envolvido (ausência de músculo liso e lâmina elástica da íntima) sugere que eles representam um distúrbio do desenvolvimento. Apesar de a maior parte dos casos ocorrer de forma esporádica, fatores genéticos podem ser importantes na sua patogenia, já que ocorre um aumento da incidência de aneurismas em parentes de primeiro grau dos pacientes afetados. Há também um aumento na incidência em indivíduos com determinados distúrbios mendelianos (p. ex., doença renal policística autossômica dominante, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, neurofibromatose tipo 1 [NF1] e síndrome de Marfan), displasia fibromuscular de artérias extracranianas e coarctação da aorta. Os fatores de predisposição incluem o tabagismo e a hipertensão (cuja presença se estima que ocorra em metade dos indivíduos afetados). Embora os aneurismas sejam algumas vezes chamados de "congênitos", eles não estão presentes ao nascimento, mas se desenvolvem com o tempo devido a um defeito subjacente na camada média dos vasos.

Morfologia

Um aneurisma sacular não rompido é uma evaginação das paredes finas, geralmente localizada em algum ponto de ramificação arterial no polígono de Willis ou em um vaso importante pouco abaixo dele. Os aneurismas saculares medem desde poucos milímetros a 2 ou 3 cm de diâmetro e possuem uma superfície brilhante e avermelhada e uma parede fina e translúcida (Fig. 28-20). Placas ateromatosas, calcificação ou trombos podem ser encontrados na parede ou na luz do aneurisma. Às vezes há evidência de hemorragia prévia, na forma de uma coloração acastanhada nas meninges e no encéfalo adjacente. O colo do aneurisma pode ser estreito ou largo. A ruptura geralmente ocorre no ápice do saco aneurismático e leva ao extravasamento de sangue para o espaço subaracnoide, substância encefálica, ou ambos. A parede arterial adjacente ao colo do aneurisma frequentemente mostra espessamento da íntima e atenuação da camada média. O músculo liso e a lâmina

elástica da íntima não se estendem para o colo e estão ausentes do saco aneurismático propriamente dito, que é constituído por íntima hialinizada espessada e cobertura da adventícia.

FIGURA 28-20 **A,** Vista da base do encéfalo, dissecada para mostrar o polígono de Willis com um aneurisma da artéria cerebral anterior (*seta*). **B,** Polígono de Willis dissecado para mostrar um grande aneurisma. **C,** Corte através de um aneurisma sacular mostrando a parede fibrosa hialinizada do vaso (hematoxilina e eosina).

Aspectos Clínicos

A ruptura de um aneurisma que leva a hemorragia subaracnoide clinicamente significativa é mais frequente na 5ª década de vida e sua incidência é ligeiramente maior no sexo feminino. Em geral, os aneurismas se romperão em cerca de 1,3% dos indivíduos durante o período de 1 ano, mas o risco é mais alto para aneurismas maiores. Por exemplo, em aneurismas com mais 10 mm de diâmetro, o risco de sangramento é de aproximadamente 50% ao ano. O rompimento pode ocorrer a qualquer momento, porém em cerca de um terço dos casos ele é associado ao aumento agudo da pressão intracraniana, como ocorre durante a evacuação ou no orgasmo sexual. O sangue sob pressão arterial é forçado no espaço subaracnoide e os indivíduos afetados apresentam uma súbita e excruciante cefaleia ("a pior dor de cabeça que eu já tive"), perdendo rapidamente a consciência. Entre 25% e 50% dos pacientes falecem por ocasião da primeira ruptura, mas os pacientes que sobrevivem frequentemente melhoram e recuperam a consciência em minutos. O sangramento recorrente é comum e imprevisível em sobreviventes. A cada novo episódio de sangramento, o prognóstico piora.

As consequências clínicas do sangue no espaço subaracnoide podem ser divididas em eventos agudos, que ocorrem horas ou dias após a hemorragia, e sequelas tardias associadas ao processo de cicatrização. Nos primeiros dias após a hemorragia subaracnoide, independentemente da etiologia, existe um risco adicional de lesão isquêmica em decorrência de vasospasmo que afeta as artérias irrigadas pelo sangue extravasado. Esse problema assume maior significado em casos de hemorragia subaracnoide basal, na qual o vasospasmo pode envolver os principais vasos do polígono de Willis. Vários mediadores foram propostos como tendo um papel nesse processo, incluindo as endotelinas, o óxido nítrico e os metabólitos do ácido araquidônico. Na fase de cicatrização da hemorragia subaracnoide, ocorrem fibrose e cicatrização meníngeas, algumas vezes levando à obstrução do fluxo do LCR, bem como à interrupção das vias normais de reabsorção do LCR.

Malformações Vasculares

As malformações vasculares do encéfalo são classificadas em quatro grupos principais: malformações arteriovenosas, malformações cavernosas, telangiectasias capilares e angiomas venosos. Dessas, as duas primeiras são associadas ao risco de hemorragia e ao desenvolvimento de sintomas neurológicos.

Morfologia

As **malformações arteriovenosas** (MAV) podem envolver vasos no espaço subaracnoide, no encéfalo ou em ambos. Essa rede de emaranhado de canais vasculares vermiformes tem conexões arteriovenosas pulsáteis e proeminentes, com alto débito sanguíneo. Elas são compostas por vasos sanguíneos bastante alargados, separados por tecido gliótico, frequentemente mostrando evidência de hemorragia prévia. Alguns vasos podem ser reconhecidos como artérias com duplicação e fragmentação da lâmina elástica interna, enquanto outros mostram acentuado espessamento ou substituição parcial da camada média por tecido conjuntivo hialinizado.

As **malformações cavernosas** consistem em canais vasculares distendidos e mal organizados, com arranjos justapostos e paredes colagenizadas de espessura variável. Normalmente não há parênquima encefálico entre os vasos nesse tipo de malformação. Elas ocorrem com mais frequência no cerebelo, na ponte e nas regiões subcorticais, em ordem decrescente de frequência, e têm canais de "fluxo lento" que não participam da conexão arteriovenosa. Com frequência, encontram-se focos de hemorragia antiga, infarto e calcificação nas adjacências dos vasos anormais. As **telangiectasias capilares** são focos microscópicos de canais vasculares de paredes finas e dilatadas, separados por parênquima encefálico relativamente normal que ocorre com mais frequência na ponte. Os **angiomas venosos** (varizes) consistem em agregados de canais venosos ectásicos. A **doença de Foix-Alajouanine** (mielopatia necrosante angiodisgenética) é uma malformação angiomatosa venosa da medula espinal e das meninges sobrejacentes que ocorre com mais frequência na região lombossacral, associada com lesão isquêmica da medula espinal e sintomas neurológicos lentamente progressivos.

Aspectos Clínicos

As malformações arteriovenosas são o tipo mais comum de malformação vascular com significado clínico. São duas vezes mais frequentes nos homens do que nas mulheres. A lesão geralmente se manifesta entre os 10 e 30 anos de idade como distúrbio convulsivo, hemorragia intracerebral ou hemorragia subaracnoide. O local mais comum é o território da artéria cerebral média, particularmente em seus ramos posteriores. A ocorrência de grandes malformações arteriovenosas no período neonatal pode levar à insuficiência cardíaca congestiva em decorrência das conexões arteriovenosas, especialmente se a malformação envolver a veia de Galeno. As malformações cavernosas são únicas nessa classe de lesão, pois suas formas familiares são relativamente comuns. A multiplicidade de lesões é outra característica dos casos familiares, que são herdados como doença autossômica dominante com alta penetrância.

Conceitos-chave

Doenças Cerebrovasculares

- *Acidente vascular* cerebral é o termo clínico para *deficits* neurológicos com início agudo resultantes de lesões hemorrágicas ou vasculares obstrutivas.
- O infarto cerebral ocorre após a perda de suprimento sanguíneo e pode ser difuso ou focal, ou afetar regiões com o suprimento vascular menos robusto (zonas limítrofes).
- Os infartos cerebrais focais são mais comumente embólicos; com a subsequente dissolução de uma embolia e reperfusão, um infarto não hemorrágico pode se tornar hemorrágico.
- As hemorragias intraparenquimatosas primárias são normalmente causadas por hipertensão (mais comumente na substância branca, substância cinzenta profunda, ou conteúdo da fossa posterior) ou por angiopatia amiloide cerebral.
- A hemorragia subaracnoide espontânea geralmente é causada por uma anormalidade vascular estrutural, como aneurisma ou malformação arteriovenosa.

Infecções

Uma infecção pode danificar o sistema nervoso diretamente através de uma lesão aos neurônios ou à glia causada pelo agente infeccioso ou indiretamente através de toxinas microbianas, dos efeitos destrutivos da resposta

inflamatória ou do resultado de um mecanismo mediado pelo sistema imune. Existem quatro rotas principais pelas quais os micróbios entram no sistema nervoso. A *disseminação hematogênica* é a via mais comum; em geral, os agentes infecciosos obtêm acesso pela circulação arterial, mas pode ocorrer disseminação venosa retrógrada através das anastomoses com as veias da face. A *implantação direta* de microrganismos é frequentemente traumática ou às vezes associada a malformações congênitas (p. ex., meningomielocele) e fornece o acesso imediato para os microrganismos. A extensão local pode originar-se das estruturas infectadas adjacentes, como seios aéreos, dentes, crânio ou coluna vertebral. Os vírus também podem ser transportados ao longo do *sistema nervoso periférico*, como ocorre com a raiva e o herpes-zóster. Os aspectos gerais da patologia dos agentes infecciosos são discutidos no Capítulo 8; aqui são descritas as formas distintas das infecções do SNC (Tabela 28-2).

Tabela 28-2

Infecções Comuns do Sistema Nervoso Central

Tipo de Infecção	Síndrome Clínica	Organismos Causadores Comuns
Infecções Bacterianas		
Meningite	Meningite piogênica aguda	*Escherichia coli* ou estreptococos do grupo B (lactentes)
		Neisseria meningitidis (adultos jovens)
		Streptococcus pneumoniae ou *Listeria monocytogenes* (adultos mais velhos)
	Meningite crônica	*Mycobacterium tuberculosis*
Infecções localizadas	Abscesso	Estreptococos e estafilococos
	Empiema	Polimicrobiano (estafilococos, anaeróbios Gram-negativos)
Infecções Virais		
Meningite	Meningite asséptica aguda	Enterovírus
		Sarampo (panencefalite esclerosante subaguda)
		Espécies de influenza
		Vírus da coriomeningite linfocitária
Encefalite	Síndromes encefalíticas	Herpes simples (HSV-1, HSV-2)
		Citomegalovírus
		Vírus da imunodeficiência humana
		Poliomavírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva)
	Encefalite transmitida por artrópodes	Vírus do Oeste do Nilo
		Vírus da encefalite equina oriental
		Vírus da encefalite equina ocidental
		Vírus da encefalite de Saint Louis
		Vírus da encefalite de La Crosse
		Vírus da encefalite equina venezuelana
		Vírus da encefalite japonesa
		Vírus da encefalite transmitida por carrapatos
Síndromes do tronco encefálico e medula espinal	Romboencefalite	Raiva
	Poliomielite espinal	Pólio
		Vírus do Oeste do Nilo
Riquétsias, Espiroquetas e Fungos		
Síndromes meningíticas	Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*
	Neurossífilis	*Treponema pallidum*
	Doença de Lyme (neuroborreliose)	*Borrelia burgdorferi*
	Meningite fúngica	*Cryptococcus neoformans*
		Candida albicans
Protozoários e Metazoários		
Síndromes meningíticas	Malária cerebral	*Plasmodium falciparum*
	Encefalite amebiana	Espécies de *Naegleria*
Infecções localizadas	Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*
	Cisticercose	*Taenia solium*

Meningite Aguda

A meningite é um processo inflamatório das leptomeninges e do LCR dentro do espaço subaracnoide,

normalmente causado por uma infecção. A *meningoencefalite* refere-se à inflamação das meninges e do parênquima encefálico. Embora as infecções sejam as causas mais comuns de meningite e meningoencefalite, essa reação também pode ocorrer em resposta a um irritante não bacteriano introduzido no interior do espaço aracnoide (*meningite química*). Com base na etiologia e na evolução clínica da doença, a meningite infecciosa é amplamente classificada em *piogênica aguda* (normalmente bacteriana), *asséptica* (normalmente aguda ou subaguda viral) e *crônica* (normalmente por tuberculose, espiroqueta ou criptococo). Cada tipo é acompanhado por alterações características no LCR.

Meningite Piogênica Aguda (Bacteriana)

Microrganismos distintos causam a meningite piogênica aguda em diversas faixas etárias: em neonatos, *Escherichia coli* e estreptococos do grupo B; no outro extremo da vida, são mais comuns o *Streptococcus pneumoniae* e a *Listeria monocytogenes*; e em adolescentes e adultos jovens, a *Neisseria meningitidis*, com grupos de casos causando preocupação na saúde pública. A introdução da imunização contra *Haemophilus influenzae* reduziu de forma drástica a incidência dessa infecção nos países desenvolvidos, principalmente entre lactentes, que tinham um alto risco.

Os indivíduos afetados normalmente apresentam sinais sistêmicos de infecção superpostos a evidências clínicas de irritação meníngea e prejuízo neurológico, incluindo cefaleia, fotofobia, irritabilidade, rebaixamento de consciência e rigidez da nuca. A punção lombar revela LCR turvo ou francamente purulento, aumento da pressão, até 90 mil neutrófilos por milímetro cúbico, aumento da concentração de proteínas e redução acentuada do conteúdo de glicose. Os esfregaços e a cultura podem demonstrar bactérias, que podem estar presentes algumas horas antes do aparecimento dos neutrófilos. A meningite piogênica não tratada pode ser fatal, enquanto o tratamento eficaz com antibióticos reduz acentuadamente a mortalidade. A síndrome de Waterhouse-Friderichsen resulta da septicemia associada a meningite com infarto hemorrágico das glândulas suprarrenais e petéquias cutâneas (Cap. 24). Ela ocorre de forma mais frequente na meningite meningocócica e pneumocócica. Em indivíduos imunossuprimidos, a meningite purulenta pode ser causada por vários outros agentes infecciosos, como a *Klebsiella* ou organismos anaeróbios, e pode ter uma evolução clínica atípica e achados liquóricos não característicos, tornando mais difícil o diagnóstico oportuno.

Morfologia

Na meningite aguda, um exsudato é evidente dentro das leptomeninges na superfície encefálica (Fig. 28-21). Os vasos meníngeos estão ingurgitados e se destacam de forma proeminente. A distribuição anatômica do exsudato varia; na meningite por *H. influenzae,* por exemplo, ela geralmente é basal, enquanto na meningite pneumocócica ela é frequentemente mais densa sobre as convexidades cerebrais perto do seio sagital. A partir das áreas de maior acúmulo, os tratos de pus seguem ao longo dos vasos na superfície do encéfalo. Quando a meningite é fulminante, a inflamação pode se estender para os ventrículos, levando à ventriculite.

FIGURA 28-21 Meningite piogênica. Uma camada espessa de exsudato supurativo cobre o tronco encefálico e o cerebelo e leva a um espessamento das leptomeninges. (De Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 333:364, 1994.)

Ao exame microscópico, os neutrófilos preenchem o espaço subaracnoide das áreas gravemente afetadas, sendo predominantemente encontrados em torno dos vasos sanguíneos leptomeníngeos nos casos de menor gravidade. Particularmente na meningite não tratada, a coloração por Gram revela números variados de bactérias. Na meningite fulminante, as células inflamatórias se infiltram nas paredes das veias leptomeníngeas e podem se estender focalmente para a substância encefálica (cerebrite). A flebite pode levar à trombose venosa e ao infarto hemorrágico do encéfalo subjacente.

A fibrose leptomeníngea pode se seguir à meningite piogênica e causar hidrocefalia. Em particular na meningite pneumocócica, grandes quantidades de polissacarídeo capsular do organismo produzem um exsudato gelatinoso que promove a fibrose aracnoide, uma condição chamada de **aracnoidite adesiva crônica**.

Meningite Asséptica Aguda (Viral)

A meningite asséptica é um termo clínico que se aplica a uma situação em que há ausência de organismos na cultura bacteriana de um paciente com manifestações de meningite, como irritação

meníngea, febre e alterações de consciência de início relativamente agudo. A doença é geralmente de etiologia viral (enterovírus em cerca de 80% dos casos), mas pode ser de origem bacteriana, riquetsiana, ou autoimune. A evolução clínica é menos fulminante do que a meningite piogênica, e os achados no LCR também diferem; na meningite asséptica, ocorre uma pleocitose linfocitária, a elevação de proteínas é somente moderada, e o conteúdo de glicose é quase sempre normal. As meningites assépticas virais são geralmente autolimitadas e são tratadas sintomaticamente. Notavelmente, mesmo com os métodos moleculares de detecção dos patógenos, o agente etiológico é identificado somente em uma minoria dos casos. Quando os patógenos são identificados, os enterovírus são a etiologia mais comum, sendo responsáveis por 80% dos casos. O espectro dos patógenos varia sazonal e geograficamente. Um quadro do tipo meningite asséptica também pode se desenvolver como consequência da ruptura de um cisto epidermoide no espaço subaracnoide, ou da introdução de um agente químico irritante (meningite química). Nesses casos, o LCR é estéril e há pleocitose com neutrófilos e um aumento da concentração de proteínas, mas o conteúdo de glicose geralmente é normal.

Infecções Supurativas Focais Agudas

Abscesso Cerebral

Um abscesso cerebral é um foco localizado de necrose de tecido encefálico com inflamação, geralmente causado por uma infecção bacteriana. Eles podem surgir pela implantação direta de organismos, pela extensão local a partir de focos adjacentes (mastoidite, sinusite paranasal) ou pela disseminação hematogênica (normalmente a partir de um local primário no coração, pulmões ou ossos das extremidades, ou após a extração de um dente). As condições de predisposição incluem a endocardite bacteriana aguda, que pode dar origem a múltiplos abscessos encefálicos; a cardiopatia congênita com *shunt* da direita para a esquerda e perda da filtração pulmonar dos organismos; a sepse pulmonar crônica, como na bronquiectasia; e a doença sistêmica com imunossupressão. Os estreptococos e os estafilococos são os organismos agressores mais comumente identificados em pacientes não imunossuprimidos.

Morfologia

Os abscessos são lesões sutis com necrose de liquefação central circundada por tumefação do encéfalo (Fig. 28-22). Na margem externa da lesão necrótica, existe um tecido de granulação exuberante com neovascularização em torno da necrose. Os vasos recém-formados são anormalmente permeáveis, e são responsáveis pelo edema vasogênico acentuado no tecido encefálico adjacente. Em lesões bem estabelecidas, a cápsula de colágeno é produzida por fibroblastos derivados das paredes dos vasos sanguíneos. Fora da cápsula fibrosa se encontra a zona de gliose reativa, contendo numerosos astrócitos gemistocíticos.

FIGURA 28-22 Abscessos encefálicos (*setas*).

Os abscessos encefálicos são lesões destrutivas, e os pacientes frequentemente apresentam-se com *deficits* focais progressivos; sinais e sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana também podem se desenvolver. Normalmente, o LCR apresenta alta contagem de leucócitos e aumento da concentração de proteínas, mas o conteúdo de glicose é normal. A fonte da infecção pode ser aparente ou ser relacionada a um pequeno foco distante que não é sintomático. A pressão intracraniana aumentada pode levar a herniação fatal. Outras complicações incluem ruptura do abscesso com ventriculite ou meningite, e trombose do seio venoso. Com cirurgia e tratamento com antibióticos, a taxa de mortalidade, que de outra forma é alta, pode ser reduzida a menos de 10%.

Empiema Subdural

As infecções bacterianas, e raramente as fúngicas, dos ossos cranianos ou dos seios aéreos podem se espalhar para o espaço subdural, produzindo um empiema subdural. Enquanto os espaços aracnoide e subaracnoide subjacentes geralmente não são afetados, um grande empiema subdural pode produzir um efeito de massa ou uma tromboflebite nas veias em ponte que cruzam o espaço subdural, levando à oclusão venosa e ao infarto do encéfalo. Além dos sintomas relacionados à fonte da infecção, a maioria dos pacientes se apresenta febril, com cefaleia e rigidez da nuca. O perfil do LCR é semelhante ao observado nos abscessos encefálicos, uma vez que ambos são processos infecciosos parameníngeos. Se não tratado, podem se desenvolver sinais neurológicos focais, letargia e coma. Com o diagnóstico e tratamento imediatos, incluindo a drenagem cirúrgica, a resolução e a recuperação completa são possíveis, com a única sequela sendo uma dura-máter espessada.

Abscesso Extradural

O abscesso extradural, comumente associado à osteomielite, em geral surge a partir de um foco adjacente de infecção, como sinusite ou após procedimento cirúrgico. Quando o processo ocorre no espaço epidural espinal, pode causar compressão da medula espinal e se constituir em uma emergência neurocirúrgica.

Meningoencefalite Bacteriana Crônica

A infecção bacteriana crônica das meninges e do encéfalo pode ser causada por *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* e espécies de *Borrelia*.

Tuberculose

A tuberculose do SNC pode ser parte de uma doença ativa em outros locais do corpo ou surgir isoladamente após a disseminação a partir de lesões silenciosas em outras partes, geralmente os pulmões. Ela pode envolver as meninges ou o encéfalo.

Morfologia

O padrão mais comum de envolvimento tuberculoso é uma **meningoencefalite** difusa. O espaço subaracnoide contém um exsudato gelatinoso ou fibroso que envolve de maneira característica a base do encéfalo, obliterando as cisternas e envolvendo os nervos cranianos. Pode haver áreas de inflamação sutis e esbranquiçadas espalhadas pelas leptomeninges. Ao exame microscópico, as áreas envolvidas contêm infiltrados inflamatórios com misturas de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Os casos típicos mostram granulomas bem formados com necrose caseosa e células gigantes. As artérias que percorrem o espaço subaracnoide podem apresentar endarterite obliterativa e espessamento acentuado da íntima. Os organismos podem ser frequentemente observados com colorações álcool-acidorresistentes. O processo infeccioso pode se espalhar para o plexo coroide e para a superfície ependimária, disseminando-se pelo LCR. Nos casos de longa duração, uma aracnoidite adesiva fibrosa e densa pode se desenvolver, mais evidente em torno da base do encéfalo. Pode ocorrer hidrocefalia.

O envolvimento do SNC também pode ter a forma de uma ou mais massas intraparenquimatosas bem circunscritas **(tuberculomas)**, que podem estar associadas à meningite. Um tuberculoma pode ter muitos centímetros de diâmetro, causando significativo efeito de massa. Essas lesões normalmente possuem um núcleo central de necrose caseosa, circundado por granulomas; a calcificação pode ocorrer em lesões inativas.

Aspectos Clínicos

Os pacientes com meningite tuberculosa geralmente apresentam cefaleia, mal-estar, confusão mental e vômitos. O LCR normalmente apresenta uma pleocitose formada por células mononucleares ou uma mistura de neutrófilos com células mononucleares, concentração elevada de proteínas (frequentemente de maneira muito evidente), e glicose moderadamente reduzida ou normal. As complicações mais sérias da meningite tuberculosa crônica são a fibrose aracnoide que produz hidrocefalia e a endarterite obliterativa que produz obstrução arterial e infarto do encéfalo subjacente. Quando o processo envolve o espaço subaracnoide da medula espinal, as raízes dos nervos também podem ser afetadas. Os tuberculomas produzem sintomas típicos de lesões que ocupam espaço do encéfalo, e devem ser distinguidos de tumores do SNC.

A tuberculose do SNC em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é patologicamente similar, porém pode haver menor reação do hospedeiro do que em indivíduos imunocompetentes. Os indivíduos HIV-positivos também estão em risco de infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare*, comum no cenário de infecção generalizada. Normalmente, essas lesões contêm lâminas de macrófagos confluentes preenchidas de organismos, com pouco ou nenhum granuloma.

Neurossífilis

A neurossífilis é uma manifestação do estágio terciário da sífilis, que ocorre em cerca de 10% dos indivíduos com infecção não tratada. Os principais padrões do envolvimento do SNC são a neurossífilis meningovascular, a neurossífilis parética e a *tabes dorsalis*. Os indivíduos afetados apresentam, com frequência, quadros incompletos ou mistos, mais comumente a combinação de *tabes dorsalis* e a doença parética (taboparesia). Indivíduos afetados com HIV possuem risco aumentado de neurossífilis, em particular de meningite sifilítica aguda ou doença meningovascular, devido ao comprometimento da imunidade celular. A taxa de progressão e gravidade da doença também está acelerada, pela mesma razão.

Morfologia

A neurossífilis se apresenta em diversas formas distintas.

- A **neurossífilis meningovascular** é uma meningite crônica envolvendo a base do encéfalo e, de modo variável, as convexidades cerebrais e as leptomeninges espinais. Além disso, pode haver uma enderarterite obliterativa associada (arterite de Heubner), acompanhada por uma reação inflamatória perivascular peculiar, rica em plasmócitos e linfócitos. As gomas cerebrais (lesões expansivas ricas em plasmócitos) também podem ocorrer nas meninges e se estender para o interior do parênquima.
- A **neurossífilis parética** é causada pela invasão do *T. pallidum* no encéfalo e é clinicamente manifestada como prejuízo cognitivo insidioso, mas progressivo, associado à alteração de humor (incluindo ilusões de grandiosidade) que evoluem para demência grave **(paresia geral do insano)**. O dano parenquimatoso no córtex cerebral é particularmente comum no lobo frontal, mas também ocorre em outras áreas do isocórtex. As lesões são caracterizadas pela perda de neurônios, proliferação de micróglia (células em bastonete), gliose e depósitos de ferro. Estes últimos podem ser observados com a coloração de azul da Prússia no espaço perivascular e no neurópilo, e são aparentemente as sequelas de pequenos sangramentos que se originam da lesão da microcirculação. Os espiroquetas podem, algumas vezes, ser observados nos cortes dos tecidos.
- A ***tabes dorsalis*** é o resultado do dano aos axônios sensoriais nas raízes dorsais. Isso causa o comprometimento da sensação de posição articular e ataxia (ataxia locomotora); perda da sensação de dor, levando a danos da pele e articulações (articulações de Charcot); outros distúrbios sensoriais, em particular as "dores lancinantes" características; e a ausência dos reflexos dos tendões profundos. Ao exame microscópico, ocorre perda tanto dos axônios como da mielina das raízes dorsais, com palidez e atrofia correspondentes nas colunas dorsais da medula espinal. Os microrganismos não são evidenciáveis nas lesões da medula.

Neuroborreliose (Doença de Lyme)

A doença de Lyme é causada pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitido por diversas espécies do carrapato *Ixodes* (Cap. 8). O envolvimento do sistema nervoso é chamado de *neuroborreliose*. Os sintomas neurológicos são muito variáveis e incluem meningite asséptica, paralisia do nervo facial e outras polineuropatias, bem como a encefalopatia. Os raros casos que chegaram à necropsia mostraram proliferação focal das células da micróglia no encéfalo, assim como microrganismos extracelulares espalhados.

Meningoencefalite Viral

A encefalite viral é uma infecção parenquimatosa do encéfalo quase sempre associada à inflamação meníngea (meningoencefalite) e algumas vezes com envolvimento simultâneo da medula espinal (encefalomielite).

Algumas viroses possuem uma propensão a infectar o sistema nervoso. Tais tropismos neurais apresentam diversas formas: algumas infectam tipos específicos de células (p. ex., oligodendrócitos), enquanto outras têm preferência pelo envolvimento de áreas particulares do encéfalo (p. ex., lobos temporais mediais ou sistema límbico). A latência é uma fase importante de diversas infecções virais do SNC (p. ex., herpes-zóster, leucoencefalopatia multifocal progressiva). As infecções sistêmicas virais, na ausência de evidência direta de penetração viral no interior do SNC, podem ser seguidas por uma doença mediada pelo sistema imune, como a desmielinização perivenosa (veja "Encefalomielite Aguda Disseminada e Encefalomielite Hemorrágica Necrotizante Aguda"). A infecção viral intrauterina pode causar malformações congênitas, como a que ocorre no caso da rubéola. Muitos anos após a doença viral, pode ocorrer uma síndrome degenerativa lentamente progressiva; um exemplo é o parkinsonismo pós-encefalítico após a pandemia viral por influenza que ocorreu em 1918.

Encefalite Viral Transmitida por Artrópodes

As arboviroses são uma causa importante de encefalite epidêmica, especialmente em regiões tropicais do mundo, podendo causar séria morbidade e alta mortalidade. No hemisfério ocidental, os tipos mais importantes são as equinas ocidental e oriental, venezuelana, de Saint Louis, de La Crosse e o vírus do Oeste do Nilo; em outros locais do mundo, as arboviroses patogênicas incluem a Japonesa B (Extremo Oriente), a do Vale do Murray

(Austrália e Nova Guiné) e a transmitida pelo carrapato (Rússia e Leste Europeu).

Todos esses vírus possuem hospedeiros animais e mosquitos como vetores. Clinicamente, os indivíduos afetados desenvolvem *deficits* neurológicos generalizados, como crises convulsivas, confusão, delírio e estupor ou coma, além de sinais focais, como assimetria de reflexos e paralisias oculares. O envolvimento da medula espinal na encefalite causada pelo vírus do Oeste do Nilo pode levar a uma síndrome semelhante à poliomielite, com paralisia. Em geral, o LCR se encontra incolor, com leve aumento da pressão, nível elevado de proteínas e glicose normal. Inicialmente, o LCR apresenta uma pleocitose neutrofílica, mas ela rapidamente se converte em linfocítica.

Morfologia

A encefalite causada por diversos arbovírus produz alterações histopatológicas semelhantes que diferem apenas em gravidade e extensão. De maneira característica, ocorre meningoencefalite marcada pelo acúmulo perivascular de linfócitos (e algumas vezes com neutrófilos) (Fig. 28-23*A*). São encontrados múltiplos focos de necrose de substâncias cinzenta e branca. Em particular, existe evidência de necrose neuronal seletiva com fagocitose dos restos celulares **(neuronofagia)**. As células microgliais formam pequenos agregados em torno do foco da necrose, chamado de **nódulos microgliais** (Fig. 28-23*B*). Nos casos graves, pode haver vasculite necrosante com hemorragias focais associadas. Enquanto algumas viroses revelam sua presença pela formação de corpúsculos de inclusão intracelular, o vírus causador é mais frequentemente identificado por uma combinação de métodos ultraestruturais, imuno-histoquímicos e moleculares.

FIGURA 28-23 Os achados característicos da encefalite viral incluem manguitos perivasculares de linfócitos **(A)** e nódulos microgliais **(B)**.

Herpesvírus Simples Tipo 1

A encefalite por herpesvírus simples tipo 1 (HSV-1) é mais comum em crianças e em adultos jovens. Somente cerca de 10% dos indivíduos afetados possuem história prévia de herpes. Os sintomas típicos são alterações de humor, memória e comportamento. Os métodos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção de vírus em amostras de LCR aumentaram a facilidade do diagnóstico e o reconhecimento de um subgrupo de pacientes com doença de menor gravidade. Os agentes antivirais atualmente fornecem tratamento eficaz na maior parte dos casos, com uma redução significativa na taxa de mortalidade. Em alguns indivíduos, a encefalite por HSV-1 segue um curso subagudo com manifestações clínicas (fraqueza, letargia, ataxia, crises convulsivas) que evoluem durante um período mais prolongado (4 a 6 semanas). Recentemente, um aumento da incidência de encefalite por HSV foi observada em pacientes com mutações de perda de função raras herdadas na via de sinalização de TLR3, apoiando um papel de sinalização do receptor *Toll-like* no controle de infecções por HSV.

Morfologia

A encefalite inicia e acomete com mais gravidade as regiões inferior e medial dos lobos temporais e do giro orbital dos lobos frontais (Fig. 28-24). A infecção é necrotizante e com frequência hemorrágica nas regiões afetadas com mais gravidade. Os infiltrados inflamatórios perivasculares estão, em geral, presentes, e os corpúsculos de inclusão viral intranuclear tipo A de Cowdry podem ser encontrados tanto em neurônios quanto na glia. Em indivíduos com encefalite por HSV-1 de evolução lenta, ocorre o envolvimento mais difuso do encéfalo.

FIGURA 28-24 **A,** Encefalite herpética mostrando a extensa destruição dos lobos frontal inferior e temporal anterior (*setas*) e dos giros do cíngulo (*asteriscos*). **B,** O processo inflamatório necrotizante é característico na encefalite herpética aguda. (**A,** Cortesia do Dr. T. W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Mass.)

Herpesvírus Simples Tipo 2

O herpesvírus simples tipo 2 (HSV-2) pode infectar o sistema nervoso. Pode causar meningite em adultos, porém até 50% dos neonatos nascidos por parto vaginal de mulheres com infecção genital primária ativa por HSV adquirem a infecção durante a passagem pelo canal de parto e desenvolvem grave encefalite. Em casos de infecção ativa por HIV, o HSV-2 pode causar uma encefalite necrotizante e hemorrágica aguda.

Vírus Varicela-zóster (Herpes-zóster)

A infecção primária por varicela se apresenta como catapora, uma das doenças exantemáticas da infância, geralmente sem qualquer evidência de envolvimento neurológico. Após a infecção cutânea, o vírus entra em uma fase latente no interior dos neurônios sensoriais da raiz dorsal ou do gânglio do nervo trigêmeo. A reativação da infecção em adultos (*cobreiro*) geralmente se manifesta como uma erupção vesicular e dolorosa da pele, com uma distribuição restrita a um único ou a poucos dermátomos. A reativação do herpes-zóster é geralmente autolimitada, mas pode haver uma síndrome de nevralgia pós-herpética (particularmente após os 60 anos de idade), caracterizada por dor persistente, por vezes induzida por estímulos que de outro modo não são dolorosos.

Envolvimento patente do SNC em decorrência do herpes-zóster é muito mais raro, mas pode ser grave. O herpes-zóster pode causar arterite granulomatosa. Em indivíduos imunodeprimidos, o herpes-zóster pode causar encefalite aguda caracterizada por numerosas lesões desmielinizantes acentuadamente circunscritas que, posteriormente, submetem-se a necrose.

Citomegalovírus

A infecção do sistema nervoso ocorre nos fetos e em indivíduos imunossuprimidos. O resultado da infecção intrauterina é a necrose periventricular que produz grave destruição do cérebro, seguida posteriormente por

microcefalia e calcificações periventriculares. O CMV é um patógeno viral que causa infecção oportunista em indivíduos com AIDS, sendo frequente o envolvimento do SNC nestas circunstâncias.

Morfologia

Em indivíduos imunossuprimidos, o padrão mais comum de envolvimento é o de uma encefalite subaguda, que pode estar associada a inclusões que contenham o CMV (veja a Fig. 8-15). A infecção tende a se localizar nas regiões subependimais paraventriculares do cérebro, onde resulta em uma grave ventriculoencefalite hemorrágica necrosante e em uma inflamação do plexo coroide. O vírus também pode afetar a medula, as raízes e os nervos das porções baixas da medula espinal, produzindo uma radiculoneurite dolorosa. Qualquer célula do SNC (neurônios, células gliais, epêndima, ou endotélio) pode estar infectada. A presença de células citomegálicas proeminentes, com inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas, pode ser facilmente identificada por microscopia óptica convencional e confirmada por imuno-histoquímica para CMV.

Poliomielite

Embora a poliomielite paralítica tenha sido erradicada de forma eficaz em muitas partes do mundo, existem regiões onde ela permanece um problema. Em indivíduos não imunes, a infecção pelo poliovírus pode causar alteração subclínica ou gastroenterite leve, similar à que é observada com outras infecções por membros do grupo picornavírus dos enterovírus. Em uma pequena fração da população vulnerável, no entanto, ele invade secundariamente o sistema nervoso.

Morfologia

Casos agudos mostram manguitos perivasculares de células mononucleares e neuronofagia dos **neurônios motores do corno anterior da medula espinal**. A reação inflamatória é geralmente confinada aos cornos anteriores, mas pode se estender para os cornos posteriores e levar a um grave dano que ocasionalmente pode produzir uma cavitação. O RNA do poliovírus foi detectado em neurônios motores do corno anterior da medula. Os núcleos motores dos nervos cranianos são algumas vezes envolvidos. Exames *post-mortem* em sobreviventes de longo prazo de poliomielite sintomática mostram perda de neurônios e gliose nas porções afetadas dos cornos anteriores da medula espinal, alguma inflamação residual e atrofia das raízes espinais anteriores, além de atrofia neurogênica dos músculos desnervados.

Aspectos Clínicos

A infecção do SNC se manifesta inicialmente com irritação meníngea e padrão liquórico de meningite asséptica. A doença pode estacionar ou avançar para envolver a medula espinal. Quando a doença afeta os neurônios motores da medula espinal, ela produz uma paralisia flácida com perda da massa muscular e hiporreflexia na região correspondente do corpo — a sequela permanente da poliomielite. A destruição de neurônios motores acarreta paresia ou paralisia; quando os músculos do diafragma e intercostais são afetados, pode ocorrer comprometimento respiratório grave e até mesmo a morte. A miocardite, às vezes, complica a infecção aguda. A *síndrome pós-pólio* pode se desenvolver nos pacientes afetados pela poliomielite, 25 a 30 anos após a resolução da doença clínica. É caracterizada por fraqueza progressiva associada com a diminuição de massa muscular e dor, e foi atribuída à perda neuronal sobreposta de envelhecimento com mecanismos inflamatórios, mas sem qualquer evidência convincente de reativação viral.

Raiva

A raiva é uma encefalite transmitida para o ser humano por mordida de um animal raivoso, geralmente um cachorro ou por diversos animais selvagens que formam seu reservatório natural. A exposição a algumas espécies de morcegos, mesmo sem haver ocorrido um ataque conhecido, pode também levar à raiva.

Morfologia

O exame macroscópico do cérebro mostra edema e congestão vascular intensos. Ao exame microscópico existe degeneração neuronal difusa e uma reação inflamatória que é mais grave no tronco encefálico. Os núcleos da base, a medula espinal e os gânglios das raízes dorsais podem também estar envolvidos. Os **corpúsculos de Negri**, que são o achado microscópico patognomônico da raiva, são inclusões citoplasmáticas eosinófilas que podem ser encontradas no hipocampo e nas células de Purkinje do cerebelo, que são locais em que habitualmente não há inflamação (Fig. 28-25). A presença do vírus da raiva pode ser detectada no interior dos corpúsculos de Negri por exame ultraestrutural ou imuno-histoquímico.

FIGURA 28-25 O achado histológico que é diagnóstico de raiva é o corpúsculo eosinófilo de Negri, como observado aqui em uma célula de Purkinje (*setas*).

Aspectos Clínicos

Uma vez que o vírus entra no SNC por via ascendente ao longo dos nervos periféricos a partir do ferimento, o período de incubação (geralmente entre 1 e 3 meses) depende da distância entre o ferimento e o cérebro. A doença inicia com sintomas não específicos, como mal-estar, cefaleia e febre, mas a conjunção desses sintomas com a presença de parestesias locais ao redor do ferimento é diagnóstica. À medida que a infecção avança, os indivíduos afetados mostram extraordinária excitabilidade do SNC; o mais leve toque é doloroso, com violentas respostas motoras que progridem para convulsões. A contração da musculatura faríngea durante a deglutição faz com que a boca fique espumosa, o que pode levar a uma aversão a deglutir até mesmo água (hidrofobia). Ocorrem meningismo e, à medida que a doença avança, paralisia flácida. Períodos alternados de mania e estupor evoluem para o coma e eventualmente para a morte por insuficiência respiratória.

Vírus da Imunodeficiência Humana

No período que precedeu a disponibilidade da terapia antirretroviral, de 80% a 90% dos casos de AIDS apresentavam alterações neuropatológicas no exame *post-mortem*. Essas alterações resultam de efeitos diretos de vírus sobre o sistema nervoso, infecções oportunistas, e linfoma do SNC primário, uma fração elevada do que eram tumores de células B EBV-positivas. Houve uma diminuição na frequência desses efeitos secundários da infecção por HIV graças à eficácia da terapia antirretroviral a múltipos fármacos.

A meningite asséptica por HIV ocorre de 1 a 2 semanas após a soroconversão em cerca de 10% dos pacientes. Os anticorpos contra o HIV podem ser demonstrados e o vírus pode ser isolado do SNC. Os poucos estudos neuropatológicos da fase aguda e precoce da invasão sintomática e assintomática do sistema nervoso pelo HIV mostra uma meningite linfocítica leve, inflamação perivascular e alguma perda de mielina nos hemisférios. Entre células do tipo SNC, apenas a micróglia expressa tanto o correceptor CD4 quanto os receptores de quimiocinas (CCR5 ou CXCR4) que são necessários em combinação para a infecção eficiente por HIV. Na fase crônica, a encefalite por HIV é comumente encontrada quando os indivíduos sintomáticos passam por necropsia.

Uma "síndrome inflamatória de reconstituição imune" (IRIS, do inglês, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) foi identificada em pacientes com AIDS após um tratamento que surtiu efeito; a síndrome é reconhecida como uma deterioração paradoxal após o início da terapia, e consiste em uma resposta inflamatória "reconstituída" exuberante durante a terapia antirretroviral (Cap. 6). No SNC, a IRIS causou exacerbação paradoxal de sintomas de infecções oportunistas. Estudos neuropatológicos confirmam inflamação intensa com um influxo de linfócitos CD8+.

Morfologia

A encefalite por HIV é uma reação inflamatória crônica associada a **nódulos microgliais** amplamente distribuídos, muitas vezes contendo **células gigantes multinucleadas** derivadas de macrófagos; focos de necrose tecidual e gliose reativa às vezes são vistos junto a essas lesões (Fig. 28-26). Os nódulos microgliais são também encontrados na vizinhança de pequenos vasos sanguíneos, os quais mostram células endoteliais anormalmente proeminentes, além de macrófagos espumosos perivasculares ou abarrotados de pigmentos. Essas alterações ocorrem especialmente na massa branca subcortical, no diencéfalo e no tronco encefálico. Em alguns casos também há um distúrbio de massa branca caracterizado por áreas multifocais ou difusas de palidez da mielina, de edema axonal e de gliose. O HIV pode ser detectado em macrófagos mono e multinucleados CD4+ e na micróglia por imunoperoxidase e por métodos moleculares.

FIGURA 28-26 Encefalite por HIV. Observe o nódulo microglial e as células gigantes multinucleadas.

As alterações cognitivas, algumas leves e características o suficiente para serem denominadas de *demência associada ao HIV*, parecem ter persistido na era dos esquemas de tratamento eficazes anti-HIV. Em vez de ter uma lesão patológica específica com a qual se correlaciona, esse distúrbio está mais associado à extensão da ativação da micróglia no encéfalo, uma vez que nem toda ela se apresenta necessariamente infectada pelo HIV. Diversos mecanismos possíveis foram propostos para explicar a disfunção neuronal e a lesão nesse quadro, incluindo ações de citocinas e a ativação de uma cascata inflamatória, como uma diversidade de efeitos tóxicos advindos de proteínas derivadas do HIV. Em todos os casos, cada uma dessas vias contribui na patogenia da lesão neuronal (Cap. 6).

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LPM) é uma encefalite viral causada pelo poliomavírus JC. Como o vírus infecta preferencialmente os oligodendrócitos, a desmielinização é seu principal efeito patológico. A doença ocorre quase que exclusivamente em indivíduos imunossuprimidos em diversos quadros clínicos, incluindo as doenças linfoproliferativas crônicas ou mieloproliferativas, a quimioterapia imunossupressiva, incluindo terapia por anticorpo monoclonal que tem como alvo as integrinas, as doenças granulomatosas e a AIDS.

Apesar de a maior parte das pessoas possuir evidências sorológicas da exposição ao vírus JC por volta dos 14 anos, nenhuma doença foi associada à infecção primária pelo vírus. Acredita-se que a LPM seja resultado da reativação do vírus no quadro da imunossupressão. Clinicamente, os indivíduos afetados desenvolvem sinais e sintomas neurológicos focais e inexoravelmente progressivos, sendo que os estudos de imagem mostram amplas lesões, com frequência multifocais, na massa branca hemisférica ou cerebelar.

Morfologia

As lesões consistem em placas de destruição irregulares e mal definidas da massa branca, variando em tamanho de milímetros até o amplo envolvimento de todo um lobo do encéfalo (Fig. 28-27). Ao exame

microscópico, a lesão característica consiste em placas de desmielinização em cujo centro podem ser encontrados macrófagos dispersos repletos de lipídios e um número reduzido de axônios, sendo a localização subcortical a mais frequente. Na borda da lesão se encontram núcleos de oligodendrócitos muito aumentados com inclusões virais anfofílicas vítreas (Fig. 28-27, *detalhe*), as quais contêm antígenos virais, observadas por imuno-histoquímica. Dentro das lesões, pode haver astrócitos gigantes bizarros com um a vários núcleos hipercromáticos irregulares, misturados com os astrócitos reativos mais típicos. A infecção de neurônios de grânulos de células no cerebelo foi relatada em casos raros.

FIGURA 28-27 Leucoencefalopatia multifocal progressiva. O corte corado para mielina mostra áreas de desmielinização irregulares e mal definidas, que se tornam confluentes em alguns lugares. *Detalhe*, Os núcleos de oligodendrócitos aumentados representam o efeito da infecção viral.

Panencefalite Esclerosante Subaguda

A panencefalite esclerosante subaguda (PEESA) é uma síndrome rara progressiva, caracterizada pelo declínio cognitivo, espasticidade dos membros e crises convulsivas. Ela ocorre em crianças e adultos jovens, meses ou anos após uma infecção aguda por sarampo que se manifesta em geral em idade precoce. A doença representa uma infecção do SNC persistente, mas não produtiva, por um vírus do sarampo modificado. Alterações em diversos genes virais foram associadas à doença. Ao exame microscópico, observam-se ampla gliose e degeneração de mielina, inclusões virais disseminadas no interior dos núcleos de oligodendrócitos e de neurônios, inflamação variável das substâncias branca e cinzenta, além de emaranhados neurofibrilares. O estudo ultraestrutural mostra que as inclusões contêm nucleocapsídeos característicos de sarampo, sendo que a imuno-histoquímica para os antígenos do vírus do sarampo é positiva. A incidência da doença caiu acentuadamente devido a programas de vacinação, mas ela persiste em populações não imunizadas.

Meningoencefalite Fúngica

A doença fúngica do SNC é encontrada principalmente em indivíduos imunocomprometidos. O cérebro é normalmente envolvido após a disseminação hematogênica generalizada de fungos; os agressores mais frequentes são *Candida albicans*, espécies de *Mucor*, *Aspergillus fumigatus* e *Cryptococcus neoformans*. Em áreas endêmicas, patógenos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *Blastomyces dermatitidis* podem comprometer o SNC após uma infecção pulmonar ou cutânea primária. Mais uma vez, frequentemente, esse quadro é decorrente de imunossupressão. Apesar de a maior parte dos fungos invadir o encéfalo por meio de disseminação hematogênica, a extensão direta também pode ocorrer, principalmente na mucormicose, mais comum em pacientes diabéticos com cetoacidose.

As três principais formas de lesão na infecção fúngica no SNC são meningite crônica, vasculite e invasão do parênquima. A vasculite é encontrada com mais frequência no caso de *mucormicose* e *aspergilose*, ambas caracterizadas pela invasão fúngica direta das paredes dos vasos sanguíneos, porém, ocasionalmente, ocorre em outras infecções, como a candidíase. A trombose vascular resultante produz infarto, com frequência hemorrágico e que subsequentemente se torna séptico a partir do crescimento interno do fungo causador da infecção.

A invasão parenquimatosa, normalmente na forma de granulomas ou abscessos, pode ocorrer com a maior parte dos fungos e com frequência coexiste com a meningite. *Candida* e o *Criptococcus* são os fungos que mais frequentemente invadem o encéfalo. A candidíase normalmente produz microabscessos múltiplos, com ou sem formação de granuloma.

A *meningite criptocócica*, uma infecção oportunista comum no quadro da AIDS, pode ser fulminante e fatal em tão pouco tempo quanto 2 semanas, ou indolente durante meses ou anos. O LCR pode conter algumas células, porém normalmente possui alta concentração de proteínas. As leveduras mucoides encapsuladas podem ser visualizadas na LCR com colorações especiais ou detectadas indiretamente utilizando-se ensaios para antígenos criptocócicos.

Morfologia

Na infecção por criptococos, o encéfalo mostra uma meningite crônica que afeta as leptomeninges basais, que são opacas e espessadas por tecido conjuntivo reativo, podendo obstruir o fluxo do LCR a partir dos forames de Luschka e Magendie, levando à hidrocefalia. Os cortes do encéfalo revelam um material gelatinoso no interior do espaço subaracnoide e pequenos cistos no interior do parênquima ("bolhas de sabão"), que são especialmente proeminentes nos núcleos da base na distribuição das artérias lenticuloestriadas (Fig. 28-28*A*). As lesões parenquimatosas consistem em agregados de organismos dentro dos espaços perivasculares expandidos (Virchow-Robin), associados à inflamação mínima ou ausente ou à gliose (Fig. 28-28*B*). Os infiltrados meníngeos consistem em células inflamatórias crônicas e fibroblastos misturados aos criptococos.

FIGURA 28-28 Infecção por criptococos. **A,** Corte de todo o encéfalo mostrando as várias áreas de destruição do tecido ("bolhas de sabão"), associadas à disseminação dos organismos nos espaços perivasculares. **B,** Em ampliação maior, é possível observar os criptococos nas lesões.

Outras Doenças Infecciosas do Sistema Nervoso

As doenças por protozoários (incluindo malária, toxoplasmose, amebíase e tripanossomíase), as infecções por rickéttsias (como tifo e febre maculosa das Montanhas Rochosas) e as doenças por metazoários (especialmente cisticercose e equinococose) também podem envolver o SNC e são discutidas no Capítulo 8.

- A *toxoplasmose encefálica* é outra das infecções oportunistas encontradas com frequência no quadro da imunossupressão associada ao HIV. Os sintomas clínicos da infecção encefálica por *Toxoplasma gondii* são subagudos, evoluindo durante um período de 1 ou 2 semanas, e podem ser tanto focais quanto difusos. Estudos de imagem por tomografia computadorizada e por ressonância magnética podem mostrar múltiplas lesões com realce anelar. Entretanto, essa aparência radiográfica não é patognomônica, já que achados semelhantes podem estar associados ao linfoma do SNC, tuberculose e infecções fúngicas. No hospedeiro não imunossuprimido, o impacto da toxoplasmose no encéfalo é observado com mais frequência quando ocorre infecção materna primária no início da gestação. Tais infecções são frequentemente distribuídas para o cérebro do feto em desenvolvimento e causam danos graves na forma de lesões necróticas multifocais que podem calcificar.
- *Amebíase cerebral*. Uma encefalite necrotizante rapidamente fatal ocorre no caso de infecção por espécies de *Naegleria*, e uma meningoencefalite granulomatosa tem sido associada à infecção por *Acanthamoeba*. Algumas vezes pode ser difícil distinguir as amebas de macrófagos ativos (Fig. 28-30). As colorações por prata-metenamina ou PAS são úteis na visualização dos organismos, apesar de a identificação definitiva depender da combinação de estudos por imunofluorescência, de morfologia, de cultura e de métodos moleculares.
- *Malária cerebral*. Uma encefalite rapidamente progressiva, a malária cerebral, é a complicação da infecção por *Plasmodium falciparum* com a maior mortalidade. Muito provavelmente o resultado de uma disfunção vascular, o envolvimento cerebral por malária é acompanhado por redução do fluxo sanguíneo cerebral e resulta em ataxia, convulsões e coma, em fase aguda, com *deficits* cognitivos em longo prazo em cerca de 20% das crianças após a malária cerebral (Cap. 8).

Morfologia

A toxoplasmose do SNC produz abscessos encefálicos, os quais são encontrados com mais frequência no córtex cerebral (próximo à junção cinzento-branca) e dos núcleos cinzentos profundos, com menor frequência no cerebelo e no tronco encefálico, e raramente na medula espinal (Fig. 28-29*A*). As lesões agudas exibem foco

central de necrose, petéquias hemorrágicas circundadas por inflamação aguda e crônica, infiltração de macrófagos e proliferação vascular. Taquizoítos livres e bradizoítos em forma de cistos (Fig. 28-29*B*) podem ser encontrados na periferia do foco necrótico. Os organismos são observados com frequência nas colorações de rotina H&E ou Giemsa, porém são reconhecidos com mais facilidade por métodos de imuno-histoquímica. Os vasos sanguíneos na vizinhança dessas lesões podem mostrar importante proliferação da camada íntima ou até mesmo vasculite com necrose fibrinoide e trombose. Após tratamento, as lesões consistem de grandes áreas bem demarcadas de necrose por coagulação, circundada de macrófagos abarrotados de lipídios. Os cistos e os taquizoítos livres também podem ser encontrados adjacentes a essas lesões, porém podem estar ausentes ou em número consideravelmente reduzido, no caso de o tratamento ter sido eficaz. As lesões crônicas consistem em pequenos espaços císticos contendo macrófagos repletos de hemossiderina e lipídios dispersos que são circundados pelo encéfalo gliótico. Os organismos são difíceis de serem detectados nestas lesões mais antigas.

FIGURA 28-29 **A,** Abscessos por *Toxoplasma* no putâmen e no tálamo. **B,** Taquizoítos livres demonstrados por imunocoloração; *detalhe*: pseudocisto de *Toxoplasma* com bradizoítos destacados pela imunocoloração.

FIGURA 28-30 Meningoencefalite amebiana necrotizante envolvendo o cerebelo (o organismo é destacado pela *seta*).

Conceitos-chave

Infecções

- Patógenos de vírus através de parasitas podem infectar o cérebro. Patógenos diferentes utilizam rotas distintas para chegar ao cérebro e causar diferentes padrões de doença.
- Vias de acesso de organismos ao cérebro incluem: disseminação hematogênica (p. ex., formação de abscesso no cenário de endocardite), extensão direta (decorrente de trauma ou com a extensão dos seios com *Mucor*) e transporte retrógrado ao longo dos nervos (como acontece com a raiva).
- As infecções bacterianas podem causar meningite, abscessos cerebrais, ou uma meningoencefalite crônica. A distribuição dos patógenos é influenciada por vários fatores do hospedeiro, como idade e nível de função imunológica.
- As infecções virais podem causar meningite ou meningoencefalite. Alguns vírus têm padrões característicos de infecção (HSV-1 nos lobos temporais, poliomielite no corno anterior).
- O HIV pode causar diretamente meningoencefalite, ou afetar indiretamente o cérebro, aumentando o risco de infecções oportunistas (toxoplasmose, CMV) ou linfoma do SNC EBV- positivo.

Doenças por Príons

Os príons são formas anormais de uma proteína celular, que causam distúrbios neurodegenerativos rapidamente progressivos, os quais podem ser esporádicos, familiares ou transmitidos. Esse grupo de doenças inclui a doença de Creutzfeldt-Jakob, a síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, a insônia familiar fatal, e o *kuru* nos seres humanos; paraplexia enzoótica (*scrapie*) em ovinos e caprinos; encefalopatia transmissível

por leite; doença debilitante crônica de cervos e alces; e encefalopatia espongiforme bovina. Esses distúrbios compartilham uma base etiológica, já que estão todos associados com formas anormais de uma proteína específica denominada *proteína príon* (PrP). Eles são todos caracterizados morfologicamente por "alteração espongiforme" causada por vacúolos intracelulares em neurônios e células gliais, e clinicamente por uma demência rapidamente progressiva.

Patogenia e Genética Molecular

Doenças de príons são conceitualmente importantes porque são um exemplo de doenças degenerativas causadas "por espalhar" proteínas deformadas, um fenômeno notável, que permite que uma proteína patogênica adquira muitas das características de um organismo infeccioso. A PrP normal é uma proteína de 30 kD presente nos neurônios. A doença ocorre quando a PrP sofre uma mudança conformacional de sua isoforma normal contendo uma α-hélice (PrP^c) para uma isoforma anormal contendo uma folha pregueada β, geralmente denominada PrP^{sc} (sc de *scrapie*) (Fig. 28-31). Associada à mudança conformacional, a PrP adquire resistência à digestão por proteases, como a proteinase K. O acúmulo de PrP^{sc} nos tecidos neurais parece ser a causa das alterações patológicad nessas doenças, mas a forma como este material leva ao aparecimento de vacúolos citoplasmáticos e finalmente à morte neuronal é ainda desconhecida. A realização de *Western blotting* de extrato de tecidos após a digestão parcial com proteinase K permite a detecção de PrP^{sc}, o que é diagnóstico.

FIGURA 28-31 Patogenia da doença priônica. A PrP^{c} α-helicoidal pode espontaneamente se alterar para a conformação da PrP^{sc} de folha β, um evento que ocorre em uma taxa muito mais elevada na doença familiar associada a mutações na linhagem germinativa de PrP. A PrP^{sc} também pode ser adquirida a partir de fontes exógenas, como alimentos contaminados, instrumentação médica ou medicamentos. Uma vez presente, a PrP^{sc} converte moléculas adicionais de PrP^{c} em PrP^{sc} através da interação física, por fim levando à formação de agregados da PrP^{sc} patogênica.

A alteração conformacional resultando em PrP^{sc} pode ocorrer espontaneamente a uma taxa extremamente baixa (resultando em casos esporádicos) ou a uma alta taxa caso mutações estejam presentes na PrP^{c}, como ocorre nas formas familiares da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), da síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) ou de insônia familiar fatal (IFF). A PrP^{sc}, independentemente da forma como se originou, facilita, de forma cooperativa, a conversão de outras moléculas de PrP^{c} em PrP^{sc}. É essa propagação de PrP^{sc} que é responsável pela natureza infecciosa da doença priônica. Tal capacidade de uma proteína numa conformação anormal induzir mudanças estruturais semelhantes em outras moléculas como um processo de autopropagação foi recentemente demonstrada para muitas das proteínas de agregação associada às doenças neurodegenerativas tradicionais. A sugestão de que, pelo menos dentro de um indivíduo, pode haver disseminação célula a célula de agregados de proteína associada à doença, fornece uma ligação entre as doenças de príon e outros distúrbios tais como mal de Alzheimer e mal de Parkinson.

O gene que codifica a PrP, chamado de *PRNP*, apresenta alto grau de conservação entre as espécies. Foi

descrita uma grande variedade de mutações em *PRNP* subjacentes às formas familiares das doenças priônicas. Constatou-se que uma variedade de mutações no gene *PRNP* garante formas familiares de doenças de príon. Além disso, um polimorfismo no códon 129 que codifica a metionina (Met) ou a valina (Val) influencia o desenvolvimento da doença: os indivíduos que são homozigotos para Met ou Val estão representados entre os casos de DCJ em comparação com a população em geral, o que implica que a heterozigosidade no códon 129 protege contra o desenvolvimento da doença. O mesmo efeito protetor da heterozigosidade no códon 129 é observado para DCJ iatrogênico (na maior parte dos casos que se seguiram à exposição à reposição hormonal hipofisária de origem natural).

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

Embora seja a doença priônica mais comum, a DCJ é um distúrbio raro que se manifesta clinicamente como uma demência rapidamente progressiva. A forma esporádica de DCJ tem uma incidência anual de aproximadamente um caso a cada um milhão de habitantes e é responsável por cerca de 90% dos casos, sendo que as formas familiais e transmitidas perfazem os 10% restantes. Também existem formas familiais que são causadas pela mutação no *PRNP*. A doença possui um pico de incidência na 7ª década de vida. Existem casos bem estabelecidos de transmissão iatrogênica, em particular no transplante de córnea, implantação profunda de eletrodos e preparações contaminadas de hormônio do crescimento humano. O início do quadro clínico é marcado pelas alterações sutis da memória e do comportamento seguidas por uma demência rapidamente progressiva, frequentemente com pronunciadas contrações musculares involuntárias bruscas na estimulação súbita (mioclonia com sobressalto). Os sinais de disfunção cerebelar, geralmente manifestados por ataxia, estão presentes na minoria dos indivíduos afetados. A doença é uniformemente fatal. A sobrevida média é de apenas 7 meses após o início dos sintomas. Alguns pacientes viveram por vários anos, e esses casos de longa sobrevida mostram grande atrofia de massa cinzenta envolvida.

Variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob

Com início em 1995, uma série de casos de uma doença do tipo DCJ despertou a atenção médica no Reino Unido. A doença afetou adultos jovens, os distúrbios de comportamento eram proeminentes nos estágios iniciais da doença e a síndrome neurológica progrediu mais lentamente do que nos indivíduos com as outras formas de DCJ. Os achados neuropatológicos e as características moleculares desses novos casos foram semelhantes aos da DCJ, sugerindo uma estreita relação entre as duas doenças, com múltiplas linhas de evidência que indicam que a nova variante da DCJ foi ligada à exposição à encefalopatia espongiforme bovina. Patologicamente, a variante da DCJ (vDCJ) é caracterizada pela presença de extensas placas corticais circundadas por um halo de alteração espongiforme. Nenhuma alteração no gene *PRNP* está presente e a doença parece ser limitada até hoje ao homozigoto Met/Met do códon 129. O início da vDCJ está ligado ao consumo do agente da encefalopatia espongiforme bovina em alimentos contaminados ou transfusão de sangue, levantando questões importantes para a saúde pública.

Morfologia

A progressão da demência na DCJ é normalmente tão rápida que existe pouca ou praticamente nenhuma evidência de atrofia encefálica macroscópica. Ao exame microscópico, o achado patognômonico é a transformação **espongiforme** do córtex cerebral e, frequentemente, das estruturas profundas da massa cinzenta (núcleo caudado e putâmen). Esse processo multifocal resulta na formação irregular de pequenos vacúolos microscópicos aparentemente vazios, de tamanho variável, no interior do neurópilo e, algumas vezes, no pericário dos neurônios (Fig. 28-32*A*). Nos casos avançados ocorrem grave perda neuronal, gliose reativa e algumas vezes expansão das áreas vacuolizadas em espaços cistiformes ("estado espongiforme"). A inflamação é notavelmente ausente. A microscopia eletrônica mostra que os vacúolos são ligados à membrana e localizados no interior do citoplasma dos processos neuronais. As **placas de *kuru*** são depósitos extracelulares de agregados de proteínas anormais. São positivas com vermelho Congo e PAS e geralmente ocorrem no cerebelo (Fig. 28-32*B*), mas são abundantes também no córtex cerebral de casos de vDCJ (Fig. 28-32*C*). Em todas as formas de doença

priônica, as colorações por imuno-histoquímica demonstram a presença de PrP^{sc} resistente à proteinase K no tecido.

FIGURA 28-32 Doença priônica. **A,** Alteração espongiforme no córtex cerebral. *Detalhe*, Alta ampliação do neurônio com vacúolos. **B,** Córtex cerebelar mostrando as *placas do kuru* (coloração com ácido periódico de Schiff) que representam agregados de PrP^{sc}. **C,** Placas corticais circundadas pela alteração espongiforme na vDCJ.

Insônia Familiar Fatal

A insônia familiar fatal (IFF), nomeada em parte em decorrência do distúrbio de sono que a caracteriza em seus estágios iniciais, é causada por uma mutação específica do gene *PNRP*. A mutação, que leva a uma substituição na posição 178 da PrP^{c}, com presença de uma asparagina no lugar de aspartato, resulta em IFF quando há uma metionina na posição 129 e em CJD quando se tem nesta mesma posição uma valina. Não se sabe de que forma esses aminoácidos influenciam o fenótipo da doença. No curso da doença, que tipicamente dura menos de 3 anos, os indivíduos afetados desenvolvem outros sinais clínicos, como ataxia, distúrbios autonômicos, estupor e finalmente coma. Uma forma não hereditária da doença (insônia esporádica fatal) já foi descrita.

Morfologia

Ao contrário do que ocorre com outras doenças priônicas, a IFF não mostra patologia espongiforme. Em vez disso, a alteração mais característica é a perda neuronal e a gliose reativa nos núcleos dorsomedial e ventral anterior do tálamo, havendo também proeminente perda neuronal nos núcleos olivares inferiores. A PrP^{sc} resistente a proteinase K pode ser detectada por imunomarcação ou *western blotting*.

Conceitos-chave

Doenças por Príon

- As doenças por príon podem ser esporádicas, familiares ou transmissíveis (infecciosas). A doença é conduzida pela conversão de uma proteína celular normal (PrP^{c}) em uma conformação anormal (PrP^{sc}), com a aquisição de características distintas, incluindo resistência relativa à digestão de protease, à autopropagação, e à

capacidade de se propagar.

- As formas familiares dessas doenças estão associadas a mutações no gene que codifica a PrP^c (*PRNP*). Um *locus* polimórfico em *PRNP* (o códon 129 pode ser Met ou Val) determina o fenótipo da doença, com homozigosidade neste local aumentando o risco de doença esporádica.
- Os fenótipos da doença incluem a doença de Creutzfeldt- Jakob (demência rapidamente progressiva), a síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (ataxia cerebelar progressiva) e a insônia familiar fatal.

Doenças Desmielinizantes

As doenças desmielininzantes do SNC são condições adquiridas que se caracterizam por dano preferencial à mielina, com relativa preservação dos axônios. Os *deficits* clínicos são consequências do efeito da perda de mielina na transmissão dos impulsos elétricos ao longo dos axônios. A história natural das doenças desmielinizantes é determinada, em parte, pela limitada capacidade de o SNC regenerar a mielina normal e pelo grau de danos secundários que os axônios sofrem à medida que a doença progride.

Vários processos patogênicos podem causar a perda da mielina. Estes incluem destruição imunomediada de mielina, como na esclerose múltipla, e infecções. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, a infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC pode resultar em perda da mielina (descrita anteriormente). Além disso, doenças hereditárias podem afetar a síntese ou a manutenção dos componentes da mielina, sendo denominadas *leucodistrofias* e discutidas juntamente com as doenças metabólicas.

Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante autoimune caracterizada por episódios distintos de instalação de *deficits* neurológicos, separadas no tempo, atribuíveis a lesões de massa branca que são separadas no espaço. É a doença desmielinizante mais comum, tendo prevalência de aproximadamente um caso para 1.000 pessoas na maior parte dos EUA e da Europa. A doença pode se tornar clinicamente aparente a qualquer idade, porém é relativamente raro o início na infância ou após os 50 anos. As mulheres são duas vezes mais afetadas do que os homens. Na maior parte dos indivíduos com EM, o curso clínico toma a forma de episódios de surto e remissão de duração variável (de semanas até meses ou anos) caracterizados por *deficits* neurológicos seguidos por recuperação parcial gradual das funções neurológicas. A frequência de recaídas tende a diminuir à medida que a doença progride, mas existe uma deterioração neurológica progressiva na maior parte dos indivíduos.

Patogenia

As lesões da EM são causadas por uma resposta autoimune dirigida contra componentes da bainha de mielina. Como em outras doenças autoimunes, a patogenia da doença envolve fatores genéticos e ambientais (Cap. 6). A incidência da EM é 15 vezes maior quando a doença está presente em parentes de primeiro grau e aproximadamente 150 vezes maior quando um gêmeo monozigótico é afetado. Apesar de uma série de estudos bem fundamentados, apenas uma porção da base genética da doença foi explicada. Existe um forte efeito do haplótipo DR2 estendido do complexo principal de histocompatibilidade; cada cópia do alelo DRB1*1501 que um indivíduo herda traz consigo um aumento de cerca de três vezes no risco de EM. Os estudos de associação em todo o genoma identificaram primeiramente associações adicionais com os genes dos receptores IL-2 e IL-7, e, subsequentemente, com um número de outros genes que codificam proteínas envolvidas na resposta imune, incluindo citocinas e seus receptores, moléculas coestimuladoras, e moléculas de sinalização citoplasmática. Descobriu-se que muitos desses *loci* são associados com outras doenças autoimunes. Esses estudos genéticos não explicaram as variações na evolução clínica para pessoas com EM.

Mecanismos imunológicos que fundamentam a destruição da mielina são o foco de muita pesquisa. As evidências disponíveis indicam que a doença inicia com células T CD4+ T_H1 e T_H17 que reagem contra antígenos da própria mielina e secretam citocinas. Células T_H1 secretam IFN-γ, que ativa macrófagos, e células T_H17 promovem o recrutamento de leucócitos (Cap. 6). A desmielinização é causada por esses leucócitos ativados e por seus produtos lesivos. Os infiltrados das placas e de regiões circunjacentes do cérebro consistem em células T (principalmente CD4+ e alguns CD8 +) e macrófagos. Não se sabe como a reação autoimune é iniciada, porém já foi proposto o papel de uma infecção viral (p. ex., EBV) na ativação de células T autorreativas, mas essa proposta permanece controversa.

Encefalomielite autoimune experimental é um modelo animal de EM no qual a desmielinização e a inflamação ocorrem após a imunização de animais com proteínas da mielina. Muitos de nossos conceitos de patogenia de EM foram derivados de estudos nesse modelo. Essa doença experimental pode ser passivamente transferida para

outros animais, com células T_H1 e T_H17 que reconhecem antígenos da mielina.

Com base no crescente conhecimento a respeito da patogenia da EM, foram desenvolvidas terapias que modulam ou inibem as respostas de células T e bloqueiam o recrutamento de células T no encéfalo. Suspeita-se também de uma contribuição potencial da imunidade humoral por um longo período de tempo, com base na observação inicial de bandas oligoclonais de imunoglobulina no LCR. A demonstração de que o tratamento com agentes que destroem as células B diminui a incidência de lesões desmielinizantes em pacientes com EM suporta esta ideia.

Morfologia

A EM é uma doença da substância branca que pode ser mais bem estudada em cortes do encéfalo e da medula espinal. No estado fresco, as lesões são mais firmes do que a substância branca ao redor **(esclerose)** e aparecem como **placas** bem circunscritas, um pouco deprimidas, vítreas, cinza, e de forma irregular (Fig. 28-33). A área de desmielinização muitas vezes tem bordas definidas, uma característica mais bem apreciada com corantes para mielina (Fig. 28-34). O tamanho das lesões varia consideravelmente, de pequenos focos que só podem ser reconhecidos à microscopia até placas confluentes que envolvem grandes porções do centro semioval. Elas também são frequentes nos nervos ópticos, no quiasma, no tronco encefálico, nos tratos de fibras ascendentes e descendentes, no cerebelo e na medula espinal. As placas também podem se estender até a substância cinzenta, já que as fibras mielinizadas estão presentes lá também.

FIGURA 28-33 Esclerose múltipla. Corte de encéfalo a fresco mostrando placa acastanhada ao redor do corno occipital do ventrículo lateral.

FIGURA 28-34 Esclerose múltipla (EM). Regiões não coradas de desmielinização (placas de EM) ao redor do quarto ventrículo (coloração com ácido periódico de Schiff com azul rápido de luxol para mielina).

Microscopicamente, em uma **placa ativa**, há decomposição da mielina em curso relacionada com macrófagos abundantes contendo detritos PAS-positivos e ricos em lipídios. As células inflamatórias, incluindo linfócitos e monócitos, estão presentes, principalmente como manguitos perivasculares, especialmente nos limites externos da lesão (Fig. 28-35*A*). As lesões ativas são frequentemente perivenulares. Dentro da placa, existe uma relativa preservação dos axônios (Fig. 28-35*B*) e depleção dos oligodendrócitos. Com o tempo, os astrócitos sofrem alterações reativas. À medida que se torna quiescente, a lesão inflamatória lentamente desaparece. Dentro das **placas inativas**, a mielina é escassa ou se encontra ausente e existe uma redução do número de núcleos de oligodendrócitos, sendo que, em seu lugar, há proeminente proliferação astrocitária e gliose. Nas placas glióticas antigas, há grande depleção dos axônios e da sua mielina.

FIGURA 28-35 Esclerose múltipla. **A,** O corte corado para mielina mostra a borda delimitada de uma placa desmielinizante e manguitos perivasculares de linfócitos. **B,** A mesma lesão corada para axônios mostra relativa preservação.

Em algumas placas de EM **(placas com sombra)** a fronteira entre a substância branca normal e a afetada não é fortemente demarcada. Nesse tipo de lesão, algumas bainhas de mielina que se afinam de forma anormal podem ser observadas, especialmente nos seus limites externos. Esse fenômeno é mais comumente interpretado como evidência de remielinização parcial ou incompleta por oligodendrócitos sobreviventes. Já foram observadas fibras anormalmente mielinizadas nos limites de placas típicas. Embora esses achados histológicos sugiram um potencial limitado para a remielinização no SNC, os axônios restantes na maioria das placas de esclerose permanecem não mielinizados; estudos destinados a promover a remielinização são um importante foco de pesquisa.

Aspectos Clínicos

Embora as lesões da EM possam ocorrer em qualquer região do SNC e assim induzir a uma grande variedade de manifestações clínicas, alguns padrões de sinais e sintomas clínicos são em geral observados. A deficiência visual unilateral devido ao envolvimento do nervo óptico *(neurite óptica, neurite retrobulbar)* é uma manifestação inicial frequente de EM. No entanto, apenas uma minoria de indivíduos (10% a 50%, dependendo da população estudada) com um episódio de neurite óptica continua desenvolvendo EM (que requer múltiplos episódios para auxiliar no diagnóstico). O envolvimento do tronco cerebral produz sinais em nervos cranianos, ataxia, nistagmo e oftalmoplegia internuclear originária da interrupção das fibras do fascículo longitudinal medial. As lesões da medula espinal dão origem ao prejuízo motor e à sensibilidade do tronco e membros, à espasticidade e à dificuldade no controle voluntário da função vesical.

O exame do LCR em indivíduos com EM mostra uma discreta elevação do teor de proteínas e, em um terço dos casos, pleocitose moderada. Os níveis de IgG no LCR estão aumentados e bandas oligoclonais de IgG são geralmente observadas na imunoeletroforese. Esse achado é indicativo da presença no SNC de um pequeno número de clones de células B ativadas, supostamente autorreativas. Estudos de imagem por ressonância magnética, baseados na identificação de lesões com realce após injeção de gadolínio, passaram a ter um importante papel para averiguar a progressão da doença. Esses estudos, quando correlacionados com a necropsia e os achados clínicos, indicam que algumas placas podem ser clinicamente silenciosas mesmo em pacientes que apresentem sintomas.

Neuromielite Óptica

A neuromielite óptica (NMO) é uma síndrome com neurite óptica bilateral sincrônica (ou quase sincrônica) e desmielinização da medula espinal. Uma vez considerada uma variante do EM, agora fica claro que ela tem epidemiologia e fisiopatologia distintas. A NMO tem uma predileção ainda maior por afetar as mulheres do que a EM, é mais comumente associada com a má recuperação a partir do primeiro ataque, e é caracterizada pela presença de anticorpos contra aquaporina-4. Essa proteína é o principal canal de água de astrócitos, e as áreas de desmielinização na NMO mostram perda de aquaporina-4. Esses anticorpos ferem astrócitos através de mecanismos dependentes do complemento; eles não são, no entanto, capazes de transferir a doença em modelos

animais. Na NMO, é frequente o encontro de leucócitos, e muitas vezes neutrófilos, no LCR. No interior das áreas lesadas de substância branca, tipicamente se encontram necrose e infiltrado inflamatório com a presença de neutrófilos e deposição vascular de imunoglobulinas e de complemento. As terapias incluem abordagens para reduzir a carga de anticorpos, seja por meio de plasmaférese ou depleção de células B com o anticorpo anti-CD20.

Encefalomielite Aguda Disseminada e Encefalomielite Hemorrágica Necrotizante Aguda

A *encefalomielite aguda disseminada* é uma desmielinização monofásica difusa que pode se seguir a uma infecção viral ou, raramente, a uma imunização viral. Os sintomas se desenvolvem tipicamente 1 ou 2 semanas após a infecção antecedente e incluem dores de cabeça, letargia, e coma em vez de achados focais, como se vê na EM. A evolução clínica é rápida, e até 20% das pessoas afetadas morrem; os demais pacientes se recuperam completamente.

A *encefalomielite hemorrágica necrotizante aguda* (também conhecida como *leucoencefalite hemorrágica aguda de Weston Hurst*) é uma síndrome fulminante de desmielinização que em geral afeta adultos jovens e crianças. A doença quase invariavelmente é precedida por infecção das vias áreas superiores, na maior parte das vezes de etiologia desconhecida. A doença é fatal em muitos pacientes ou leva a *deficits* significativos na maior parte dos sobreviventes.

Morfologia

Na encefalomielite disseminada aguda, os cortes do cérebro mostram apenas descoloração acinzentada ao redor dos vasos da substância branca. Ao exame microscópico, se observa perda da mielina com relativa preservação dos axônios disseminados na substância branca. Nas fases iniciais da doença, podem ser encontrados leucócitos polimorfonucleares no interior das lesões; mais tardiamente, predominam os infiltrados mononucleares. A quebra da mielina é associada ao acúmulo de macrófagos repletosde lipídios. Em contraste com o que se observa na EM, todas as lesões são similares, o que é consistente com a natureza monofásica da doença.

A encefalomielite hemorrágica necrotizante aguda apresenta semelhanças histológicas com a encefalomielite disseminada aguda, incluindo uma distribuição perivenular de desmielinização em todo o SNC (às vezes produzindo lesões confluentes). Entretanto, as lesões são muito mais graves e incluem destruição de pequenos vasos sanguíneos, necrose disseminada das substâncias branca e cinzenta com hemorragia aguda, depósito de fibrina e abundantes neutrófilos. Nos focos de desmielinização são observados linfócitos esparsos.

As lesões da encefalomielite disseminada são similares às induzidas por imunização de animais com componentes da mielina ou com vacinas contra a raiva que foram preparadas a partir de cérebro de animais infectados. Isso levou à sugestão de que a encefalomielite disseminada aguda é uma reação autoimune aguda de mielina e que a encefalomielite hemorrágica necrotizante aguda é uma variante hiperaguda, mas os antígenos incitantes ainda não foram identificados.

Mielinólise Pontina Central

A *mielinólise pontina central* (MPC) é uma doença aguda caracterizada por perda de mielina na ponte e nas porções do tegmento pontino, geralmente em um padrão mais ou menos simétrico. Surge mais comumente de 2 a 6 dias após a rápida correção da hiponatremia, embora também possa ser associada a outros distúrbios eletrolíticos graves ou desequilíbrios osmolares, e também pode ser conhecida como *transtorno de desmielinização osmótica*. Parece que o rápido aumento dos oligodendrócitos causa dano à osmolalidade através de mecanismos incertos. A inflamação é ausente nas lesões, e os neurônios e axônios são bem preservados. Mais uma vez, em decorrência da natureza monofásica da doença, todas as lesões aparentam ter o mesmo estágio de perda de mielina e de reação. Embora originalmente descritas como pontinas, lesões extrapontinas com aparência semelhante e etiologia aparente também podem ocorrer.

Embora possa envolver a maioria das partes do cérebro, as regiões periventriculares e subpiais são poupadas, e é extremamente raro o processo se estender abaixo da junção pontomedular. O quadro clínico das lesões pontinas é o de uma quadriplegia em rápida evolução, que pode ser fatal ou levar a *deficits* graves em longo prazo, incluindo a síndrome do encarceramento, em que os pacientes ficam totalmente conscientes, mas sem apresentar resposta. É imperativo que a hiponatremia seja corrigida devagar e com cuidado, a fim de evitar essa complicação trágica.

Conceitos-chave

Doenças Desmielinizantes

- Por causa do papel crítico da mielina na condução nervosa, as doenças da mielina podem levar a *deficits* neurológicos generalizados e graves.
- Doenças desmielinizantes mostram evidências de degradação e destruição da mielina previamente normal, muitas vezes por processos inflamatórios. Lesões secundárias de axônios normalmente surgem ao longo do tempo também.
- A esclerose múltipla, uma doença desmielinizante autoimune, é a doença mais comum da mielina nos adultos jovens. Muitas vezes, percorre um curso remitente-recorrente, com eventual acúmulo progressivo de *deficits* neurológicos.
- Outras formas menos comuns de desmielinização imunomediada seguem frequentemente infecções e são doenças mais agudas.

Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são distúrbios caracterizados pela perda progressiva de neurônios, afetando normalmente grupos de neurônios com relações funcionais, mesmo que não sejam imediatamente adjacentes. Assim, doenças diferentes tendem a envolver sistemas neurais específicos e, portanto, têm sinais de apresentação e sintomas relativamente estereotipados. Estudos genéticos e moleculares recentes moldaram a classificação atual das doenças neurodegenerativas, em parte a partir do reconhecimento de que há muitas características compartilhadas.

O processo patológico que é comum na maioria das doenças neurodegenerativas é o acúmulo de agregados de proteínas, que podem ser usados como uma característica morfológica da doença (daí o uso ocasional do termo "proteinopatia"). Agregados de proteína podem surgir devido a mutações que alteram a conformação da proteína ou perturbam as vias envolvidas no processamento ou metabolização das proteínas. Em outras situações, pode haver um desequilíbrio entre a síntese e a liberação de proteínas (a partir de fatores genéticos, ambientais ou estocásticos), o que permite o acúmulo gradual de proteínas.

Independentemente de como eles surgem, os agregados de proteínas normalmente são resistentes à degradação, mostram localização aberrante dentro dos neurônios, e provocam uma resposta de estresse a partir da célula; além disso, são muitas vezes diretamente tóxicos para os neurônios. Conforme as proteínas anormais se agregam, existe, muitas vezes, um ganho de função "tóxico" e uma perda de função associados, à medida que mais e mais proteína é desviada para os agregados em vez de executar as funções fisiológicas normais. Recentemente, também ficou claro que esses agregados são capazes de se comportar como príons; isto é, os agregados provenientes de uma célula são absorvidos por outros, dando assim origem a mais agregados. Os dados que sustentam esse conceito são em grande parte derivados de estudos experimentais em animais, mas alguns estudos de caso de pacientes que morreram com mal de Alzheimer sugerem que a doença se espalha de um local no cérebro para outro. No entanto, em contraste com as doenças por príons, não há nenhuma evidência de que essas doenças sejam transmissíveis.

Os agregados de proteínas são reconhecidos histologicamente como inclusões, que algumas vezes são marcadores dessas diferentes doenças. A base para a agregação varia de uma doença para outra. Ela pode ser diretamente relacionada a uma proteína mutada (p. ex., a expansão de repetições de poliglutaminas na doença de Huntington), a presença de um peptídio derivada de um precursor proteico maior (p. ex., o peptídio Aβ na

doença de Alzheimer) ou uma alteração não compreendida de uma proteína celular normal (p. ex., a α-sinucleína em casos esporádicos de doença de Parkinson).

As doenças neurodegenerativas diferem tanto no que diz respeito à localização anatômica das áreas envolvidas quanto às suas anomalias celulares específicas (p. ex., emaranhados, placas, corpúsculos de Lewy). Por conseguinte, elas podem ser consideradas para a discussão utilizando-se duas abordagens:

- *Sintomática/anatômica*: baseada nas regiões anatômicas do SNC que são primariamente afetadas, o que em geral se reflete nos sintomas clínicos (p. ex., envolvimento neocortical resultando em prejuízo cognitivo e demência).
- *Patológica*: baseada nos tipos de inclusão ou de estruturas anormais observadas (p. ex., doenças com inclusões contendo tau ou contendo sinucleína).

No entanto, dentro do espectro de doenças degenerativas existe uma sobreposição notável, tanto em termos de *deficits* neurológicos característicos, quanto de distribuição funcional/anatômica das lesões e patologia celular (Tabelas 28-3 e 28-4). Por uma questão de simplicidade, vamos seguir a classificação de tempo com base na descrição original dessas doenças.

Tabela 28-3

Aspectos das Principais Doenças Neurodegenerativas

Doença	Padrão Clínico	Inclusões	Causas Genéticas
Doença de Alzheimer (DA)	Demência	Aβ (placas)	APP, PS1, PS2
		Tau (emaranhados)	
Degeneração lobar frontotemporal (DLFT)	Alterações comportamentais, distúrbio de linguagem	Tau	Tau
		TDP-43	TDP-43, progranulina, C9orf72
		FUS	FUS
Doença de Parkinson (DP)	Distúrbio do movimento hipercinético	α-sinucleína	α-sinucleína
		Tau	LRRK2
Paralisia supranuclear progressiva (PSP)	Parkinsonismo com movimentos oculares anormais	Tau	Tau
Degeneração corticobasal (DCB)	Parkinsonismo com distúrbio do movimento assimétrico	Tau	
Atrofia de múltiplos sistemas (AMS)	Parkinsonismo, ataxia cerebelar, insuficiência autonômica	α-sinucleína	
Doença de Huntington (DH)	Distúrbio do movimento hipercinético	Huntington (poliglutamina)	Htt
Ataxias espinocerebelares (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 e DRPLA)	Ataxia cerebelar	Várias proteínas (contendo poliglutamina)	Múltiplos *loci*
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Fraqueza com sinais de neurônios motores superiores e inferiores	SOD1	SOD1
		TDP-43	TDP-43, C9orf72
		FUS	FUS
Atrofia muscular bulboespinal (AMBE)	Fraqueza do neurônio motor inferior, andrógeno reduzido	Receptor de andrógeno (contendo poliglutamina)	Receptor de andrógeno

Tabela 28-4

Relação entre Proteínas e Doenças Neurodegenerativas

Proteína	Doenças com Inclusões
Aβ	Doença de Alzheimer
Tau	Doença de Alzheimer
	Degeneração lobar frontotemporal
	Doença de Parkinson (com mutações no *LRRK2*)
	Paralisia supranuclear progressiva
	Degeneração corticobasal
TDP-43	Degeneração lobar frontotemporal
	Esclerose lateral amiotrófica
FUS	Degeneração lobar frontotemporal
	Esclerose lateral amiotrófica
α-sinucleína	Doença de Parkinson
	Atrofia de múltiplos sistemas
Agregados de poliglutamina (proteínas distintas por doença)	Doença de Huntington
	Algumas formas de ataxia espinocerebelar
	Atrofia muscular bulboespinal

Doença de Alzheimer

A doença ou mal de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em adultos mais velhos, com uma incidência crescente em função da idade. A doença geralmente torna-se clinicamente aparente como prejuízo insidioso de funções cognitivas superiores. À medida que a doença progride, *deficits* de memória, orientação visual-espacial, julgamento, personalidade e linguagem surgem. Finalmente, em 5 a 10 anos o indivíduo afetado se torna profundamente incapacitado, mudo e imóvel. Os pacientes raramente se tornam sintomáticos antes dos 50 anos de idade, mas a incidência de doença aumenta com a idade, e sua prevalência dobra aproximadamente a cada 5 anos, partindo de um nível de 1% na faixa etária entre 60 e 64 anos e atingindo 40% ou mais na população que se encontra entre 85 e 89 anos. Esse aumento progressivo da incidência da doença deu origem a sérios problemas médicos, sociais e econômicos em países com população idosa em crescimento. Cerca de 5% a 10% dos casos são formas familiares de DA; eles forneceram informação importante sobre a patogenia da forma esporádica mais comum da doença. Enquanto o exame patológico do tecido encefálico permanece necessário para o diagnóstico definitivo de doença de Alzheimer, a combinação de elementos clínicos e métodos radiológicos modernos permite um diagnóstico preciso em 80% a 90% dos casos.

Patogenia e Genética Molecular

A anomalia fundamental na DA é o acúmulo de duas proteínas (Aβ e tau) em regiões específicas do cérebro, provavelmente como resultado da produção excessiva e remoção defeituosa (Fig. 28-36). As duas principais características patológicas da DA, particularmente evidentes nos estágios finais da doença, são *placas* e *emaranhados*. As placas são depósitos de peptídios Aβ agregados no neurópilo, enquanto emaranhados são agregados de microtúbulos de ligação à proteína tau, que se desenvolvem no meio intracelular e, em seguida, continuam no meio extracelular após a morte neuronal. Tanto as placas quanto os emaranhados parecem contribuir para a disfunção neural, e a interação entre os processos que levam ao acúmulo desses agregados anormais é um aspecto extremamente importante da patogenia da DA que ainda não foi desvendado.

FIGURA 28-36 Agregação de proteína na doença de Alzheimer. A clivagem da proteína precursora do amiloide por α-secretase e γ-secretase produz um peptídio solúvel inofensivo, enquanto a clivagem da proteína precursora do amiloide pela enzima conversora de β-amiloide (BACE) e γ-secretase libera peptídios Aβ, que formam agregados patogênicos e contribuem para as placas e os emaranhados característicos da doença de Alzheimer.

Várias linhas de evidência apoiam fortemente um modelo em que **a geração de Aβ é o acontecimento crítico iniciador para o desenvolvimento da DA**. Em primeiro lugar, existem doenças em que os depósitos tau aparecem, como degenerações lobares frontotemporais, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal (discutida mais tarde), mas os depósitos de Aβ não acontecem. Isso sugere que ter depósitos anormais de tau no cérebro não é um estímulo suficiente para provocar a deposição de Aβ. Além disso, várias linhas de evidência genética apontam para a importância provável do metabolismo de Aβ alterado; mutações na proteína a partir da qual Aβ é derivado (PPA) causam a DA familiar, tal como aumento do número de cópias (quer a partir de pequenas duplicações ou da trissomia do 21) do *gene PPA*. Além disso, as mutações pontuais em proteínas que fazem parte dos complexos de protease que geram Aβ de PPA também dão origem à DA. Em contraste, as mutações no gene da tau não dão origem a DA, mas causam degenerações lobares frontotemporais (discutidas adiante).

A patogenia da DA envolve não apenas Aβ e tau, mas vários outros fatores genéticos e de hospedeiros.

- *Papel do Aβ*. A proteína precursora de amiloide (PPA) é uma proteína de superfície celular com um único domínio transmembrana que pode funcionar como um receptor, possivelmente para a proteína príon (PrP^c) entre outros ligantes. A porção Aβ da proteína se estende da região extracelular ao domínio transmembrana (Fig. 28-36). O processamento da PPA começa com a clivagem do domínio extracelular, seguida por uma clivagem no interior da membrana. Existem duas vias potenciais, determinadas pelo tipo de evento proteolítico. Caso o primeiro corte tenha sido realizado pela *α*-secretase dentro da sequência Aβ, então o Aβ não é formado (essa é a via não amiloidogênica). Isso ocorre com mais frequência na superfície celular, uma vez que várias enzimas com atividade de *α*-secretase estão envolvidas com o processamento de proteínas da superfície. A PPA

localizada na superfície pode também sofrer endocitose e a seguir ser clivada pela β-secretase, que corta a região N-terminal da sequência Aβ (a via amiloidogênica). Após a clivagem da PPA em qualquer um desses sítios, o complexo γ-secretase realiza uma clivagem da porção transmembrana. Quando pareada com o primeiro corte da α-secretase, será produzido um fragmento solúvel, mas quando pareada com a clivagem da β-secretase, irá produzir a sequência Aβ. A variação no comprimento do peptídio ($A\beta_{40}$ *vs.* $A\beta_{42}$) depende de alterações da localização exata da clivagem pela γ-secretase. O complexo γ-secretase — contendo presenilina, nicastrina, pen-2, e aph-1 — também é responsável pelo processamento de receptores Notch, assim como muitas outras proteínas membranais. Uma vez gerado, Aβ é altamente propenso a agregação primeiro em pequenos oligômeros (que podem ser a forma tóxica responsável pela disfunção neuronal), e, eventualmente, em grandes agregados e fibrilas.

Conforme mencionado anteriormente, as formas familiares de DA apoiam o papel central do peptídio Aβ na geração do passo crítico para dar início à patogenia da DA. O gene que codifica a PPA, no cromossomo 21, localiza-se na região da síndrome de Down. A patologia da DA é um evento final do prejuízo cognitivo desses indivíduos. As alterações histológicas surgem na 2ª e 3ª décadas e são seguidas por declínio cognitivo que aparece 20 anos mais tarde. Um efeito similar de dosagem de gene pode ser produzido em alguns pacientes com forma familial da DA por uma duplicação localizada do cromossomo 21 que abrange o *locus PPA*. As mutações pontuais em PPA são outra causa de DA familiar. Algumas mutações se localizam próximas ao sítio de clivagem da β-secretase e da γ-secretase, e outras se localizam na sequência do peptídio Aβ e aumentam a propensão de formação de agregados. Os dois *loci* identificados como responsáveis pela maior parte dos casos de DA familiares de início precoce codificam as duas presenilinas (PS1 no cromossomo 14 e PS2 no cromossomo 1). Essas mutações levam a um ganho de função, tanto que o complexo γ-secretase gera quantidades aumentadas de Aβ, particularmente $A\beta_{42}$.

- *Papel de tau*. Uma vez que os emaranhados neurofibrilares contêm proteína tau, existe muito interesse no papel dessa proteína na DA. A tau é uma proteína associada ao microtúbulo presente nos axônios e está associada à rede de microtúbulos. Com a formação dos emaranhados na DA, a tau se torna hiperfosforilada e passa a ser encontrada no corpo neuronal e nos dendritos, perdendo a capacidade de se ligar aos microtúbulos. A formação de emaranhados é um componente importante da DA, e o aumento da carga de emaranhados no cérebro ao longo do curso da doença, eventualmente, parece tornar-se independente de Aβ. O mecanismo de lesão de emaranhado nos neurônios permanece pouco compreendido, mas dois caminhos possíveis foram sugeridos. Em primeiro lugar, os agregados de proteína tau eliciam uma resposta de estresse, e em segundo lugar a função de estabilização do microtúbulos de proteína tau é perdida.
- *Outros fatores de risco genético*. O *locus* genético no cromossomo 19 que codifica a apolipoproteína E (ApoE) tem grande influência no risco de desenvolvimento da DA. Existem três alelos (ε2, ε3 e ε4) definidos a partir de dois polimorfismos de aminoácidos. O número de cópias do alelo ε4 aumenta o risco de DA e diminui sua idade de início, de forma que indivíduos com o alelo ε4 estão super-representados na população de pacientes com DA. Essa isoforma de ApoE promove a geração e o depósito de peptídio Aβ, embora seus mecanismos não tenham sido bem estabelecidos. De forma geral, estima-se que esse *locus* seja responsável por cerca de um quarto do risco de desenvolver DA esporádica. Estudos de associação do genoma identificaram vários outros *loci* que contribuem para o risco de DA. A conexão entre esses *loci* genéticos e a patogenia da DA continua sendo explorada.
- *Papel da inflamação*. Tanto os pequenos agregados como os grandes depósitos de Aβ podem desencadear uma resposta inflamatória da micróglia e dos astrócitos. Essa resposta provavelmente auxilia na eliminação do peptídio agregado, mas pode também estimular a secreção de mediadores que provocam danos. Consequências adicionais da ativação dessas cascatas inflamatórias podem incluir alterações na fosforilação de tau, juntamente com lesão oxidativa para os neurônios.
- *Bases para o comprometimento cognitivo*. Enquanto permanece um desacordo em relação ao melhor correlato da demência em pacientes com DA, está claro que a presença de um grande número de placas e emaranhados é altamente associada à disfunção cognitiva grave. O número de emaranhados neurofibrilares se correlaciona melhor com demência do que placas neuríticas. Os marcadores bioquímicos que já foram relacionados ao grau de demência incluem a perda de colina acetiltransferase, imunorreatividade por sinaptofisina e carga de amiloide.

- *Biomarcadores*. Entre os avanços recentes mais importantes na compreensão da DA está a descoberta de possíveis biomarcadores. Isso vem da compreensão dos processos biológicos discutidos anteriormente. Agora é possível demonstrar a deposição de Aβ no cérebro através de métodos de imagem que dependem de compostos de ligação a amiloides marcados com ^{18}F. A experiência até o momento sugere que essa abordagem possa identificar pacientes assintomáticos que estão em alto risco de desenvolver DA. Uma evidência adicional de degeneração neuronal associada a processos patológicos relacionados com DA inclui a presença de tau fosforilada aumentada e redução de Aβ no LCR. Juntos, esses biomarcadores permitem a identificação de fases pré-clínicas da doença de Alzheimer, bem antes do desenvolvimento de demência ou outros sinais e sintomas clínicos. Isso, por sua vez, permitiu que o foco dos ensaios farmacológicos fosse deslocado para os indivíduos nos estágios iniciais da doença, nos quais se espera que intervenções vão atrasar ou prevenir a progressão da doença e limitar a deficiência.

Morfologia

Macroscopicamente, o cérebro mostra graus variáveis de **atrofia cortical** e acentuado aumento do tamanho dos sulcos cerebrais, que é mais pronunciado nos lobos frontais, temporais e parietais (Fig. 28-37) Em decorrência da significativa atrofia, observa-se aumento compensatório dos ventrículos (hidrocefalia *ex vacuo*), secundária à perda do parênquima e redução do volume cerebral. As estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo, córtex entorrinal e amígdala, estão envolvidas precocemente no curso da doença e se tornam gravemente atrofiadas em suas fases avançadas. As principais alterações microscópicas da DA são **placas neuríticas (senis)** e **emaranhados neurofibrilares**. Existem perda neuronal e gliose reativa de caráter progressivo e que no final são graves nas mesmas regiões onde há a maior carga de placas e de emaranhados.

FIGURA 28-37 Doença de Alzheimer com atrofia cortical, mais evidente à direita, onde as meninges foram removidas. (Cortesia do falecido Dr. E. P. Richardson Jr., Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.)

As **placas neuríticas** são coleções esféricas focais de processos neuríticos dilatados e tortuosos (neuritos distróficos), que são frequentemente encontrados ao redor de um núcleo central de amiloide que pode ser circundado por um halo claro (Fig. 28-38*A*). As placas neuríticas têm tamanho que varia de 20 a 200 μm de diâmetro, sendo que células microgliais e astrócitos reativos estão presentes na periferia. As placas são encontradas no hipocampo, na amígdala e no neocórtex, em geral poupando de forma relativa o córtex motor e sensorial (isso também se aplica para os emaranhados neurofibrilares). O núcleo amiloide, que pode ser corado pelo vermelho Congo, contém diversas proteínas anormais. O componente dominante do núcleo da placa amiloide é **Aβ**, um peptídio derivado por clivagem proteolítica da proteína precursora de amiloide (PPA) (Fig. 28-38 e veja a Fig. 28-36). As duas espécies dominantes de peptídio Aβ, denominadas $Aβ_{40}$ e $Aβ_{42}$, compartilham a porção N-terminal e diferem em dois aminoácidos na porção C-terminal. Outras proteínas estão presentes na placa em menor quantidade, incluindo componentes da cascata do complemento, citocinas pró-inflamatórias, antiquimotripsina-α1 e apolipoproteínas. Em alguns casos, ocorre a deposição de peptídios Aβ com coloração característica de amiloide na ausência de reação neurítica circunjacente. Essas lesões, denominadas **placas**

difusas, são encontradas nas porções mais superficiais do córtex cerebral, assim como nos núcleos da base e no córtex cerebelar. Acredita-se que placas difusas sejam um estágio inicial de desenvolvimento da placa, com base em estudos de indivíduos com trissomia do 21. Enquanto as placas neuríticas contêm tanto $A\beta_{40}$ como $A\beta_{42}$, as placas difusas são compostas predominantemente por $A\beta_{42}$.

FIGURA 28-38 Doença de Alzheimer. **A,** As placas com neuritos distróficos ao redor de núcleos amiloides estão visíveis (*setas*). **B,** O núcleo da placa e o neurópilo circunjacente são imunorreativos para Aβ. **C,** Presença de emaranhado neurofibrilar dentro de um neurônio, além de vários emaranhados extracelulares (*setas*). **D,** Coloração pela prata mostrando um emaranhado neurofibrilar no interior do citoplasma neuronal. **E,** Emaranhado (*acima à esquerda*) e neuritos ao redor de uma placa *(parte inferior direita)* contendo tau, demonstrada por imuno-histoquímica.

Os **emaranhados neurofibrilares** são feixes de filamentos no citoplasma dos neurônios que deslocam ou contornam o núcleo. Nos neurônios piramidais, eles assumem com frequência a forma de "chama", sendo que nas células mais arredondadas, o trançado de fibras em forma de cesto ao redor do núcleo assume um contorno arredondado (emaranhados "globosos"). Emaranhados neurofibrilares são visíveis como estruturas fibrilares basófilas com coloração por H&E (Fig. 28-38*C*), mas são muito mais claramente demonstrados por coloração pela prata (Bielschowsky) (Fig. 28-38*D*) e com imuno-histoquímica direcionada contra tau (Fig. 28-38*E*). São frequentemente encontrados nos neurônios corticais, especialmente no córtex entorrinal, assim como em outros locais, como nas células piramidais do hipocampo, na amígdala, no prosencéfalo basal e nos núcleos da rafe. Os emaranhados neurofibrilares são insolúveis e aparentemente resistentes à depuração *in vivo*, podendo, dessa forma, ser observáveis ao corte de tecidos como emaranhados "fantasmas" ou "lápides", muito tempo após a morte do neurônio de onde se originaram. Do ponto de vista ultraestrutural, os emaranhados neurofibrilares são compostos principalmente por filamentos helicoidais pareados, dispostos ao lado de alguns filamentos retos que parecem ter composição similar. Os filamentos pareados helicoidais são também encontrados em neuritos distróficos que formam a porção externa da placa neurítica e em axônios que atravessam a substância cinzenta afetada, onde são conhecidos como filamentos de neurópilo. Os emaranhados não são específicos da DA, podendo ser encontrados também em outras doenças.

Além das características diagnósticas das placas e dos emaranhados, diversos outros achados patológicos são vistos no contexto da DA. A **angiopatia amiloide cerebral** (AAC) é quase invariavelmente um acompanhante da doença de Alzheimer; entretanto, ela pode ser encontrada no encéfalo de indivíduos sem DA (Fig. 28-18*B*). O amiloide vascular é predominantemente $A\beta_{40}$, da mesma forma que ocorre nos casos de AAC sem DA.

Enquanto quantidades abundantes de placas e emaranhados caracterizam o estágio final da DA, em que os indivíduos afetados ficam totalmente dementes, é claro que essas mudanças histológicas aparecem pela primeira vez muito antes dos sintomas clínicos. Para proporcionar uma correlação entre os achados neuropatológicos e a sintomatologia clínica, as mais recentes recomendações para descrever essas lesões consideram todas as deposições de Aβ no parênquima cerebral como uma forma de mudança neuropatológica da doença de Alzheimer. O esquema então gera uma pontuação histopatológica com base na distribuição dos depósitos de Aβ, placas e emaranhados, que é usada para prever a probabilidade de um indivíduo se tornar cognitivamente afetado, com base em estudos populacionais.

Aspectos Clínicos

A progressão da DA é lenta, porém inexorável, com o curso sintomático muitas vezes tendo duração superior a 10 anos. Os sintomas iniciais são o esquecimento e outros distúrbios de memória. À medida que a doença progride, outros sintomas podem emergir, como *deficits* de linguagem, de habilidades matemáticas e habilidades motoras adquiridas. Nos estágios finas da DA, os indivíduos afetados podem se tornar incontinentes, mudos e incapazes de andar. As intercorrências clínicas, como pneumonia, são em geral um evento terminal nesses indivíduos. Ensaios clínicos atuais estão focados no tratamento de indivíduos nos estágios pré-clínicos iniciais da doença, usando estratégias que incluem a limpeza de Aβ a partir do cérebro, através de abordagens imunológicas, interrupção da geração de Aβ com agentes farmacológicos que visam a γ-secretase ou BACE (β-secretase 1), assim como abordagens que visam à prevenção de alterações na tau.

Degenerações Lobares Frontotemporais (DLFTs)

DLFTs são um conjunto heterogêneo de doenças associadas com a degeneração focal dos lobos frontais e/ou temporais. Elas distinguem-se da DA pelo fato de que as alterações de personalidade, de comportamento e de linguagem (afasias) precedem a perda de memória. A demência global ocorre com doença progressiva. Um subgrupo de pacientes também desenvolve perda motora extrapiramidal. Várias variantes clínicas foram descritas com base em se a mudança de comportamento ou afasias são dominantes, mas elas têm características que se sobrepõem. DLFTs são uma das causas mais comuns de demência de início precoce e ocorrem na mesma frequência que a doença Alzeheimer naqueles com idade inferior a 65 anos. Comumente referida no contexto clínico como *demência frontotemporal* (DFT), a terminologia patológica preferida destaca a degeneração lobar, em vez do sintoma clínico de demência.

Tal como acontece com muitas doenças neurodegenerativas, a DLFT está associada a inclusões de proteínas

celulares específicas. Os dois padrões mais comuns são aqueles com inclusões contendo tau (DLFT-tau) e as inclusões contendo TDP43 (DLFT-TDP). Dentro de cada um desses grupos existem formas hereditárias, assim como casos esporádicos. Não há uma relação fixa entre os subtipos de DLFT clínicos e o tipo de inclusões neuronais.

DLFT-Tau

Essas são formas de DLFT em que as regiões corticais afetadas demonstram perda neuronal progressiva e gliose reativa, juntamente com a presença de inclusões contendo proteína tau no citoplasma de neurônios. Quando a doença de Alzheimer é caracterizada pela combinação de Aβ e deposição de tau, DLFT-tau mostra apenas a agregação e acumulação de tau. Em alguns casos, inclusões de DLFT-tau lembram os emaranhados vistos na doença de Alzheimer, enquanto em outras formas da doença há inclusões de contornos suaves (corpos de Pick). As inclusões características, bem como a atrofia grave com restrição lobar estereotipada, são as marcas da *doença de Pick* dentro da categoria de DLFT-tau.

Patogenia e Genética Molecular

DLFT-tau pode ser associada a mutações que afetam a tau, ou pode surgir esporadicamente na ausência de mutações da tau. Como mencionado anteriormente, tau é uma fosfoproteína que interage com os microtúbulos através de domínios de ligação específicos, com regulação sobreposta através de uma série de sítios de fosforilação potenciais. Existe uma relação inversa entre o grau de fosforilação e a capacidade da tau de se ligar a microtúbulos. A tau, particularmente quando fosforilada, também tem uma propensão para agregar. A tau existe também como uma série complexa de isoformas que são codificadas por diferentes variantes de *splicing* de mRNA. O equilíbrio entre essas isoformas parece ser crítico para a função normal de tau nos neurônios, e perturbações na proporção das isoformas podem também provocar a agregação da tau.

Dois tipos diferentes de mutações da tau são descritos. Algumas mutações *missenses* pontuais afetam a fosforilação da tau, desequilibrando a balança de microtúbulos ativa obrigatória com o objetivo de agregar formas. Outras mutações incluem mutações pontuais que afetam o *splicing*; muitas destas são intrônicas e alteram as estruturas de "hairpin loop" reconhecida pelo spliceossoma. Acredita-se que a alteração resultante na relação de isoforma leve à disfunção neuronal, e, como discutido, possa também aumentar a agregação da tau.

Ainda não é claro o quanto a tau anormal fere os neurônios, apesar de parecer haver tanto um componente de perda de função, à medida que a agregação esgota os neurônios da tau, quanto um componente tóxico de ganho de função da presença da proteína agregada e aberrantemente hiperfosforilada no neurônio.

Morfologia

Ocorre atrofia dos lobos frontais e laterais em extensão e gravidade variáveis. O padrão de atrofia pode ser antecipado, em parte, pela sintomatologia clínica. As regiões atróficas do córtex são marcadas pela perda neuronal, gliose e a presença de emaranhados neurofibrilares contendo tau. Esses emaranhados podem conter uma variedade de isoformas de tau. Pode também ocorrer degeneração nigral. Em algumas apresentações dessa doença podem ser encontradas inclusões em células da glia.

Na doença de Pick, o encéfalo apresenta invariavelmente uma clara atrofia difusa e com frequência assimétrica dos lobos temporais e frontais, poupando os dois terços posteriores do giro temporal superior e raramente envolvendo os lobos parietais ou occipitais. A atrofia pode ser grave, reduzindo o giro até a aparência de uma fina lâmina ("gume de faca"). Microscopicamente, a perda neuronal é mais grave nas três camadas externas do córtex cerebral. Alguns neurônios sobreviventes apresentam tumefação característica (**células de Pick**), enquanto outros contêm **corpúsculos de Pick**, que são inclusões filamentosas citoplasmáticas, arredondadas ou ovais, levemente basofílicas, mas que se coram intensamente com colorações pela prata (Fig. 28-39*B*).

FIGURA 28-39 Degenerações lobares frontotemporais (DLFTs). **A,** DLFT-tau. Um emaranhado está presente juntamente com vários neuritos contendo tau. **B,** Doença de Pick. Os corpúsculos de Pick são inclusões citoplasmáticas homogêneas e arredondadas de neurônios, que se coram intensamente com colorações pela prata. **C,** DLFT-TDP. As inclusões citoplasmáticas contendo TDP-43 são vistas em associação com a perda da imunorreatividade nuclear normal. **D,** DLFT-TDP. Com mutações no gene da progranulina, as inclusões contendo TDP-43 são comumente intranucleares.

DLFT-TDP

Alguns indivíduos com diagnóstico clínico de DLFT e alterações macroscópicas de atrofia cortical relativamente localizada (a "degeneração lobar" do termo) têm inclusões que contêm TDP-43, uma proteína de ligação de RNA, e não contêm tau. Os indivíduos com esse tipo de neurodegeneração podem apresentar tanto problemas de comportamento quanto queixas de linguagem, assim como com DLFT-tau.

Patogenia e Genética Molecular

Existem três formas genéticas bem estabelecidas de DLFT-TDP, assim como formas esporádicas. Três mutações diferentes foram encontradas nas formas hereditárias de DLFT-TDP.

- A forma genética mais comum de DLFT-TDP familiar é o resultado de uma expansão de um hexanucleotídeo repetido na 5 'UTR de C9orf72 (um gene que codifica uma proteína de função desconhecida). O espectro da doença associada à expansão de C9orf72 também inclui a esclerose lateral amiotrófica (ELA). Como a expansão da repetição resulta na formação de agregados de TDP-43 ainda é um mistério.
- As mutações no gene que codifica a proteína TDP-43 são menos comuns em DLFT-TDP e também ocorrem em alguns casos familiares de ELA. A TDP-43 é uma proteína de ligação a RNA com papéis de processamento de RNA, bem como na formação de grânulos de estresse. Tanto a perda quanto o ganho de função com efeitos tóxicos podem contribuir para o fenótipo observado nesses pacientes.

• Uma terceira forma genética de DLFT-TDP é o resultado de mutações no gene que codifica a progranulina. Em contraste com as mutações TDP-43 e C9orf72, essas não têm sido associadas a ELA. As mutações de progranulina causam perda de função, e se acredita que o mecanismo da doença resulte de atividade deficiente de progranulina. A progranulina é uma proteína secretada expressa na glia e em neurônios que é clivada em pequenos múltiplos peptídios. Esses peptídios têm sido implicados na regulação da inflamação no cérebro, mas a ligação entre essa atividade e o acúmulo de TDP-43 contendo inclusões em DLFT é atualmente desconhecida.

Morfologia

A aparência macroscópica é semelhante às outras formas de DLFT, com atrofia dos lóbulos frontais e temporais de extensão e gravidade variáveis. Isso é acompanhado por diversos graus de perda neuronal e de gliose. Normalmente, a TDP-43 encontra- se difusamente no núcleo; com a doença, há perda dessa coloração e formação de inclusões (Fig. 28-39*C*). Essas podem ser encontradas no corpo da célula (inclusões citoplasmáticas neuronais ou ICN), no núcleo (inclusões intranucleares neuronais ou IIN), ou em neuritos. Nas inclusões, a TDP-43 é fosforilada e ubiquitinada. As inclusões são mais abundantes no córtex frontal e temporal, no estriado e no giro dentado do hipocampo. Há uma correlação extremamente forte entre a presença de IIN do tipo agulha e as mutações de progranulina (Fig. 28-39*D*).

Existem formas de DLFT em que não há inclusões contendo tau ou TDP. Enquanto essas são infrequentes, as causas genéticas subjacentes mostram sobreposição com as vias identificadas como contribuintes para a patogênese da DLFT-TPD. Mutações no gene *FUS* (fundido em sarcoma) podem causar DLFT ou ELA, e a FUS é outra proteína de ligação de RNA que pode estar envolvida na formação de grânulos de estresse.

Doença de Parkinson (DP)

A DP é uma doença neurodegenerativa marcada por um distúrbio de movimento hipocinético proeminente, que é causada pela perda de neurônios dopaminérgicos de substância *nigra*. A síndrome clínica de *parkinsonismo* combina expressão facial diminuída (frequentemente denominada *fácies mascarada*), postura curvada, retardamento do movimento voluntário, marcha festinante (passos acelerados, progressivamente reduzidos), rigidez, e um tremor tipo “rolar pílulas”. **Esse tipo de perturbação motora é observado em inúmeras condições que têm em comum o dano do sistema dopaminérgico nigroestriatal**. Várias doenças neurodegenerativas incluem sintomas de parkinsonismo. Além disso, sintomas semelhantes podem ser induzidos farmacologicamente por antagonistas dopaminérgicos ou por toxinas que danificam seletivamente o sistema dopaminérgico. A doença degenerativa principal, que envolve o sistema nigrostriatal, é a DP. Também são discutidas mais adiante outras doenças raras que têm o parkinsonismo como parte da apresentação clínica.

O diagnóstico presumível da DP pode basear-se na presença da tríade central do parkinsonismo — tremor, rigidez e bradicinesia — na ausência de uma etiologia tóxica ou outra etiologia subjacente conhecida. Essa impressão é confirmada pela resposta sintomática à terapia de reposição de L-DOPA. Embora o diagnóstico da DP seja baseado em grande parte na presença dos sintomas motores, que refletem a inervação dopaminérgica do corpo estriado diminuída, há uma clara evidência de que a doença não está restrita aos neurônios dopaminérgicos ou ao gânglio basal; de fato, há evidências de investigações patológicas de que a degeneração da sustância *nigra* (que resulta nos sintomas motores) representa uma fase intermediária de uma doença progressiva que começa inferior ao tronco cerebral e pode eventualmente progredir para envolver o córtex cerebral, conduzindo ao comprometimento cognitivo (veja Demência com Corpúsculos de Lewy, adiante).

Os neurônios dopaminérgicos da substância *nigra* se projetam para o estriado, e sua degeneração na DP é associada à redução do conteúdo de dopamina no estriado. A gravidade da síndrome motora é proporcional à deficiência de dopamina, que pode, ao menos em parte, ser corrigida pela reposição com L-DOPA (o precursor imediato da dopamina). O tratamento, no entanto, não reverte as alterações morfológicas ou detém a progressão da doença. Além disso, com a progressão, a terapia medicamentosa tende a se tornar menos efetiva e os sintomas se tornam de manejo mais difícil. A estimulação cerebral profunda emergiu na última década como uma terapia

para os sintomas motores da DP. Além disso, os *deficits* neurais e bioquímicos bem caracterizados na DP também proporcionaram o fundamento para ensaios terapêuticos precoces do transplante neuronal e da terapia genética.

Uma síndrome parkinsoniana aguda se segue à exposição à MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetra-hidropiridina), composto que leva à destruição de neurônios da substância *nigra*. Essa substância é um contaminante da síntese ilícita de psicoativos análogos à meperidina. Essa toxina foi utilizada para gerar modelos animais de DP que estão sendo explorados para testar novas terapias. Evidências epidemiológicas sugerem que a exposição a pesticidas é um fator de risco para DP, enquanto a cafeína e a nicotina podem ser protetores.

Patogenia e Genética Molecular

A DP está associada ao acúmulo e à agregação de proteínas, anomalias mitocondriais e perda neuronal na substância *nigra* e outras partes do cérebro. Enquanto a maioria das DPs é esporádica, uma série de causas genéticas foi identificada para relatar sua patogenia.

- O primeiro gene a ser identificado como uma causa da DP autossômica dominante codifica a *α-sinucleína*, uma proteína abundante de ligação de lipídio, normalmente associada a sinapses. Demonstrou-se então que essa proteína é um componente importante do corpo de Lewy, que é a marca registrada do diagnóstico de PD. As mutações na α-sinucleína são raras; elas se apresentam como mutações pontuais ou amplificações da região do cromossomo 4q21 que contêm o gene. A ocorrência da doença causada por alterações no número de cópias do gene implica um efeito de dosagem de gene, e sugere que os polimorfismos no promotor da α-sinucleína que alteram a sua expressão possam influenciar o risco de DP. Como o Aβ na doença de Alzheimer, constatou-se que a α-sinucleína forma agregados; destes, pequenos oligômeros parecem ser os mais tóxicos para os neurônios. Há também evidências de que os agregados podem ser liberados a partir de um neurônio e retomados por outro, o que sugere uma capacidade de um padrão do tipo príon de propagação no interior do cérebro. Consistente com essa ideia, a α-sinucleína contendo agregados (sob a forma de corpúsculos de Lewy e neuritos de Lewy) aparece pela primeira vez na medula e, em seguida, em áreas contíguas do cérebro, ascendendo através do tronco cerebral e estendendo-se em estruturas límbicas e, finalmente, no neocórtex.
- A *disfunção mitocondrial* foi apontada como um fator que contribui para a DP com base em formas autossômicas recessivas de DP que são causadas por mutações em genes que codificam as proteínas DJ-1, PINK1 e Parkin. A DJ-1 tem várias funções celulares, incluindo ação de regulador de transcrição, mas em configurações de estresse oxidativo ela pode se deslocar para a mitocôndria e ter efeitos citoprotetores. PINK1 é uma cinase que é degradada nas mitocôndrias, em circunstâncias normais; com disfunção mitocondrial, ela recruta a parkina, que é uma ubiquitina-ligase de E3. Sob circunstâncias normais, a combinação de PINK1 e parkina resulta na depuração das mitocôndrias através de mitofagia disfuncional. Curiosamente, os níveis do complexo I mitocondrial, um componente da cascata de fosforilação oxidativa, são reduzidos nos cérebros de pacientes com DP esporádica.
- As mutações no gene que codifica *LRRK2* (repetições ricas em leucina cinase 2) são a causa mais comum de DP autossômica dominante e estão presentes em alguns casos esporádicos da doença. A LRRK2 é uma cinase citoplasmática. Diversas dessas mutações patogênicas aumentam a atividade de cinase da LRRK2, sugerindo que os ganhos de função da LRRK2 contribuem para o desenvolvimento da DP.

Morfologia

Uma característica encontrada na DP é a **palidez da substância *nigra*** (compare a Fig. 28-40*A* e *B*) do *locus ceruleus*, que é devida à perda dos neurônios pigmentados e catecolaminérgicos nessas regiões. Corpúsculos de Lewy podem ser encontrados em alguns neurônios remanescentes (Fig. 28-40*C*). Esses corpúsculos são inclusões citoplasmáticas, eosinófilas, de forma arredondada ou alongada, simples ou múltiplas, que com frequência possuem um núcleo denso circundado por um halo pálido. Ultraestruturalmente, os corpúsculos de Lewy são compostos por filamentos finos, densamente empacotados no centro, porém frouxos na borda. Esses filamentos são compostos por α-sinucleína. Os corpúsculos de Lewy podem também ser encontrados nas células colinérgicas do núcleo basal de Meynert, que é depletado de neurônios (em particular em pacientes com função mental anormal), assim como em outros núcleos do tronco encefálico, incluindo o *locus ceruleus* e o núcleo motor dorsal do vago. Áreas de perda neuronal também mostram tipicamente gliose. Neuritos de Lewy são processos

distróficos que contêm α-sinucleína agregada.

FIGURA 28-40 Doença de Parkinson. **A,** Substância *nigra* normal. **B,** Substância *nigra* despigmentada na doença de Parkinson idiopática. **C,** Corpúsculos de Lewy em um neurônio de substância *nigra*, corado em rosa-brilhante (*seta*).

Demência com Corpúsculos de Lewy

Cerca de 10% a 15% dos indivíduos com DP apresentam demência, e essa incidência aumenta com a idade. Os aspectos característicos dessa doença incluem o curso flutuante, as alucinações e os sinais frontais proeminentes. Enquanto alguns indivíduos afetados têm evidência patológica da doença de Alzheimer (ou, com menos

frequência, outras doenças degenerativas associadas a alterações cognitivas) em combinação com a DP, em outros o correlato histológico mais proeminente é a presença de corpúsculos de Lewy generalizados nos neurônios no córtex e no tronco cerebral. Como mencionado, a demência com corpúsculos de Lewy pode representar um estágio avançado de PD em que agregados de proteínas parecem ter se espalhado, possivelmente através de propagação de proteínas deformadas, até os neurônios no córtex cerebral.

Os corpúsculos de Lewy corticais são menos distintos do que os observados no tronco cerebral, mas também são compostos predominantemente por α-sinucleína. A coloração imuno-histoquímica para α-sinucleína também revela a presença de neuritos anormais, que contêm agregados de proteínas — denominados *neuritos de Lewy*, apesar de ele nunca tê-los visto! Nesse contexto, os achados macroscópicos patológicos tipicamente incluem despigmentação da substância *nigra* e do *locus ceruleus*, ao lado de uma relativa preservação do córtex, do hipocampo e da amígdala. A presença de corpúsculos de Lewy no córtex é em geral extremamente baixa, e o mecanismo pelo qual a doença causa tanto prejuízo na função cognitiva não é claro. Há evidências de que a carga de α-sinucleína oligomérica no córtex é mais importante do que os corpúsculos de Lewy, embora neuropatologistas utilizem esse último como a marca registrada de diagnóstico da doença.

Síndromes de Parkinsonismo Atípico

Como discutido anteriormente, a síndrome clínica de parkinsonismo, com rigidez e bradicinesia, reflete a disfunção dos circuitos extrapiramidais, particularmente a projeção dopaminérgica nigroestriatal. Além das formas de doença de Parkinson já discutidas, há uma variedade de distúrbios que incluem o parkinsonismo como um componente dos sintomas. Essas doenças, em geral, são minimamente sensíveis ao tratamento com L-DOPA; elas são também distinguidas a partir da doença de Parkinson mediante a presença de sinais e sintomas adicionais. Por essas razões, elas são consideradas como "síndromes de parkinsonismo atípico", com a terminologia alternativa de "síndromes de Parkinson-*plus*" aplicada por outros. Além de paralisia supranuclear progressiva e de degeneração corticobasal, que são ambas tauopatias, outra sinucleinopatia (atrofia multissitemas, discutida separadamente mais adiante) também está nesse grupo de doenças.

Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP)

A PSP é um tauopatia em que os indivíduos afetados desenvolvem comumente rigidez progressiva do tronco, desequilíbrio com quedas frequentes e dificuldade de movimentos oculares voluntários. Outros sintomas que são frequentemente observados incluem distonia nucal, paralisia pseudobulbar e uma demência progressiva suave. O início da doença é em geral entre a 5ª e a 7ª década, sendo os homens afetados com frequência duas vezes maior do que as mulheres. A doença é frequentemente fatal de 5 a 7 anos após o seu início.

Embora a marca patológica da PSP seja a presença de inclusões contendo tau nos neurônios e nas glias, mutações causais no gene tau foram identificadas em apenas alguns casos. No entanto, o risco de PSP esporádica está ligado a polimorfismos de nucleotídeo único que mapeiam perto do local do gene tau. Outros alelos de risco foram identificados por meio de estudos de associação do genoma, mas os mecanismos pelos quais eles influenciam o desenvolvimento da PSP ainda não foram esclarecidos.

Morfologia

Existe perda neuronal difusa no globo pálido, núcleo subtalâmico, substância *nigra*, colículos, substância cinzenta periaquedutal e núcleo denteado do cerebelo. Os emaranhados neurofibrilares globosos são encontrados nessas regiões afetadas, tanto em neurônios como em células da glia. A análise ultraestrutural revela filamentos retos de 15 nm que são compostos por tau 4R.

Degeneração Corticobasal (DCB)

A DCB é uma tauopatia progressiva que é mais frequentemente caracterizada por rigidez extrapiramidal, distúrbios motores assimétricos (movimentos involuntários dos membros), e comprometimento da função cortical superior (tipicamente na forma de apraxias). Tal como acontece com a PSP, o declínio cognitivo pode ocorrer, tipicamente, mais tarde na doença. A mesma variante de tau ligada a PSP também é altamente associada à DCB.

No geral, a DCB e a PSP compartilham muitas características clínicas e patológicas; em geral, com a PSP há uma maior carga de lesões contendo tau no tronco cerebral e na substância cinzenta profunda, enquanto na DCB o equilíbrio é deslocado mais para o envolvimento corticocerebral.

Morfologia

Ao exame macroscópico, existe atrofia cortical, principalmente do córtex motor, pré-motor e do lobo parietal. Nas regiões afetadas do córtex, há perda grave de neurônios, glioses, e **neurônios "balonizados"** (acromasia neuronal). Imunorreatividade para tau pode ser encontrada em astrócitos ("astrócitos com tufos") e oligodendrócitos ("corpúsculos espiralados"), em neurônios dos núcleos da base e, em graus variáveis, em neurônios corticais. Os achados patológicos mais característicos da degeneração corticobasal podem ser os aglomerados de processos tau-positivos ao redor dos astrócitos ("placas astrocíticas") e a presença de filamentos tau-positivos nas substâncias cinzenta e branca. A substância *nigra* e o *locus ceruleus* apresentam perda de neurônios pigmentados, acromasia neuronal e emaranhados.

Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS)

A AMS é um distúrbio esporádico que afeta vários sistemas funcionais no cérebro e é caracterizado por inclusões citoplasmáticas de α-sinucleína em oligodendrócitos. Ao contrário das outras doenças degenerativas, a marca patológica primária da AMS é observada em células gliais e é comumente associada à degeneração dos tratos da massa branca. Além disso, acompanha degeneração neuronal, mas normalmente sem a presença de inclusões. A palavra "múltipla" no termo *atrofia múltipla de sistemas* refere-se a três circuitos neuroanatômicos distintos que são comumente envolvidos: o circuito estriatonigral (levando ao parkinsonismo), o circuito olivopontocerebelar (levando à ataxia), e o sistema nervoso autônomo, incluindo os elementos centrais (levando à disfunção autonômica, com hipotensão ortostática como um componente de destaque). Em um dado indivíduo, um desses componentes pode ser predominante no início da doença, mas, normalmente, os outros sistemas são afetados de acordo com que a AMS progride.

Patogenia

Tal como na doença de Parkinson, a α-sinucleína é o componente principal das inclusões. A AMS é uma doença esporádica, e nenhuma mutação no gene que codifica a α-sinucleína foi identificada como causadora; no entanto, parece haver um conjunto de polimorfismos perto desse gene que confere maior risco. A relação entre as inclusões citoplasmáticas gliais e a doença é apoiada pela observação de que essas inclusões estão presentes em pequeno número nas fases iniciais da AMS e se tornam mais abundantes à medida que a doença progride, embora finalmente desapareçam nas fases finais, quando as células morrem. Parece que as inclusões citoplasmáticas gliais podem ocorrer na ausência de perda neuronal, sugerindo que possam representar um evento patológico primário; por exemplo, as inclusões citoplasmáticas gliais são consistentemente observadas na substância branca que se projeta a partir e para o córtex motor cerebral. A origem da α-sinucleína nos oligodendrócitos permanece um fato intrigante, uma vez que essa proteína neuronal está associada a vesículas sinápticas. Vários estudos demonstraram que não há aumento da regulação da expressão da α-sinucleína na massa branca ou em oligodendrócitos na AMS. Foi sugerido que os oligodendrócitos podem adquirir agregados de α-sinucleína, secundariamente, a partir de neurônios lesados ou moribundos. Quando α-sinucleína está presente em oligodendrócitos, eles se tornam mais sensíveis ao estresse oxidativo e mostram interação prejudicada com a matriz extracelular.

Morfologia

Os achados patológicos na AMS coincidem com a apresentação clínica, em qualquer caso particular. Nas formas cerebelares, caracteristicamente existe atrofia do cerebelo, inclusive dos pedúnculos cerebelares, da ponte (especialmente sua porção basilar) e da medula oblonga (especialmente da oliva inferior), enquanto nas formas

parkinsonianas a atrofia envolve tanto a substância *nigra* como o corpo estriado (especialmente o putâmen). Os sintomas autonômicos são relacionados a perdas celulares de núcleos catecolaminérgicos da medula e da coluna intermediolateral da medula espinal. As regiões atróficas do encéfalo mostram evidências de perda neuronal com um número variável de inclusões citoplasmáticas e nucleares.

O diagnóstico de inclusões citoplasmáticas gliais foi originalmente demonstrado em oligodendrócitos com métodos de impregnação pela prata e contém α-sinucleína, assim como ubiquitina (Fig. 28-41*B*). As inclusões são ultraestruturalmente distintas daquelas encontradas em outras doenças neurodegenerativas e compostas primariamente de túbulos de 20 a 40 nm. Inclusões similares podem ser encontradas no citoplasma dos neurônios, algumas vezes também nos axônios e nos núcleos de neurônios e de células da glia.

A

B

FIGURA 28-41 Atrofia de múltiplos sistemas (AMS). **A,** A atrofia grave da porção basilar da ponte é evidência em um caso de AMS-C. **B,** As inclusões nos oligodendrócitos contêm α-sinucleína.

Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é autossômica dominante, caracterizada clinicamente por progressivo distúrbio de movimento e demência, e histologicamente por degeneração de neurônios. São característicos os movimentos bruscos, hipercinéticos e algumas vezes distônicos envolvendo todas as partes do corpo (coreia). Os indivíduos afetados podem posteriormente desenvolver parkinsonismo com rigidez e bradicinesia. A doença é inexoravelmente progressiva, com uma evolução média de 15 anos até o óbito.

Patogenia e Genética Molecular

A DH é o protótipo das doenças de expansão de repetições de poliglutaminas trinucleotídicas (Cap. 5). O gene para a DH, *HTT*, localizado no cromossomo 4p16.3, codifica uma proteína de 348 kD conhecida como *huntingtina*. No primeiro éxon desse gene existe uma sequência de repetições CAG, que codifica uma região de poliglutaminas localizada próxima à porção N-terminal da proteína. Os genes *HTT* normais têm de seis a 35 cópias da repetição; entretanto, quando o número de repetições aumenta além de um determinado nível, ocorre a doença. Existe uma relação inversa entre o número de repetições e a idade de início, de forma que maiores repetições estão associadas ao início mais precoce. No entanto, a determinação do comprimento de repetição não é por si só um indicador preciso da idade de início. A expansão das repetições ocorre durante a espermatogênese, de forma que a transmissão paterna está associada ao início mais precoce na geração seguinte, um fenômeno conhecido como *antecipação*. Em contraste com muitas das outras doenças degenerativas, não há nenhuma forma esporádica de DH. Mutações recém-ocorridas são incomuns; aparentemente mais casos esporádicos são explicados por não paternidade, pela morte de um dos pais antes que a doença seja expressa, ou por um pai

afetado com uma ligeira expansão da repetição que é expandida para um tamanho patogênico durante a espermatogênese.

A função biológica da huntingtina normal permanece desconhecida, mas parece que a expansão da região de poliglutamina confere um ganho de função tóxica em huntingtina. Por essa razão, várias abordagens para silenciar a expressão do alelo mutante estão sendo investigadas como potenciais terapias. É interessante notar que enquanto a huntingtina é expressa em todos os tecidos do organismo, os efeitos deletérios da huntingtina mutante ocorrem somente em partes selecionadas do sistema nervoso central.

Enquanto a agregação e o desenvolvimento de proteínas a inclusões intranucleares contendo a huntingtina são características patológicas da DH, ainda é incerto se esses processos estão diretamente envolvidos na lesão celular ou se são inerentes a processos de doenças críticas. Há evidências emergentes de que a huntingtina agregada pode ser internalizada por neurônios, sugerindo novamente uma disseminação do tipo príon de um neurônio para outro. A desregulação da transcrição tem sido implicada na DH, com base na observação de que as formas mutantes de huntingtina ligam vários reguladores transcricionais. Alguns dos fatores de transcrição que são sequestrados por huntingtina mutante incluem os envolvidos na biogênese e na proteção contra o dano oxidativo mitocondrial, e sua atividade reduzida pode resultar em aumento da suscetibilidade de células afetadas ao estresse oxidativo. Outras vias implicadas que podem contribuir para a patogenia da DH incluem a expressão do fator de crescimento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*), e os efeitos deletérios de agregados de proteína, o que pode perturbar tanto vias de degradação proteossômicas quanto autofágicas.

Morfologia

O cérebro é pequeno e mostra acentuada **atrofia do núcleo caudado** e, de forma menos intensa, do putâmen (Fig. 28-42). O globo pálido pode estar secundariamente atrofiado, e o terceiro ventrículo e os ventrículos laterais estão dilatados. A atrofia é frequentemente observada no lobo frontal, menos no lobo parietal e ocasionalmente em todo o córtex. Ao exame microscópico, existe acentuada perda de neurônios estriatais, sendo que as alterações mais intensas são encontradas no núcleo caudado, especialmente em sua cauda e nas porções próximas aos ventrículos. As alterações patológicas ocorrem na direção medial para lateral no caudado e na direção dorsal para ventral no putâmen. O núcleo *accumbens* é a porção mais bem preservada do estriado. Tanto os neurônios grandes como os pequenos são afetados, mas, em geral, primeiramente ocorre a perda de neurônios pequenos. Os neurônios espinhosos de tamanho médio que usam o ácido γ-aminobutírico como neurotransmissor, juntamente com a encefalina, a dinorfina e a substância P, são especificamente afetados. Duas populações de neurônios são relativamente poupadas: os neurônios diaforase-positivos que contêm óxido nítrico sintase, e os neurônios grandes colinesterase- positivos. Ambos parecem servir como interneurônios locais. Existe ainda gliose fibrilar, que é mais extensa do que uma reação habitual por perda neuronal. Existe uma relação direta entre o grau de degeneração do estriado e a gravidade clínica. Agregados de proteína contendo huntingtina podem ser encontrados nos neurônios do estriado e do córtex cerebral (Fig. 28-42, *detalhe*).

FIGURA 28-42 Doença de Huntington. Hemisfério normal à esquerda comparado com o hemisfério com doença de Huntington à direita, mostrando atrofia do estriado e dilatação ventricular. *Detalhe*, As inclusões intranucleares de neurônios estão destacadas por imuno-histoquímica contra ubiquitina. (Cortesia do Dr. J-P Vonsattel, Columbia University, New York.)

Aspectos Clínicos

A perda de neurônios estriatais médios espinais pode levar à desregulação dos circuitos dos núcleos da base que modulam a eferência motora. Esses neurônios normalmente atuam para deprimir a atividade motora. Dessa forma, a neurodegeneração na DH leva ao aumento da eferência motora, frequentemente manifestada por coreoatetose. As alterações cognitivas associadas à doença provavelmente se relacionam à perda neuronal do córtex cerebral.

O início da doença é mais comum na 3ª e 4ª décadas de vida e está relacionada à extensão de repetições CAG no gene *HTT*. Os sintomas motores precedem o prejuízo cognitivo. O distúrbio de movimento na DH é coreiforme, com aumento de movimentos involuntários bruscos em todas as partes do corpo, sendo que os movimentos de contorção das extremidades são típicos. Os primeiros sintomas de disfunção cortical superior incluem alterações da memória e distúrbios cognitivos e afetivos, e progridem para demência grave. Embora indivíduos com DH tenham um risco aumentado de suicídio, infecções intercorrentes são a principal causa de óbito. Dada a capacidade de triagem de mutações causadoras de doenças, pode-se supor que a triagem genética de indivíduos em risco seria de rotina. No entanto, esse é um exemplo de uma situação em que a capacidade de detectar a probabilidade de doença ultrapassou qualquer tratamento possível. Assim, na ausência de uma terapia eficaz, e dada a natureza da doença devastadora, não é inteiramente claro que a triagem seja ética.

Degenerações Espinocerebelares

Essas doenças degenerativas envolvem o cerebelo, juntamente com outros componentes do sistema nervoso, normalmente a medula espinal (ambos os tratos que se projetam para o cerebelo, assim como as colunas dorsais, que não o fazem) e o nervo periférico. Por causa da localização anatômica das lesões, os sintomas clínicos geralmente incluem ataxia cerebelar e sensitiva, espasticidade, e neuropatia periférica sensório-motora. Apesar da sobreposição de regiões de envolvimento, esse é um grupo muito heterogêneo de doenças a nível clínico, genético e patológico, com diferenças nos padrões de herança, idade de início, e os sinais e sintomas. O que é comum entre

eles é a presença de perda neuronal, muitas vezes sem outras alterações distintas além de glioses, nas áreas afetadas. A análise genética continua mudando a nossa classificação dessas doenças, mas, frustrantemente, isso ainda tem de promover uma visão mais clara da sua patogenia ou para tratamentos eficazes.

O *termo ataxia espinocerebelar* (AEC) é normalmente aplicado a uma série de transtornos autossômicos dominantes herdados. Também vamos discutir brevemente duas das doenças autossômicas recessivas mais comuns que se caracterizam por uma degeneração espinocerebelar, ataxia de Friedreich e ataxia-telangiectasia. Finalmente, há um pequeno conjunto de distúrbios hereditários caracterizados por episódios de ataxia ou outros sintomas de disfunção do cerebelo, os quais são principalmente associados com mutações nos genes para as subunidades de canais de íons.

Ataxias Espinocerebelares

Esse é um grupo de doenças geneticamente distintas, caracterizadas por sinais e sintomas que se referem ao cerebelo (ataxia progressiva), ao tronco encefálico, à medula espinal e aos nervos periféricos, assim como outras regiões encefálicas em diferentes subtipos. No aspecto patológico, elas são caracterizadas pela perda neuronal das áreas afetadas e degeneração secundária dos tratos da substância branca.

Genética Molecular

A lista de AECs se expandiu para mais de 30 entidades distintas, com *loci* genéticos determinados para mais de metade deles. Três tipos diferentes de mutações são reconhecidas:

- *Doenças poliglutaminas* ligadas à expansão de uma repetição de CAG, semelhante à DH. Cada uma das sete formas de AEC associadas a esse mecanismo tem uma proteína distinta em que o trato poliglutamínico expandido ocorre, com inclusões intranucleares que ocorrem nos neurônios, sugerindo o envolvimento de mecanismos patogênicos anteriormente discutidos para a doença de Huntington. O grupo de doenças poliglutamínicas inclui SCA1, SCA2, SCA3 (também conhecida como *doença de Machado-Joseph*), SCA6, SCA7 (relativamente única na medida em que inclui a perturbação visual), SCA17, e atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA).
- *Expansão de repetições de região não codificantes*, semelhante à distrofia miotônica. Há atualmente cinco formas de AEC em que esse mecanismo parece estar subjacente à doença, cada uma ligada a um *locus* genético diferente. Esse grupo inclui SCA8, SCA10, SCA12, SCA31 e SCA36. A conexão entre a expansão dessas repetições e as manifestações da doença permanece desconhecida.
- *Mutações pontuais*. Outras 10 das AECs estão associadas com mutações em vários genes cuja expressão não é restrita aos neurônios e que codificam para proteínas de funções majoritariamente desconhecidas.

Continua a existir uma necessidade significativa de investigação para ultrapassar essa lacuna entre o conhecimento genético e a patogenia da doença.

Ataxia de Friedreich

A ataxia de Friedreich é uma doença autossômica recessiva com ataxia progressiva, espasticidade, fraqueza, neuropatia sensorial e cardiomiopatia. Ela geralmente começa na 1ª década de vida com ataxia da marcha, seguida por imperícia manual e disartria. Os reflexos profundos estão diminuídos ou ausentes, porém o reflexo cutâneo plantar está tipicamente presente. A posição articular e a sensibilidade vibratória se encontram prejudicadas, e algumas vezes ocorre diminuição da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil superficial. A maior parte dos indivíduos afetados desenvolve pés cavos e cifoescoliose. A maioria dos pacientes torna-se dependente de cadeiras de rodas após 5 anos do início, e a expectativa de vida é geralmente limitada a 40 ou 50 anos de idade. A cardiomiopatia que acompanha está associada a uma alta incidência de arritmias e insuficiência cardíaca congestiva, que contribuem para as mortes de indivíduos mais afetados. É encontrada associação com diabetes em 25% dos pacientes.

A ataxia de Friedreich é causada pela expansão de uma repetição de um trinucleotídeo GAA no primeiro íntron de um gene no cromossomo 9q13 que codifica a *frataxina*, uma proteína encontrada na membrana interna mitocondrial onde está envolvida na montagem de enzimas de fragmentação de ferro-enxofre dos complexos I e II. Os indivíduos afetados têm níveis extremamente baixos de proteína, e a gravidade do curso da doença pode estar correlacionada com um melhor nível de frataxina do que com o grau de expansão de repetição de GAA.

Com a frataxina mitocondrial reduzida, há uma redução na fosforilação oxidativa mitocondrial (semelhante ao defeito na encefalomiopatia mitocondrial), bem como aumento de ferro livre; a presença de ferro livre no interior da mitocôndria pode contribuir para o estresse oxidativo. Quase todos os casos de ataxia de Friedreich estão associados com a expansão da repetição de GAA em ambos os alelos, mas o mesmo fenótipo da doença é observado quando um alelo tem uma expansão repetida e o outro guarda uma mutação pontual.

Morfologia

A medula espinal mostra perda de axônios e gliose na coluna posterior, nas porções distais do trato corticoespinal e nos tratos espinocerebelares. Existe degeneração dos neurônios na medula espinal (coluna de Clarke), no tronco encefálico (núcleos do VIII, X e XII nervos cranianos), no cerebelo (núcleo dentado e células de Purkinje do verme superior) e nas células de Betz do córtex motor. Os grandes neurônios dos gânglios das raízes dorsais estão diminuídos em número; seus grossos neurônios mielinizados, que se dirigem tanto às raízes dorsais quanto à coluna dorsal, sofrem degeneração secundária. O coração aumenta de tamanho e pode ter adesões pericárdicas. A destruição multifocal das fibras miocárdicas com inflamação e necrose é encontrada em cerca da metade dos indivíduos afetados quando submetidos à necropsia.

Ataxia-Telangiectasia

A ataxia-telangiectasia (Cap. 7) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por síndrome atáxica-discinética que inicia na infância, com subsequente aparecimento de telangiectasias na conjuntiva e na pele, além de imunodeficiência. O gene mutado na ataxia-telangiectasia (*ATM*) no cromossomo 11q22-q23 codifica uma cinase com papel crítico na orquestração da resposta celular à quebra da dupla-fita de DNA. Além desse papel crítico celular, a proteína ATM também contribui para diversas outras vias, incluindo a facilitação da apoptose, a manutenção dos telômeros, a homeostase mitocondrial, a resposta ao estresse oxidativo, e a manutenção do sistema de degradação ubiquitina-proteossômico. Não se sabe ainda quais dessas vias contribuem para o fenótipo degenerativo observado na definição da perda de proteína ATM em neurônios. Curiosamente, existem padrões comparáveis de neurodegeneração associada a outras doenças ligadas a uma perturbação nos processos de reparação da ruptura da cadeia de DNA.

Morfologia

As anomalias predominantes estão no cerebelo, com perda das células granulares e de Purkinje. Ocorre também degeneração das colunas dorsais, dos tratos espinocerebelares, de células do corno anterior e neuropatia periférica. As lesões telangiectásicas são encontradas no SNC, assim como na conjuntiva e na pele da face, do pescoço e dos braços. As células em muitos órgãos (p. ex., as células de Schwann dos gânglios da raiz dorsal e dos nervos periféricos, as células endoteliais, os pituicitos) mostram um aumento bizarro dos núcleos, que ficam duas a cinco vezes maiores e são denominados de *anficitos*. Os linfonodos, o timo e as gônadas são hipoplásicos.

Aspectos Clínicos

A doença é inexoravelmente progressiva e o óbito ocorre no início da 2ª década. Os sintomas iniciais são comumente infecções sinopulmonares de repetição e instabilidade ao andar. Posteriormente, nota-se que a fala é disártrica e surgem anomalias na movimentação ocular. Muitos indivíduos afetados desenvolvem neoplasias linfoides, que são na maioria das vezes leucemias de células T.

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

A ELA é uma doença progressiva em que há perda de neurônios motores superiores do córtex cerebral e de neurônios motores inferiores na medula espinal e no tronco cerebral. A perda desses neurônios resulta em denervação muscular, produzindo fraqueza que se torna profunda enquanto a doença progride. É uma doença relativamente rara, com incidência de cerca de dois casos por 100.000 habitantes, que afeta homens

com frequência ligeiramente maior do que mulheres e se manifesta clinicamente a partir da 5ª década de vida. A ELA esporádica é mais comum do que a ELA familiar (ELAF), que pode representar até 20% dos casos.

Patogenia e Genética Molecular

Tanto a ELA esporádica quanto a familiar estão associadas com a degeneração de neurônios motores superiores e inferiores, muitas vezes em associação com a evidência de acúmulo de proteína tóxica. Perto de duas dúzias de *loci* genéticos foram identificadas como causadoras de ELA familar, com quase todos sendo distúrbios autossômicos dominantes. Uma das formas hereditárias mais precoces descobertas de ELA tem mutações no gene que codifica a dismutase superóxido de cobre-zinco (*SOD1*) no cromossomo 21; essa variante é responsável por cerca de 20% dos casos familiares. Uma ampla variedade de mutações *missense* foi identificada ao longo do gene. A mutação A4V é a mais comum nos Estados Unidos; está associada a uma evolução rápida e envolvimento raro dos neurônios motores superiores.

Inicialmente, a identificação de mutações de *SOD1* sugeriu que a lesão neuronal na ELA pode refletir uma capacidade diminuída de desintoxicar radicais livres, mas acredita-se agora que as mutações levam a um fenótipo de ganho de função adverso associado à proteína mutante SOD1. Parece que a proteína mutante SOD1 se desdobra e forma agregados (que podem incluir proteína de tipo selvagem) e resulta em lesão celular através de uma variedade de mecanismos, incluindo perturbação da função do proteossoma e autofagia, efeitos diretos no transporte axonal e função mitocondrial ou sequestro de outras proteínas dentre os agregados. O acúmulo de agregados de proteínas pode, eventualmente, desencadear a resposta da proteína desdobrada, com início posterior da apoptose. O desenvolvimento de SOD1 agregado também foi observado em ELA sem mutações neste gene, o que sugere que essa via a lesões celulares pode contribuir para a ELA esporádica, também. Por essa razão, métodos para limpar SOD1 desdobrada estão sendo desenvolvidos como formas terapêuticas. A importância geral dos processos de degradação de proteínas é reforçada pela descoberta de uma gama de mutações incomuns e implicação de genes na degradação de proteínas que também estão associados com a ELA familiar.

A mutação mais comum que dá origem a ELA e DLFT simultaneamente é uma ampliação de uma repetição de hexanucleotídeo na região 5′ não traduzida de um transcrito de função desconhecida, C9orf72. Essa mutação é estimada como sendo a base de até 40% da ELA familiar e uma fração menor do que parecem ser casos esporádicos de ELA. Uma tradução não iniciada em AUG (em todos os três enquadramentos de leitura) pode ocorrer a partir dessas repetições expandidas, e têm sido encontrados depósitos neuronais das proteínas derivadas no contexto da mutação. Se esses novos agregados proteicos contribuem para a lesão celular, permanece desconhecido.

Outros *loci* genéticos que causam ELA e DLFT codificam proteínas com capacidade de ligação de RNA, como a TDP-43 e FUS. A ligação subjacente entre as proteínas alteradas de ligação de RNA e as manifestações de doença do neurônio motor ainda não foram esclarecidas. Possivelmente, a depleção nuclear de TDP-43 resulta em processamento impróprio de alguns RNAs, enquanto a agregação das proteínas no citoplasma ativa a resposta da proteína desdobrada comum a muitas das proteinopatias.

Morfologia

As raízes anteriores da medula espinal são muito finas (Fig. 28-43*A*) devido à perda de fibras de neurônios motores inferiores, e o giro motor pré-central no córtex pode ser atrófico especialmente em casos graves. Existe uma redução no número de neurônios do corno anterior, ao longo do comprimento da medula espinal, associada à gliose reativa. Achados similares são encontrados nos núcleos dos nervos cranianos hipoglosso, ambíguo e motor do trigêmeo. Os neurônios remanescentes frequentemente contêm inclusões citoplasmáticas PAS-positivas, denominadas corpúsculos de Bunina, que parecem ser remanescentes de vacúolos autofágicos. Os músculos esqueléticos que são inervados pelos neurônios motores inferiores degenerados mostram sinais de atrofia neurogênica. A perda dos neurônios motores superiores leva à degeneração dos tratos corticoespinais, resultando em perda de volume e ausência de fibras mielinizadas, o que é particularmente evidente nos segmentos medulares mais baixos (Fig. 28-43*B*).

FIGURA 28-43 Esclerose lateral amiotrófica. **A,** Segmento da medula espinal visto a partir das superfícies anterior (acima) e posterior (abaixo), mostrando atenuação das raízes anteriores (motoras) comparadas com as raízes posteriores (sensoriais). **B,** Medula espinal mostrando perda de fibras mielinizadas (sem coloração) dos tratos corticoespinais, assim como degeneração das raízes anteriores.

Aspectos Clínicos

Os sintomas iniciais incluem fraqueza assimétrica das mãos, que se manifesta por dificuldade em segurar objetos e de realizar atividades motoras finas, e cãibras e espasticidade dos braços e das pernas. À medida que a doença

progride, a força e o volume muscular diminuem e ocorrem contrações involuntárias de unidades motoras individuais, chamadas de fasciculações. A doença finalmente envolve os músculos respiratórios, levando a surtos de infecção pulmonar. Enquanto a maioria dos indivíduos afetados tem uma combinação de envolvimento dos neurônios motores tanto superiores quanto inferiores, tal como determinado por características clínicas e exame patológico, existem outros padrões observados. O termo *atrofia muscular progressiva* aplica-se aos casos relativamente raros em que o envolvimento do neurônio motor inferior predomina, enquanto a *esclerose lateral primária* refere-se aos casos com envolvimento do neurônio motor superior na maior parte. Em alguns indivíduos afetados, a degeneração dos núcleos motores dos nervos cranianos do tronco encefálico inferior ocorre precocemente e progride rapidamente, um padrão citado como *paralisia bulbar progressiva* ou *ELA bulbar*. Nesses indivíduos, as anomalias de deglutição e de fonação predominam e o curso clínico é inexorável em um período de 1 a 2 anos. Quando o envolvimento bulbar é menos grave, cerca de metade dos indivíduos afetados permanece viva 2 anos após o diagnóstico. Os neurônios motores que inervam os músculos extraoculares são os últimos envolvidos em ELA; com longa sobrevida, geralmente associada a suporte ventilatório, até mesmo essa forma de saída do motor falha. Os casos familiais desenvolvem sintomas mais precocemente do que os esporádicos, porém a evolução clínica é comparável.

Enquanto a ELA é considerada uma doença do sistema motor, é evidente que uma fração significativa de indivíduos afetados também tem evidências de doença cerebral cortical mais generalizada. A apresentação clínica da doença cerebral é geralmente na forma de uma demência lobar frontotemporal (DLFT), com descobertas patológicas mais frequentemente semelhantes às da DLFT associadas com inclusões de TDP-43. A ligação mecanicista entre esses dois processos é ainda reforçada pela presença de TDP-43 contendo inclusões em muitos casos de ELA, bem como a partilha parcial de alterações genéticas em ELA e DLFT.

Outras Doenças dos Neurônios Motores

Atrofia Muscular Bulboespinal (Doença de Kennedy)

Essa doença de repetição de expansão de poliglutamina ligada ao cromossomo X é caracterizada por amiotrofias distais do membro e sinais bulbares, como atrofia e fasciculações da língua e disfagia, associadas com a degeneração de neurônios motores inferiores na medula espinal e do tronco cerebral. A repetição expandida ocorre no primeiro éxon do receptor de androgênio, e resulta em insensibilidade de androgênio, ginecomastia, atrofia testicular e oligospermia. A base para o envolvimento dos neurônios motores seletivos não é clara, mas como em outras doenças poliglutamínicas de expansão tais como a doença de Huntington e formas de atrofia espinocerebelar, há inclusões intranucleares que contêm a proteína envolvida. A lesão celular depende da ligação do androgênio ao receptor anormal e à interação subsequente com o DNA. Terapias destinadas a reduzir os níveis de androgênio foram eficazes em modelos animais e podem ser capazes de melhorar a doença em seres humanos.

Atrofia Muscular Espinal

A atrofia muscular espinhal (AME) inclui um grupo de doenças geneticamente ligadas desde a infância com perda acentuada de neurônios motores inferiores, resultando em fraqueza progressiva. A forma mais grave é a com a maior brevidade do início (AME tipo I, doença de Werdnig-Hoffmann), com o início durante o 1° ano de vida e morte tipicamente dentro de 2 anos. Outras formas, com início mais tardio, têm cursos mais graduais; na AME tipo III (doença de Kugelberg-Welander), a deficiência motora geralmente surge na infância mais tardia e na adolescência. A gravidade da doença está relacionada com o nível de uma proteína (denominada SMN) que é envolvida na montagem do spliceossoma; há *puncta* nuclear diminuída contendo SMN em células de indivíduos afetados. A maioria das proteínas de SMN vem de transcrições de mRNA derivadas do gene *SMN1* no cromossomo 5q. Há um gene *SMN2* adjacente que difere por alguns pares de bases, incluindo alterações que diminuem a eficácia da inclusão de um éxon no mRNA. A proteína SMN que não possui essa região é muito menos estável do que a proteína de comprimento completo. Todas as formas de SMA estão associadas com a interrupção de *SMN1* (geralmente através de deleção), com as diferenças no fenótipo clínico determinadas pela variação do número de cópias do gene *SMN2*. Os métodos de alteração do *splicing* de transcrições derivadas de *SMN2* estão sendo explorados como novas abordagens terapêuticas para essas doenças.

Conceitos-chave

Doenças Neurodegenerativas

- As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda neuronal progressiva envolvendo circuitos neuronais específicos e regiões específicas do cérebro. A maioria dessas doenças está associada com o acúmulo de agregados de proteínas anormais, tipicamente sob a forma de inclusões celulares. O fenótipo clínico reflete os padrões de envolvimento do cérebro mais do que o tipo de inclusões.
- Essas doenças podem ser agrupadas por apresentação clínica em: demências, doenças do movimento hipocinéticas (incluindo as formas de parkinsonismo), distúrbios do movimento hipercinético, ataxia cerebelar e doenças neuromotoras.
- Entre as demências, a DA (com placas de Aβ e emaranhados de tau) é a mais comum; outras doenças demenciais incluem predominantemente as várias formas de DLFTs (ambas as formas com lesões contendo tau e com outros tipos de inclusões) e demência com corpúsculos de Lewy (com lesões contendo α-sinucleína).
- Entre os distúrbios de movimento hipocinético, a doença de Parkinson é o mais comum, novamente com inclusões contendo α-sinucleína; outras doenças que incluem parkinsonismo como parte dos sintomas incluem PSP e CBD (ambas formas de tauopatia).
- A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a forma mais comum de doença neuromotora, com diversas causas genéticas, bem como formas esporádicas.

Doenças Metabólicas Genéticas

O rompimento de processos metabólicos em neurônios e células gliais, especialmente aqueles envolvidos em vias de síntese ou degradação que são específicas para o sistema nervoso, resulta em doenças que se apresentam normalmente no início da vida e progridem. Alguns desses transtornos se manifestam no período pós-natal imediato, enquanto outros surgem mais tarde no desenvolvimento. No geral, formas dessas doenças com início mais prematuro tendem a ter cursos clínicos mais rápidos e agressivos.

Sistemas de classificação atuais baseiam-se nas células ou compartimento afetado (substância neuronal ou branca), organela subcelular afetada (p. ex., lisossomo, peroxissoma, ou mitocôndria) ou via metabólica afetada (p. ex., esfingolipidoses ou glicogenoses). A classificação que se segue baseia-se em grande parte nos compartimentos celulares que são principalmente afetados, uma vez que esses se correlacionam bem com os sintomas clínicos e exames radiológicos.

- As *doenças de depósito neuronal* são quase sempre de herança recessiva e causam deficiência específica de enzima envolvida com o catabolismo de esfingolipídios (incluindo os gangliosídeos), mucopolissacarídeos ou mucolipídios. São com frequência caracterizadas por acúmulo do substrato da enzima no lisossomo dos neurônios, levando à morte. O envolvimento de neurônios corticais leva à perda de funções cognitivas e pode ainda causar convulsões.
- *Leucodistrofias* são distúrbios autossômicos recessivos causados principalmente por mutações nos genes que codificam enzimas envolvidas na síntese ou no catabolismo de mielina. Algumas dessas doenças envolvem enzimas lisossomais, e outras afetam enzimas dos peroxissomos. O envolvimento difuso da substância branca leva à deterioração das funções motoras, à espasticidade, à hipotonia e à ataxia.
- *Encefalomiopatias mitocondriais* são um grupo de distúrbios da fosforilação oxidativa que, muitas vezes, afetam vários tecidos, incluindo o músculo esquelético (Cap. 27). Quando envolvem o cérebro, a substância cinzenta é mais severamente afetada do que a substância branca, como é de se esperar devido ao aumento das necessidades metabólicas de neurônios. Essas doenças podem ser causadas por mutações no genoma mitocondrial ou nuclear.

Doenças de Depósito Neuronal

Esses distúrbios são caracterizados pelo acúmulo de material de armazenamento nos neurônios, tipicamente seguidas de morte neuronal. As manifestações neurológicas que resultam dessa disfunção ou

morte neuronal são, na maioria das vezes, convulsões, bem como perda generalizada da função neurológica. Enquanto muitos desses distúrbios são associados com *deficits* de enzimas específicas que resultam no acúmulo de substrato, outros parecem ser causados por defeitos na proteína ou lipídio trafegando dentro de neurônios. Essa é uma ampla classe de distúrbios, com heterogeneidade genética mesmo para entidades clinicamente homogêneas. Métodos moleculares atuais permitem o sequenciamento de todo o exoma e do genoma, o que está levando a mudanças na classificação desses distúrbios. Vários exemplos dessas doenças, como a doença de Tay-Sachs e doenças de Niemann-Pick e mucopolissacaridoses, estão descritos no Capítulo 5. As lipofuscinoses ceroides são doenças raras, em que os pigmentos de lipídios se acumulam nos neurônios, e a disfunção neuronal resultante conduz a uma combinação de cegueira, convulsões e deterioração cognitiva e motora.

Leucodistrofias

Esses distúrbios são causados por mutações de genes cujos produtos estão envolvidos na geração, no volume, ou na manutenção da mielina. A função normal do cérebro depende tanto das conexões entre os neurônios quanto da integridade dos próprios neurônios, e portanto o dano progressivo e cumulativo de fibras mielinizadas que aparece nas leucodistrofias tem consequências devastadoras. Vários recursos clínicos separam leucodistrofias de doenças desmielinizantes: as leucodistrofias normalmente apresentam uma perda insidiosa e progressiva da função cerebral, muitas vezes em idades mais jovens, e estão associadas com alterações difusas e simétricas em exames de imagem. Enquanto muitas das leucodistrofias são causadas por defeitos enzimáticos individuais resultantes em alteração do metabolismo de lipídios associados à mielina, uma variedade de outras alterações genéticas pode levar a doenças da massa branca. Os exemplos seguintes são representativos desse espectro de distúrbios.

- A **doença de Krabbe** é uma leucodistrofia autossômica recessiva resultante da *deficiência de galactocerebrosídeo β-galactosidase* (galactosilceramidase), a enzima necessária para o catabolismo de galactocerebrosídeo em ceramida ou galactose. Como consequência do catabolismo prejudicado de galactocerebrosídeo no cérebro, uma via catabólica alternativa desvia o galactocerebrosídeo para a galactosilesfingosina; níveis elevados desse composto são citotóxicos. A evolução clínica é rapidamente progressiva, com início dos sintomas entre os 3 e 6 meses de idade. A sobrevivência acima dos 2 anos de idade é incomum. O encéfalo apresenta perda de mielina e de oligodendrócitos no SNC e ocorre um processo similar nos nervos periféricos (Fig. 28-44). Os neurônios e os axônios são relativamente poupados. A única característica diagnóstica da doença de Krabbe é a ocorrência de agregados de macrófagos engurgitados (*células globoides*) no parênquima e ao redor dos vasos sanguíneos (Fig. 28-44, *detalhe*). O transplante de células-tronco hematopoiéticas, que permite o repovoamento do SNC com micróglia enzimaticamente competente, provou ser benéfico, particularmente quando realizado antes de os *deficits* neurológicos aparecerem (o que também é verdade para a leucodistrofia metacromática).

FIGURA 28-44 Doença de Krabbe. A maior parte da substância branca está cinza-amarelada por causa da perda da mielina. *Detalhe*, Células "globoides" são características da doença.

- A **leucodistrofia metacromática** é uma doença autossômica recessiva e resulta da deficiência da *enzima lisossômica arilsulfatase A*. Essa enzima, presente em diversos tecidos, quebra o sulfato de lipídios que contêm sulfato (sulfatídeos), que é a primeira etapa em sua degradação. Portanto, deficiência da enzima leva a um acúmulo dos sulfatídeos, especialmente o sulfato de cerebrosídeo. Esses sulfatídeos têm uma gama de ações biológicas que pode contribuir para a lesão da substância branca, incluindo inibir a diferenciação de oligodendrócitos e obter uma resposta pró-inflamatória da micróglia e dos astrócitos. As características histológicas mais marcantes são a desmielinização e a consequente gliose. Espalhados em toda a substância branca se encontram macrófagos com citoplasma vacuolizado. Os vacúolos ligados à membrana contêm estruturas cristaloides complexas compostas de sulfatídeos. Quando ligados a certos corantes, como o azul de toluidina, os sulfatídeos alteram o espectro de absorbância do corante, uma propriedade conhecida como *metacromasia*. Material metacromático semelhante pode ser detectado nos nervos periféricos e na urina, sendo esta última um método sensível de estabelecimento do diagnóstico.
- A **adrenoleucodistrofia** é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, associada a mutações em um membro da família do cassete transportador de proteínas (ABCD1) com ligação em ATP, que está envolvido no transporte de moléculas para o peroxissoma. Na forma típica da doença, jovens do sexo masculino apresentam alterações comportamentais e insuficiência adrenal. A doença é caracterizada por uma incapacidade dos peroxissomos em metabolizar de forma adequada os ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML), o que determina uma elevação dos AGCMLs no soro. Os sintomas resultam de uma perda progressiva da mielina no sistema nervoso central e nos nervos periféricos, assim como a insuficiência adrenal. Ocorre perda de mielina,

acompanhada de gliose e extensa infiltração linfocítica. Pode ocorrer atrofia do córtex adrenal, podendo ser encontrado acúmulo de AGCML nas células remanescentes. Um distúrbio alélico se apresenta em adultos (de ambos os sexos) como uma doença do nervo periférico predominante e lentamentemente progressiva, conhecida como *adrenomieloneuropatia*; os sintomas em mulheres portadoras são geralmente mais leves. Alguns dos distúrbios da biogênese peroxissomal também se manifestam como uma leucodistrofia, particularmente no transtorno do espectro de Zellweger.

Ocorre uma grande variedade de outras formas de leucodistrofia, algumas com defeitos no metabolismo de lipídios. Vários outros mecanismos de lesão seletiva à massa branca foram identificados, incluindo as mutações em genes que codificam as proteínas necessárias para a formação de mielina (*doença de Pelizaeus-Merzbacher*) ou de proteínas de filamento intermediário, tais como a GFAP (*doença de Alexander*), e vários genes para as subunidades de iniciação da tradução do fator eIF2B (*leucoencefalopatia de desaparecimento da massa branca*).

Encefalomiopatias Mitocondriais

Distúrbios de geração de energia podem causar uma série de doenças neurológicas, muitas vezes em associação a anomalias em outros tecidos. Embora muitas das doenças hereditárias de fosforilação oxidativa mitocondrial se apresentem na forma de doenças musculares (Cap. 27), a dependência crítica dos neurônios na fosforilação oxidativa para a geração de ATP é refletida no envolvimento frequente do SNC nesses transtornos.

O genoma mitocondrial, que é inteiramente herdado da mãe, codifica apenas 13 proteínas, 22 tRNAs e dois rRNAs. O restante das proteínas envolvidas na função mitocondrial é codificado pelo genoma nuclear, incluindo aqueles que estão envolvidos na fosforilação oxidativa, no metabolismo e estrutura mitocondriais, assim como a biogênese, a cisão e fusão e a replicação do DNA mitocondrial. Assim, algumas doenças mitocondriais mostram transmissão materna porque os genes afetados encontram-se no genoma mitocondrial, mas muitos outros, não. Existe uma relação entre genótipo e fenótipo complexos nesses distúbios: a mesma mutação pode se manifestar como fenótipos diferentes, e o mesmo fenótipo pode resultar de uma das várias mutações.

Um aspecto crítico adicional para a compreensão das doenças mitocondriais é a *heteroplasmia*, que descreve a condição em que as células têm uma mistura de mitocôndrias normais e anormais (tipicamente na configuração de uma mutação do genoma mitocondrial). A expressão da doença pode ser diferente de célula para célula, dependendo da proporção de células que transportam as mitocôndrias normais e mutantes. Em geral, doenças mitocondriais no SNC visam seletivamente neurônios e massa cinzenta; a interrupção da geração de energia muitas vezes se reflete em níveis de lactato elevado nos tecidos, o que pode ser comprovado por métodos de imagem espectroscópicos. Em nível histológico, pode haver perda de coloração para a atividade enzimática da oxidase do citocromo C.

- **A encefalomiopatia mitocondrial, acidose lática, e episódios tipo AVC (MELAS, do inglês, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*)** é caracterizada por episódios recorrentes de disfunção neurológica aguda, alterações cognitivas e evidências de envolvimento muscular, com fraqueza e acidose lática. Os episódios similares a acidentes vasculares cerebrais são com frequência associados a *deficits* reversíveis que não correspondem bem a territórios vasculares específicos. Patologicamente, observam-se áreas de infarto, frequentemente com proliferação vascular e calcificações. Estudos demonstraram que tanto os neurônios quanto as células musculares lisas vasculares alteraram a expressão da citocromo c oxidase, sugerindo que a patogenia subjacente seja impulsionada pelas alterações metabólicas em neurônios, bem como pela capacidade da vasculatura cerebral para responder. A mutação mais frequente observada em MELAS é no gene que codifica o tRNA-leucina mitocondrial (MTTL1).
- **Epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (MERRF, do inglês, *myoclonic epilepsy and ragged red fibers*)** é uma doença de transmissão materna na qual os indivíduos afetados têm mioclonias, um tipo de distúrbio convulsivo, e evidência de miopatia. A miopatia é muitas vezes caracterizada por fibras vermelhas lesadas na biópsia muscular (Cap. 27). Também é um componente comum a presença de ataxia associada à perda neuronal do sistema cerebelar (incluindo a oliva inferior do bulbo, o córtex cerebelar e os núcleos profundos). A maioria dos casos de MERRF está associada a mutações no tRNAs em vez de na mutação do tRNA específico associado a MELAS.
- A **síndrome de Leigh** tem início precoce na infância e se caracteriza por acidose lática, parada no desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldade para se alimentar, convulsões, paralisia ocular externa e

fraqueza com hipotonia. O óbito em geral ocorre após 1 ou 2 anos. Ao exame histológico observam-se regiões de destruição do encéfalo com aparência espongiforme e proliferação vascular, multifocal e moderadamente simétrica. Os núcleos do tronco cerebral, o tálamo e o hipotálamo são envolvidos tipicamente, em geral de forma simétrica. Um amplo espectro de mutações foi identificado como causa da síndrome de Leigh, incluindo as mutações de DNA nuclear e mitocondrial, envolvendo os componentes de complexos da fosforilação oxidativa e proteínas envolvidas na montagem da cadeia de transporte de elétrons.

Conceitos-chave

Doenças Metabólicas Genéticas

- As mutações que interrompem vias metabólicas ou sintéticas podem afetar o sistema nervoso. Essas vias podem envolver processos celulares gerais ou aqueles relativamente específicos do sistema nervoso.
- As doenças com manifestação mais rápida são tipicamente mais graves com relação ao grau de danos e velocidade da progressão.
- As doenças de depósito neuronal são comumente distúrbios autossômicos recessivos. O achado característico é geralmente o acúmulo de material dentro dos neurônios, juntamente com evidências de morte neuronal. Convulsões são componentes comuns da apresentação clínica, combinadas com perda de função cognitiva.
- As leucodistrofias também são tipicamente autossômicas recessivas, com interrupção da síntese ou manutenção dos componentes da mielina. A disfunção motora, incluindo espasticidade, hipertonia ou hipotonia e ataxia, são aspectos comuns da apresentação clínica.
- As encefalopatias mitocondriais são um conjunto de distúrbios pleiotrópicos que envolvem neurônios e tecidos fora do sistema nervoso. Elas podem estar associadas com mutações no núcleo e também no genoma mitocondrial.

Doenças Tóxicas e Metabólicas Adquiridas

As doenças tóxicas e metabólicas adquiridas são causas relativamente comuns de doenças neurológicas. Essas doenças são discutidas no Capítulo 9, sendo que somente aspectos relevantes da patologia do SNC são apresentados a seguir.

Deficiências Vitamínicas

Deficiência de Tiamina (Vitamina B_1)

A *encefalopatia de Wernicke* é causada pela deficiência de tiamina, e é caracterizada pela aparência aguda de uma combinação de sintomas psicóticos e oftalmoplegia. Os sintomas agudos são reversíveis quando tratados com tiamina. No entanto, se não forem reconhecidos ou tratados, eles podem ser seguidos por uma condição prolongada e largamente irreversível, chamada de *síndrome de Korsakoff*, que é caracterizada clinicamente por perturbações da memória de curto prazo e confabulações. A síndrome é particularmente comum no contexto de alcoolismo crônico, mas também pode ser encontrada em indivíduos com deficiência de tiamina em decorrência de doenças gástricas, incluindo carcinoma, gastrite crônica e vômitos persistentes.

Morfologia

A encefalopatia de Wernicke caracteriza-se por focos de hemorragia e necrose dos corpúsculos mamilares e das paredes do terceiro e quarto ventrículos. As lesões iniciais mostram capilares dilatados com células endoteliais proeminentes. Subsequentemente, os capilares se tornam permeáveis, produzindo áreas hemorrágicas. Com o tempo, ocorre infiltração por macrófagos e o aparecimento de espaços císticos com macrófagos repletos de hemossiderina. Essas lesões crônicas predominam nos indivíduos com síndrome de Korsakoff. As lesões do núcleo dorsomedial do tálamo são as que aparentemente mais se correlacionam com o distúrbio de memória e a

confabulação.

Deficiência de Vitamina B_{12}

A degeneração subaguda combinada da medula espinal é causada pela deficiência de vitamina B_{12}, o que resulta em degeneração tanto do trato espinal ascendente quanto do descendente. As lesões são causadas por um defeito na formação de mielina; o mecanismo desse defeito não é conhecido. Os sintomas neurológicos podem se apresentar por poucas semanas, inicialmente como formigamento, dormência simétrica e leve ataxia das extremidades inferiores, e podem progredir e levar à fraqueza espástica das extremidades inferiores. Paraplegia completa pode ocorrer nas fases avançadas da doença. Com início rápido da terapia de reposição da vitamina, ocorre melhora clínica; no entanto, a recuperação é limitada caso já tenha se instalado paraplegia completa. Sob o exame microscópico, há um inchaço das camadas de mielina, o que produz vacúolos, nos tratos afetados; com o tempo os axônios também se degeneram. Nos estágios iniciais da doença, a porção torácica média da medula espinal é afetada, a partir de onde o processo pode se estender proximal e distalmente.

Sequelas Neurológicas de Distúrbios Metabólicos

Hipoglicemia

Uma vez que o cérebro requer glicose e oxigênio para a produção de sua energia, os efeitos celulares da diminuição da glicose se assemelham aos que ocorrem com a privação de oxigênio. Algumas regiões do cérebro são mais sensíveis à hipoglicemia que outras. A privação de glicose leva inicialmente à lesão seletiva dos grandes neurônios piramidais do córtex cerebral, que, quando grave, pode levar à necrose pseudolaminar do córtex, envolvendo predominantemente suas camadas profundas. O hipocampo também é vulnerável à depleção de glicose e pode mostrar uma acentuada perda de neurônios piramidais do setor de Sommer (área CA1 do hipocampo). As células de Purkinje do cerebelo são também muito sensíveis à hipoglicemia, embora em grau mais baixo do que na hipoxia. Caso a intensidade e a duração da hipoglicemia tenham gravidade suficiente, pode haver uma lesão difusa do encéfalo.

Hiperglicemia

A hiperglicemia, mais comumente associada ao controle inadequado do diabetes melito, e associada ou com cetoacidose ou com coma hiperosmolar, não suscita alterações morfológicas significativas no cérebro. Os indivíduos afetados ficam desidratados e apresentam confusão, estupor, e finalmente coma. A depleção de líquidos deve ser corrigida gradualmente, pois de outra forma pode ocorrer edema encefálico grave.

Encefalopatia Hepática

A encefalopatia encontrada no contexto da função prejudicada do fígado é acompanhada por uma resposta glial dentro do SNC. Os mediadores críticos parecem incluir a elevação dos níveis de amônia, além de citocinas pró-inflamatórias. Os astrócitos com núcleos aumentados e reatividade citoplasmática mínima, conhecidos como células de Alzheimer tipo II, aparecem no córtex cerebral e nos gânglios basais e outras regiões subcorticais de substância cinzenta.

Distúrbios Tóxicos

As lesões celulares e de tecidos a partir de agentes tóxicos são discutidas no Capítulo 9. Os aspectos de vários distúrbios tóxicos importantes de importância neurológica única são discutidos aqui.

Monóxido de Carbono

Muitos achados patológicos que se seguem a uma exposição aguda ao monóxido de carbono resultam a partir da alteração da capacidade de transportar oxigênio pela hemoglobina. Também pode haver efeitos locais a partir da interação do CO com o heme da citocromo C oxidase que inibe o transporte de elétrons na mitocôndria. A lesão seletiva dos neurônios das camadas III e V do córtex cerebral, do setor de Sommer do hipocampo e das células de Purkinje é bastante característica. A necrose bilateral do globo pálido também pode ocorrer, sendo esse achado

mais comum na hipoxia induzida por monóxido de carbono do que por outras causas. A desmielinização dos tratos da substância branca pode ser um evento tardio.

Metanol

A toxicidade do metanol afeta preferencialmente a retina, onde a degeneração das células ganglionares pode levar à cegueira. Também podem ocorrer necrose putaminal bilateral seletiva e necrose focal da substância branca, quando a exposição é grave. O formiato e outros metabólitos do metanol parecem contribuir para a toxicidade através da interrupção da fosforilação oxidativa e através da modificação das proteínas não enzimáticas. A toxicidade por metanol ocorre pela ingestão de bebidas alcoólicas ilegais (destilados caseiros) contaminadas com metanol, ou quando esse é usado como substituto do etanol.

Etanol

A experiência nos ensina que os efeitos da intoxicação aguda por etanol são reversíveis, mas o abuso crônico de álcool está associado à grande diversidade de sequelas neurológicas, incluindo a síndrome de Wernicke-Korsakoff a partir da deficiência de tiamina, que foi abordada anteriormente. Os efeitos tóxicos do consumo crônico de álcool podem ocorrer devido à sua ação direta ou secundários à deficiência nutricional. Disfunção cerebelar ocorre em cerca de 1% dos alcoolistas crônicos, associados a uma síndrome clínica de ataxia do tronco, instabilidade da marcha e nistagmo. As alterações histológicas são atrofia e perda das células granulares, predominantes na porção anterior do verme (Fig. 28-45). Em casos avançados, há perda das células de Purkinje e proliferação dos astrócitos adjacentes (*gliose de Bergmann*) entre a camada de células granulares depletadas e a camada molecular do cerebelo. A síndrome fetal alcoólica é discutida no Capítulo 10.

FIGURA 28-45 Degeneração cerebelar alcoólica. A porção anterior do verme (porção superior da figura) está atrófica com espaços aumentados entre as folhas.

Radiação

A exposição do cérebro à radiação pode ocorrer acidentalmente ou como parte de regimes terapêuticos para

tumores do cérebro. Conforme discutido no Capítulo 9, a exposição a altas doses de radiação (>10 Gy) pode causar náusea intratável, confusão, convulsões e rápida evolução para coma, seguida de óbito. Os efeitos tardios da radiação podem também se apresentar com sintomas de progressão rápida, incluindo cefaleia, náuseas, vômitos e papiledema, que podem surgir de meses a anos após a irradiação.

Os achados patológicos consistem em grandes áreas de necrose coagulativa, principalmente na substância branca, com todos os elementos de tecidos dentro da área submetida à necrose. Isso é acompanhado por edema acentuado no tecido circunjacente, juntamente com necrose fibrinoide vascular e eventual esclerose. A combinação de radiação e metotrexate, administrados simultânea ou sequencialmente, pode agir sinergisticamente para causar lesão tecidual. Conquanto sejam similares em aparência àquelas causadas unicamente por radiação, essas lesões são geralmente adjacentes aos ventrículos laterais, mas podem estar distribuídas ao longo da substância branca ou no tronco cerebral. Os axônios e os corpos celulares na vizinhança das lesões sofrem mineralização distrófica e existe gliose adjacente. A radiação pode induzir tumores, que surgem em geral anos após a radioterapia e incluem sarcomas, gliomas e meningiomas.

Conceitos-chave

Doenças Metabólicas Tóxicas e Adquiridas

- Certos estados de deficiência de vitaminas resultam em doença neurológica, bem como em distúrbios sistêmicos, com a tiamina e a vitamina B_{12} sendo as mais comuns.
- A demanda metabólica do SNC o faz altamente suscetível à lesão causada por hipoglicemia e à perda da capacidade da hemoglobina de transportar oxigênio, com toxicidade por monóxido de carbono.
- A exposição crônica a álcool pode resultar em lesão ao cerebelo, particularmente de verme anterior.
- A desordem metabólica pode interromper a função cerebral, geralmente sem alterações morfológicas detectáveis.

Tumores

A incidência anual de tumores do SNC varia de 10 a 17 por 100.000 pessoas para os tumores intracranianos e de uma a duas por 100.000 pessoas para os tumores intraespinais; a maioria compreende tumores primários e de um quarto a metade deles é metastático. Os tumores do SNC correspondem a 20% de todos os cânceres da infância. Em torno de 70% dos tumores do SNC na infância se originam na fossa posterior, sendo que, em adultos, uma proporção comparável de tumores tem origem no interior dos hemisférios cerebrais, acima do tentório.

Enquanto os patologistas elaboraram esquemas de classificação que distinguem entre as lesões benignas e malignas de acordo com a histologia, o curso clínico da doença de pacientes com tumores cerebrais também é fortemente influenciado por padrões de crescimento e localização. Assim, alguns tumores gliais com características histológicas benignas (baixa taxa de mitose, uniformidade celular e crescimento lento) infiltram-se em extensas regiões do encéfalo, podendo levar a graves *deficits* clínicos e tendo um mau prognóstico. Devido a essa capacidade de se infiltrar difusamente nas substâncias branca e cinzenta, o tumor pode não ser sensível à ressecção cirúrgica completa sem o comprometimento da função neurológica. Além disso, qualquer neoplasia do SNC, independentemente do grau histológico ou classificação, pode ter consequências letais se estiver situada em uma região crítica do cérebro; por exemplo, um meningioma benigno pode causar parada cardiorrespiratória se estiver situado na fossa posterior em uma posição que comprima os centros vitais da medula. Mesmo o mais maligno dos gliomas raramente se dissemina para fora do SNC. Os tumores são capazes de se espalhar através do LCR se eles invadirem o espaço subaracnóideo, e portanto podem estar associados à implantação ao longo do cérebro e da medula espinal, a uma certa distância do local original do tumor.

A classificação dos tumores é uma das artes da patologia, utilizando-se do reconhecimento tradicional de características histológicas e biológicas, combinadas com novas análises moleculares. Os protocolos de tratamento e estudos experimentais de tumores gliais são geralmente baseados na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que segrega os tumores em um dos quatro graus de acordo com seu comportamento biológico, variando de grau I a grau IV. De acordo com o esquema de classificação atual, lesões de diferentes graus sempre

recebem nomes diferentes. Quando os tumores recorrem, eles frequentemente mostram progressão para um grau histológico superior e adquirem um nome diferente. Isso, na verdade, representa progressão clonal do mesmo tumor, em vez de uma nova doença. Existe grande interesse em se identificar as células iniciais dos tumores (similares a células-tronco), que mantêm o crescimento tumoral e, portanto, podem ser alvos-chave de novas terapias.

As principais classes de tumores encefálicos primários a serem considerados aqui incluem gliomas, tumores neuronais, tumores pouco diferenciados, assim como uma pequena coleção de outros tumores. Além disso, discutiremos os tumores das meninges, bem como os tumores de nervos periféricos.

Gliomas

Os gliomas, o grupo mais comum de tumores encefálicos primários, incluem os *astrocitomas*, os *oligodendrogliomas* e os *ependimomas*. Esses tipos de tumores têm características histológicas singulares que formam a base para a classificação. Não se acredita mais que esses tumores derivem de seus tipos celulares específicos e maduros (astrócitos, oligodendrócitos e ependimais), mas, em vez disso, surgem a partir de uma célula progenitora que se diferencia preferencialmente em uma das linhagens celulares. Muitos desses tumores tipicamente ocorrem em certas regiões anatômicas dentro do cérebro, com distribuição etária e curso clínico característicos.

Astrocitoma

As duas principais categorias de tumores astrocíticos são os astrocitomas infiltrativos e astrocitomas mais localizados, dos quais os mais comuns são os astrocitomas pilocíticos. Os astrocitomas podem variar do grau I ao grau IV da OMS, podem ocorrer a partir da 1ª década de vida e podem ser encontrados em qualquer lugar ao longo no neuroeixo, a partir dos hemisférios cerebrais para a medula espinal.

Astrocitomas Infiltrativos

Esse tipo de neoplasia contribui com cerca de 80% dos tumores encefálicos primários em adultos. Normalmente encontrados nos hemisféricos cerebrais, também podem ocorrer no cerebelo, no tronco encefálico ou na coluna espinal, sendo mais frequentes na 4ª a 6ª décadas. Os sinais e sintomas mais comuns são crises convulsivas, cefaleia e *deficits* neurológicos focais relacionados ao local anatômico de envolvimento. Os astrocitomas infiltrativos mostram um espectro de diferenciação histológica que se correlaciona bem com o curso e a resposta clínica, sendo que, dentro deste espectro, os tumores variam de *astrocitoma difuso* (grau II/IV) até *astrocitoma anaplásico* (grau III/IV) a *gliobastoma* (grau IV/IV). Não há astrocitomas infiltrativos do grau I da OMS.

Genética Molecular

Reconheceu-se bem antes dos avanços modernos na análise genética que o glioblastoma tende a ocorrer em um dos dois contextos clínicos — mais comumente como uma nova doença manifestada, tipicamente em pacientes mais velhos (*glioblastoma primário*), e menos frequentemente em pacientes mais jovens, devido à progressão de um astrocitoma de grau inferior (*glioblastoma secundário*). Dados do *Cancer Genome Atlas Network* baseados no sequenciamento do genoma de gliomas malignos identificaram **padrões de alteração molecular no glioblastoma, o que coloca esses tumores em quatro subtipos moleculares: clássicos, pró-neurais, neurais e mesenquimais**.

- O *subtipo clássico*, que engloba a maioria dos glioblastomas primários, é caracterizado por mutações no gene supressor de tumores *PTEN*, deleções do cromossomo 10 e amplificação da oncogênese do *EGFR*. As deleções focais que envolvem o cromossomo 9p21, que resultam em deleção hemizigótica do gene supressor de tumores *CDKN2A*, também são comuns; você vai se lembrar que esse *locus* incomum codifica dois supressores de tumores, o p16/INK4a e o p14ARF, que funcionam ao aumentar a atividade do RB e do p53, respectivamente.
- O *tipo pró-neural*, que é o tipo mais comum associado ao glioblastoma secundário, é caracterizado por mutações do *TP53*, e mutações pontuais nos genes da isocitrato desidrogenase, *IDH1* e *IDH2*. O glioblastoma pró-neural também frequentemente mostra expressão excessiva do receptor para receptor α do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFRA). Os gliomas de baixo grau (astrocitomas de graus II e III)

também tendem a ter mutações no *TP53* e nos genes *IDH*, uma assinatura molecular que é levada adiante à medida que a neoplasia evolui para o grau mais alto, o glioblastoma secundário.

- O *tipo neural* é caracterizado por níveis mais altos de expressão de marcadores neuronais, incluindo o NEFL, GABRA1, SYT1 e o SLC12A5.
- O *tipo mesenquimal* é caracterizado por deleções do gene *NF1* no cromossomo 17, e baixa expressão da proteína NF1. Os genes envolvidos na via TNF e na via NF-κB são altamente expressados no glioblastoma mesenquimal.

O tema comum dessas diversas alterações genotípicas é aquele que mais afeta os dois marcos de câncer, a sinalização proliferativa e a evasão de supressores de crescimento. Por exemplo, a expressão excessiva do PDGFRA em glioblastomas pró-neurais e a mutação e amplificação dos genes *EGFR* nos glioblastomas clássicos levam ambas ao aumento da sinalização de receptores de tirosina-cinase. Você se lembra (do Cap. 7) que a tirosina-cinase estimula a sinalização RAS e PI3K, as quais agem juntas para mover as células da fase G1 para a S do ciclo celular, e para desregular o metabolismo celular de modo a promover o crescimento. Outros eventos comuns direta ou indiretamente inibem a função do RB e do p53. Com base no sequenciamento de todo o genoma, estima-se que uma combinação de mutações que ativam a RAS e a PI-3 cinase e que inativam o p53 e o RB está presente em 80% a 90% dos glioblastomas primários.

Adicionalmente, entre os astrocitomas de grau maior (graus III e IV da OMS), a presença da forma mutante do *IDH1* (predominantemente a mutação R123H) é associada a um resultado significativamente melhor do que nos tumores com o *IDH1* do tipo agressivo. Você se lembra que as mutações do *IDH1* criam uma atividade neomórfica das enzimas que geram 2-hidroxiglutarato, que parece contribuir para a oncogênese ao inibir enzimas que regulam a metilação do DNA, um exemplo de oncogênese através da desregulação epigenética (Cap. 7).

Morfologia

Os **astrocitomas difusos** são tumores mal definidos, cinza e infiltrativos, que se expandem e distorcem o cérebro invadido (Fig. 28-46). Esses tumores variam em tamanho, desde poucos centímetros a lesões extensas, que substituem todo um hemisfério. A superfície de corte de um tumor pode ser firme ou ecida e gelatinosa, sendo que também pode ser observada degeneração cística. O tumor pode aparecer bem demarcado no tecido encefálico adjacente, porém infiltração além das margens externas está sempre presente.

FIGURA 28-46 Astrocitoma difuso. **A,** O tumor frontal direito possui giros expandidos, que se encontram aplanados (*setas*). **B,** Ocorre expansão bilateral do septo pelúcido por um tumor vítreo e acinzentado.

Microscopicamente, os astrocitomas difusos têm uma densidade celular maior do que a da substância branca normal. Entre os núcleos celulares das células tumorais há uma extensa rede fibrosa de processos astrocíticos tênues positivos para GFAP que criam um fundo de aparência fibrilar. Há graus variáveis de pleomorfismo nuclear. A transição entre o tecido neoplásico e normal é indistinguível e as células tumorais podem ser vistas infiltrando o tecido normal a alguma distância da lesão principal.

Os **astrocitomas anaplásicos** apresentam regiões que são mais densamente celulares e possuem pleomorfismo nuclear maior; figuras mitóticas são frequentemente observadas. O termo **astrocitoma gemistocítico** é utilizado no caso de tumores em que o astrócito neoplásico predominante mostra um corpo celular eosinófilo brilhante a partir do qual emergem processos espessos e abundantes.

No **glioblastoma** (anteriormente chamado de *glioblastoma multiforme*, e por vezes ainda abreviado como GBM) as variações no aspecto do tumor de região para região são características (Fig. 28-47). Algumas áreas são firmes e brancas, outras são ecidas e amareladas devido à necrose, e ainda outras mostram regiões de degeneração cística e hemorrágica. O aspecto histológico do glioblastoma é semelhante ao do astrocitoma anaplásico, com os padrões adicionais de **necrose** e de **proliferação celular endotelial ou vascular**. Com frequência ocorre necrose no glioblastoma com um padrão de serpentina em áreas de hipercelularidade. As células tumorais se arranjam ao longo das bordas das regiões necróticas, produzindo um padrão histológico chamado de **pseudopaliçada** (Fig. 28-48). A proliferação de células vasculares é caracterizada por tufos de células empilhadas que causam uma protuberância para dentro da luz. O critério mínimo para esse padrão é a dupla camada das células endoteliais. Com importante proliferação de células vasculares os tufos formam uma estrutura semelhante a uma bola, o corpo glomeruloide. O VEGF, produzido por astrócitos malignos em resposta à hipoxia, contribui para essa alteração vascular característica. Como os padrões histológicos podem ser extremamente varáveis de uma região para outra de uma neoplasia, um único pequeno fragmento de biópsia pode não ser representativo dos piores aspectos do tumor.

FIGURA 28-47 **A,** A imagem por ressonância magnética coronal ponderada em T1 pós-contraste mostra uma grande massa no lobo parietal direito com "anel" de realce. **B,** Glioblastoma aparecendo como uma massa infiltrativa necrótica e hemorrágica.

FIGURA 28-48 Glioblastoma. Focos de necrose em pseudopaliçada de núcleos malignos e proliferação celular endotelial.

A **gliomatose cerebral** é um glioma difuso com infiltração extensiva de várias regiões do cérebro, em alguns casos o cérebro inteiro. Por causa dessa infiltração disseminada, esse processo segue um curso agressivo e é considerado uma lesão de grau III/IV.

Aspectos Clínicos

Os sintomas presentes nos astrocitomas infiltrativos dependem, em parte, da localização e da velocidade de crescimento do tumor. Os astrocitomas difusos bem diferenciados podem permanecer estáticos ou progredir apenas lentamente por inúmeros anos, sendo que a média de sobrevida é superior a 5 anos. Ao final, no entanto, ocorre deterioração clínica que normalmente é consequente ao surgimento de tumor de crescimento mais rápido e de maior grau histológico. Os estudos radiológicos mostram efeito de massa, assim como alterações encefálicas adjacentes ao tumor, como edema. Os astrocitomas de maior grau possuem vasos anormais que são "porosos" e, portanto, apresentam aumento do realce do contraste nos estudos de imagem. O prognóstico para os pacientes com glioblastoma é bastante pessimista, embora o uso de novos agentes de quimioterapia tenha proporcionado certos benefícios. O silenciamento epigenético do promotor para o gene que codifica a enzima de reparo MGMT prevê a resposta a fármacos alquilantes de DNA — como seria de se esperar, já que a MGMT é fundamental para o reparo da modificação de DNA induzida por quimioterapia. Com o tratamento atual, que consiste na ressecção seguida de radioterapia e quimioterapia, o período de sobrevida médio após o diagnóstico aumentou para 15 meses; 25% desses pacientes estão vivos após 2 anos. A sobrevida é substancialmente encurtada em pacientes idosos, naqueles com maior comprometimento do estado geral, e no caso de grandes lesões em que não se pode fazer a ressecção cirúrgica. A maioria das características moleculares dos gliomas não tem significância prognóstica específica, além dos efeitos benéficos da presença de mutações do *IDH1*. No entanto, a identificação de aberrações moleculares pode fornecer alvos para terapias.

Astrocitoma Pilocítico

Os astrocitomas pilocíticos (grau I/IV) são distinguíveis dos outros tipos de tumores devido ao seu aspecto patológico e ao comportamento quase sempre benigno. Normalmente ocorrem em crianças e em adultos jovens e, geralmente, se localizam no cerebelo, mas também podem surgir no assoalho e nas paredes do terceiro ventrículo, nos nervos ópticos e ocasionalmente nos hemisférios cerebrais. A separação histológica desses tumores de outros astrocitomas é sustentada pela raridade das mutações do gene *TP53* ou de outras alterações genéticas que são encontradas em astrocitomas infiltrativos. Os astrocitomas pilocíticos que ocorrem em portadores de NF1 mostram perda funcional da neurofibromina. Essa alteração genética não é observada nas formas esporádicas. Dois tipos de alterações na via de sinalização BRAF foram encontrados no astrocitoma pilocítico: as translocações que servem para separar o domínio da cinase a partir do domínio inibitório, e uma mutação ativadora pontual (V600E) que também é encontrada em um número crescente de outros tipos tumorais (Cap. 7). Esses achados sugerem que a terapia direcionada com inibidores de BRAF pode desempenhar um papel no tratamento de astrocitomas pilocíticos, particularmente para as lesões em regiões em que a ressecção não é possível.

Morfologia

O astrocitoma pilocítico é com frequência cístico (Fig. 28-49); caso seja sólido, pode ser bem circunscrito ou, com menos frequência, infiltrativo. O tumor é composto de células bipolares com prolongamentos longos e finos, "filiformes", que são GFAP-positivos e formam malhas fibrilares densas. Fibras de Rosenthal e corpúsculos granulares eosinófilos são achados característicos. Os tumores são frequentemente bifásicos, com áreas "microcísticas" e fibrilares esparsas. É observado um aumento no número de vasos sanguíneos, frequentemente com espessamento das paredes ou proliferação celular vascular, porém, isso não implica um prognóstico desfavorável. A necrose e a rápida atividade mitótica não são comuns. De forma diferente daquela que ocorre com os astrocitomas fibrilares difusos de qualquer grau, os astrocitomas pilocíticos possuem uma borda infiltrativa estreita no encéfalo contíguo ao tumor.

FIGURA 28-49 Astrocitoma pilocítico no cerebelo com um nódulo do tumor em um cisto.

Esses tumores crescem muito lentamente e, particularmente no cerebelo, podem ser tratados com ressecção. A recorrência sintomática de lesões no caso de ressecção incompleta é frequentemente associada ao aumento do tamanho dos cistos, em vez do crescimento do componente sólido. Os tumores que se estendem à região hipotalâmica a partir do trato óptico podem ter curso clínico pior por causa da sua localização.

Xantoastrocitoma Pleomórfico

Esse é um tumor que ocorre com mais frequência no lobo temporal de crianças e de adultos jovens, em geral com história de crises convulsivas. O tumor consiste em astrócitos neoplásicos, às vezes bizarros, que podem conter lipídios. Essas células expressam, com frequência, marcadores neuronais e gliais. O grau de atipia nuclear pode ser extremo e sugerir um astrocitoma de alto grau, porém a presença de abundantes depósitos de reticulina, relativamente circunscritos e de infiltrados de células inflamatórias crônicas, associada à ausência de necrose e de atividade mitótica, reorienta o patologista na direção do diagnóstico correto. O xantoastrocitoma pleomórfico normalmente é um tumor de baixo grau (grau II/IV da OMS), com sobrevida de 5 anos estimada em 80%. Necrose e atividade mitótica são indicativos de um tumor de alto grau e fazem prever um curso mais agressivo.

Glioma de Tronco Encefálico

Um subgrupo clínico de astrocitomas, os gliomas de tronco encefálico ocorrem, na maior parte das vezes, nas primeiras 2 décadas de vida e são responsáveis por aproximadamente 20% dos tumores encefálicos primários nessa faixa etária. Vários padrões anatômicos distintos têm sido definidos no grupo etário pediátrico, cada qual com curso clínico diverso: gliomas intrínsecos da ponte (os mais comuns), com um curso agressivo e sobrevida curta; tumores da junção cervicomedular, geralmente exofíticos, com um curso menos agressivo; e gliomas dorsalmente exofíticos, com um curso ainda mais benigno, que podem surgir no teto do mesencéfalo, ponte ou medula. Entre os gliomas de tronco encefálico mais raros que afetam adultos, a maior parte compreende os gliomas pontinos intrínsecos. Esses podem ser separados em astrocitomas fibrilares difusos de baixo grau e glioblastomas, com as esperadas diferenças no curso clínico e na sobrevida.

O conceito de que eles são um tipo distinto de glioma é apoiado pelo sequenciamento de genomas de gliomas pontinos da infância. Surpreendentemente, isso revelou que a maioria dos tumores desse tipo tem uma mutação de lisina a metionina na posição 27 (K27M) na histona H3.1 ou H3.3. Importante ressaltar que a H327K é uma posição sujeita a eventos de acetilação que regulam a estrutura da cromatina e a expressão de genes, outro exemplo das mutações oncogênicas que afetam diretamente o epigenoma.

Oligodendroglioma

São gliomas infiltrativos compostos por células similares a oligodendrócitos. Esses tumores constituem 5% a 15% dos gliomas e são mais comuns na 4ª e 5ª décadas de vida. Os pacientes podem ter vários anos de queixas neurológicas, incluindo frequentemente crises convulsivas. As lesões são encontradas principalmente nos hemisférios cerebrais, com uma predileção pela substância branca.

Genética Molecular

As anomalias moleculares, bem como a aparência histológica, distinguem os oligodendrogliomas dos tumores astrocíticos. As alterações genéticas mais comuns dos oligodendrogliomas são as mutações dos genes da isocitrato desidrogenase (*IDH1* e *IDH2*), que ocorrem em até 90% dos oligodendrogliomas e têm um prognóstico melhor, como também para os tumores astrocíticos. As deleções de porções dos cromossomos 1p e 19q, que tipicamente ocorrem juntas na forma de codeleção, são vistas em até 80% dos casos. Alterações genéticas adicionais tendem a se acumular com o progresso do oligodendroglioma anaplásico. As mais comuns delas incluem a perda do 9p, a perda do 10q e a mutação em *CDKN2A*. Ao contrário dos tumores astrocíticos de alto grau, não se observa a amplificação do gene *EGFR* nesses tumores, porém uma proporção significativa mostra aumento dos níveis da proteína EGFR.

Além de terem implicações na biologia dos tumores, as alterações moleculares nos oligodendrogliomas anaplásicos têm impacto no tratamento. Os tumores com codeleção do 1p/19q têm respostas consistentes de longo prazo à quimioterapia e à radiação, ao passo que aqueles com perda de 1p ou 19q parecem ser resistentes aos regimes de quimioterapia.

Morfologia

Os oligodendrogliomas são massas acinzentadas, gelatinosas, bem circunscritas, frequentemente com cistos,

hemorragia focal e calcificação. Os tumores são compostos de lâminas de células regulares com núcleos esféricos contendo cromatina finamente regular (semelhante à de oligodendrócitos normais), circundados por um halo citoplasmático claro (Fig. 28-50). O tumor normalmente contém uma delicada rede de capilares anastomosantes. A calcificação, que está presente em aproximadamente 90% desses tumores, varia desde focos microscópicos a deposições maciças. As células tumorais que se infiltram no córtex cerebral geralmente se juntam em torno dos neurônios (satelitose perineuronal). Em geral, é muito difícil detectar atividade mitótica, e os índices de proliferação são baixos. Os oligodendrogliomas são considerados lesões de grau II/IV pela OMS.

FIGURA 28-50 Oligodendroglioma. Os núcleos de tumores são arredondados, com citoplasma claro formando "halos" e vasculatura composta por capilares de paredes finas.

Os **oligodendrogliomas anaplásicos** (grau III/IV da OMS) são caracterizados pelo aumento da densidade celular, anaplasia nuclear, aumento da atividade mitótica e necrose. Essas alterações podem ser com frequência encontradas em nódulos localizados dentro de um oligodendroglioma grau II/IV típico sob os demais aspectos. Alguns tumores oligodendrogliais de alto grau também mostram padrões que são indistinguíveis dos glioblastomas. Como diversos estudos mostraram que esse aspecto se correlaciona com o pior comportamento, esses tumores foram agrupados com os glioblastomas.

Aspectos Clínicos

Em geral, os indivíduos com oligodendrogliomas possuem melhor prognóstico do que os com astrocitomas. O tratamento atual que inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia, causou uma elevação de 5 a 10 anos na sobrevida média. Os indivíduos com oligodendroglioma anaplásico possuem um prognóstico geral pior. As lesões levam normalmente em torno de 6 anos para progredir de baixo grau para alto grau.

Ependimoma e Lesões Expansivas Paraventriculares Relacionadas

Os ependimomas, como seria esperado, se desenvolvem com mais frequência perto do sistema ventricular revestido por células ependimárias, incluindo o canal central da medula espinal frequentemente obliterado. Nas 2 primeiras décadas de vida em geral ocorrem perto do quarto ventrículo e representam de 5% a 10% dos tumores encefálicos primários nessa faixa etária. Em adultos, sua localização mais comum é a medula espinal. Os tumores nessa região são particularmente frequentes no quadro de neurofibromatose tipo 2 (NF2).

Genética Molecular

Devido à associação dos ependimomas espinais com NF2, não é surpresa que o gene de *NF2* localizado no cromossomo 22 é muitas vezes mutado nos ependimomas da medula espinal, mas não em outras regiões. Os ependimomas não compartilham as alterações genéticas encontradas nos gliomas infiltrativos, como as no *TP53*. Parece haver pelo menos dois subtipos separados, um que expressa um fenótipo mesenquimal, tipicamente em pacientes mais jovens, com uma propensão mais alta a desenvolver metástase, e um segundo com aberrações de grandes regiões dos cromossomos ou cromossomos inteiros, que geralmente tendem a ter um prognóstico melhor.

Morfologia

No quarto ventrículo, os ependimomas normalmente são massas sólidas ou papilares que se estendem a partir do assoalho do ventrículo (Fig. 28-51*A*). Apesar de os ependimomas terem limites bem demarcados do encéfalo adjacente, sua proximidade com os núcleos pontinos e bulbares vitais normalmente impossibilita a extirpação completa. No caso de tumores intraespinais, essa demarcação nítida algumas vezes possibilita a retirada completa. Os ependimomas são compostos por células com núcleos regulares arredondados ou ovais e cromatina granular abundante. Entre esses núcleos existe uma fina base fibrilar, que pode ser densa. As células tumorais podem formar estruturas semelhantes a glândulas arredondadas ou alongadas (rosetas, canais), que se assemelham ao canal ependimário embriológico, com prolongamentos longos e delicados que se estendem até a luz (Fig. 28-51*B*). Mais frequentemente presentes estão as **pseudorrosetas perivasculares** (Fig. 28-51*B*), em que as células tumorais estão arranjadas em torno dos vasos, com uma zona de intervenção que consiste em finos prolongamentos ependimários direcionados para a parede do vaso. É encontrada expressão GFAP na maioria dos ependimomas. Enquanto a maior parte dos ependimomas é bem diferenciada e se comporta como lesões de grau II/IV da OMS, os ependimomas anaplásicos (de grau III/IV da OMS) revelam aumento da densidade celular, altas taxas de mitose, áreas de necrose, e diferenciação ependimária menos evidente.

A B

FIGURA 28-51 Ependimoma. **A,** Tumor crescendo para o interior do quarto ventrículo, distorcendo, comprimindo e infiltrando as estruturas circunjacentes. **B,** Aparência microscópica do ependimoma.

Os **ependimomas mixopapilares** são lesões distintas, porém relacionadas, que ocorrem no filo terminal da medula espinal e que contêm os elementos papilares em uma base mixoide, mesclados com células similares às

do ependimoma. As células cuboidais, algumas vezes com citoplasma claro, estão arranjadas em torno de núcleos papilares contendo tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. As áreas mixoides contêm mucopolissacarídeos ácidos e neutros. O prognóstico depende da ressecção cirúrgica completa. Pode ocorrer recidiva se o tumor se estender para o interior do espaço subaracnoide e circundar as raízes da cauda equina.

Aspectos Clínicos

Os ependimomas da fossa posterior com frequência se apresentam com hidrocefalia secundária à obstrução progressiva do quarto ventrículo, em vez de invasão da ponte ou o bulbo. Tendo em vista a relação dos ependimomas com o sistema ventricular, a disseminação pelo LCR é uma ocorrência comum e tem um mau prognóstico. As lesões da fossa posterior possuem o pior prognóstico geral, particularmente em crianças jovens, cuja probabilidade de sobrevida por 5 anos é de aproximadamente 50%. A resposta clínica após a ressecção completa dos ependimomas supratentoriais e espinais é melhor.

Muitos outros tumores ocorrem imediatamente abaixo do revestimento ependimário do ventrículo ou estão em associação com o plexo coroide, que se encontra em continuidade com o epêndima. Com exceção do raro carcinoma do plexo coroide, esses tumores costumam ser benignos ou de baixo grau de malignidade. Entretanto, sua localização pode causar problemas clínicos.

- Os *subependimomas* são nódulos sólidos, algumas vezes calcificados e de crescimento lento, ligados ao revestimento ventricular e fazendo protrusão para o interior do ventrículo. Em geral, não são sintomáticos e são encontrados incidentalmente em autópsias e em exames de imagem. Podem causar hidrocefalia no caso de serem suficientemente grandes ou estarem estrategicamente localizados. São encontrados com mais frequência nos ventrículos laterais e no quarto ventrículo e possuem uma aparência microscópica característica, com grupos de núcleos com aspecto ependimário disseminados em um fundo fibrilar glial fino e denso.
- Os *papilomas do plexo coroide* podem ocorrer em qualquer ponto dessa estrutura, sendo mais comuns nos ventrículos laterais de crianças. Em adultos, eles se localizam com mais frequência no quarto ventrículo. Esse acentuado crescimento papilar recapitula quase que exatamente a estrutura normal do plexo coroide. As papilas possuem pedúnculos de tecido conjuntivo cobertos com epitélio cuboide ou colunar. Clinicamente, os papilomas do plexo coroide se apresentam em geral como hidrocefalia devido à obstrução do sistema ventricular pelo tumor ou pela produção excessiva de LCR. Os *carcinomas de plexo coroide* são muito raros e se assemelham aos adenocarcinomas. Esses tumores são em geral encontrados em crianças, sendo que em adultos devem ser diferenciados do carcinoma metastático, que é muito mais comum.
- *Cisto coloide do terceiro ventrículo* é uma lesão não neoplásica que ocorre com mais frequência em adultos jovens. O cisto permanece ligado no teto do terceiro ventrículo, onde pode obstruir um ou ambos os forames de Monro e, como resultado, causar hidrocefalia não comunicante, que pode ser rapidamente fatal. A cefaleia, algumas vezes postural, é um sintoma clínico importante. O cisto apresenta uma cápsula fibrosa, fina e um revestimento de epitélio cuboide de baixo a plano, que contém um material proteico gelatinoso.

Tumores Neuronais

Muito menos comuns do que os tumores gliais são aqueles que exibem diferenciação neuronal. Em geral, os tumores neuronais são mais frequentemente vistos em jovens adultos, e em geral apresentam-se com convulsões.

- Os *gangliogliomas* são tumores compostos por uma mistura de células neuronais maduras e gliais. Eles são tipicamente lesões superficiais que se apresentam com convulsões. São os tumores neuronais mais comuns do SNC. A maior parte desses tumores é de crescimento lento, porém o componente glial ocasionalmente se torna claramente anaplásico e, então, a doença progride rapidamente. Quando os gangliogliomas se apresentam devido a um distúrbio convulsivo, a ressecção cirúrgica do tumor é geralmente efetiva para controlar as convulsões. Aproximadamente 20% desses tumores têm uma mutação ativadora no gene *BRAF* (V600E), e são associados a uma sobrevida livre de recorrência mais curta.

  Os gangliogliomas são mais comumente encontrados no lobo temporal e com frequência possuem um componente cístico. As células ganglionares neoplásicas são agrupamentos irregulares e mostram orientação dos neuritos aparentemente aleatória. As formas binucleadas são frequentes. O componente glial dessas lesões em geral se assemelha ao astrocitoma de baixo grau, faltando atividade mitótica e necrose.
- O *tumor neuroepitelial disembrioplásico* é um tumor raro de grau baixo (grau I da OMS) da infância que

geralmente se apresenta como um distúrbio convulsivo. Tem um bom prognóstico após a ressecção cirúrgica, tanto com baixas taxas de recorrência como com controle favorável de convulsões. Essas lesões se localizam caracteristicamente no lobo temporal superficial, apesar de já terem sido observadas em outras localizações corticais. Ocorre muitas vezes afinamento da tábua óssea adjacente, sugerindo que a lesão esteve presente por longo período de tempo.

Essas lesões tipicamente formam múltiplos nódulos distintos intracorticais de pequenas células arredondadas, dispostas em colunas em torno de regiões centrais de prolongamentos, e estão associadas a uma base mixoide, conhecida como o "elemento glioneuronal específico". Observam-se "neurônios flutuantes" bem diferenciados, que se acomodam nas poças de líquido rico em mucopolissacarídeos de base mixoide. Os neurônios maiores e as pequenas células arredondadas do elemento específico expressam marcadores neuronais. Ao redor dos nódulos, pode haver displasia cortical focal; as lesões que exibem tanto os elemento específico quanto o componente glial são denominadas complexas.

- O *neurocitoma central* tipicamente é uma neoplasia neuronal de baixo grau encontrada no interior do sistema ventricular (mais comum no ventrículo lateral e no terceiro ventrículo), caracterizada por núcleos arredondados uniformes, regularmente espaçados e frequentes ilhas de neurópilo. Embora a forma e o aspecto das células sejam semelhantes aos do oligodendroglioma, estudos ultraestruturais e imuno-histoquímicos demonstram que as células tumorais são de linhagem neuronal.

Neoplasias Pouco Diferenciadas

Alguns tumores, apesar de sua origem neuroectodérmica, nada ou muito pouco expressam dos marcadores fenotípicos de células maduras do sistema nervoso e, dessa forma, são descritos como sendo pouco diferenciados ou embrionários, o que significa que eles mantêm características celulares de células primitivas indiferenciadas. O mais comum é o *meduloblastoma*, que corresponde a cerca de 20% dos tumores cerebrais em crianças.

Meduloblastomas

Esse tumor ocorre predominantemente em crianças e exclusivamente no cerebelo (por definição). Pode haver expressão de marcadores neuronais e gliais, porém o tumor é com frequência bastante indiferenciado.

Genética Molecular

Os subtipos moleculares do meduloblastoma têm sido identificados através de estudos genômicos, revelando alterações de vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento normal do cerebelo, tais como a via de sinalização *sonic hedgehog* (SHH), envolvida no controle da proliferação normal de células granulares do cerebelo, e a via de sinalização WNT/β-catenina. Com base nas alterações moleculares, o meduloblastoma pode ser dividido em quatro grupos:

- O tipo *WNT*, caracterizado por mutações na via de sinalização WNT, tende a ocorrer em crianças mais velhas, tem uma histologia de meduloblastoma clássico e mostra monossomia do cromossomo 6 e expressão nuclear de β-catenina. O prognóstico é melhor nesse subtipo, com 90% de sobrevida em 5 anos.
- O *tipo SHH*, caracterizado por mutações que envolvem a via de sinalização *sonic hedgehog*, tende a ocorrer em bebês ou jovens adultos e a ter uma histologia desmoplásica nodular, e pode ter uma amplificação do *MYCN*. O prognóstico é intermediário entre o subtipo WNT e os grupos 3 e 4.
- O *meduloblastoma do grupo 3*, geralmente com uma amplificação do *MYC* e do isocromossomo 17 (i17q), tende a ocorrer em bebês e crianças, com uma histologia clássica ou de grandes células, e o pior prognóstico.
- O *grupo 4* é caracterizado por alteração citogenética do i17q, histologia clássica ou de células grandes, sem amplificação do *MYC*, mas às vezes com amplificação do *MYCN*. O prognóstico no grupo 4 é intermediário. Em geral, o isocromossomo 17q sinaliza um prognóstico ruim, e é restrito aos grupos 3 e 4.

Morfologia

Em crianças, os meduloblastomas são encontrados na linha média do cerebelo, porém, localização mais lateralizada é vista com mais frequência em adultos. O crescimento rápido pode ocluir o fluxo do LCR, levando à

hidrocefalia. O tumor é em geral bem circunscrito, acinzentado e friável, e pode-se observar que se estende para a superfície da folha cerebelar e envolve as leptomeninges (Fig. 28-52*A*). Ao exame microscópico, o meduloblastoma é extremamente celular, com camadas de células anaplásicas (Fig. 28-52*B*). As células tumorais individuais são pequenas, com citoplasma escasso e núcleos hipercromáticos que, com frequência, apresentam formato alongado ou em crescente. As mitoses são abundantes e os marcadores de proliferação celular, como o Ki-67, são detectados em uma alta porcentagem das células. O tumor pode expressar fenótipos neuronais (grânulos neurossecretores ou rosetas de Homer Wright, conforme ocorre no neuroblastoma; Cap. 10) e gliais (p. ex., GFAP). A **variante desmoplásica nodular** é caracterizada por áreas de resposta estromática, caracterizada por colágeno e depósito de reticulina e nódulos de células formando "ilhas pálidas", que possuem mais neurópilo e mostram maior expressão de marcadores neuronais. A **variante de grandes células** é caracterizada por grande núcleos vesiculares irregulares, nucléolos proeminentes e frequentes mitoses e células apoptóticas.

FIGURA 28-52 Meduloblastoma. **A,** Corte sagital do encéfalo mostrando um meduloblastoma destruindo linha média superior do cerebelo. **B,** Aparência microscópica do meduloblastoma.

Nas bordas da massa tumoral principal, as células do meduloblastoma possuem uma predisposição para formar cadeias lineares de células que se infiltram através do córtex cerebral para se agregar abaixo da pia-máter, atravessá-la e se implantar no espaço subaracnoide. A disseminação através do LCR é uma complicação comum, causando o surgimento de massas nodulares a uma certa distância do tumor primário (p. ex., até a cauda equina); são às vezes denominadas "metástases em gota".

Aspectos Clínicos

O tumor é altamente maligno e o prognóstico para pacientes sem tratamento é sombrio; entretanto, ele é particularmente sensível à radioterapia. Com a sua exérese completa e irradiação, a taxa de sobrevida por 5 anos pode alcançar 75%. Ainda está sendo investigado como os diferentes subtipos moleculares do meduloblastoma respondem a terapias; os primeiros estudos clínicos sugerem que alguns meduloblastomas podem responder a inibidores da via de sinalização *hedgehog*.

Os tumores de histologia mal diferenciada similar e que lembram meduloblastomas podem ocorrer nos hemisférios cerebrais. Essa lesão é conhecida como tumor supratentorial neurodérmico primitivo (PNET do SNC). Esse termo pode causar confusão com a lesão periférica (tumor neuroectodérmico periférico), que compartilha uma alteração genética com o sarcoma de Ewing. O PNET supratentorial é geneticamente distinto do meduloblastoma e do tumor perférico.

Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico

Esse tumor altamente maligno em crianças pequenas ocorre na fossa posterior e nos compartimentos supratentoriais em proporções praticamente iguais. É caracterizado por diferenciação divergente com componentes epiteliais, mesenquimais, neuronais e gliais, e geralmente inclui células rabdoides que lembram aquelas no rabdomiossarcoma.

Genética Molecular

Alterações genéticas consistentes no cromossomo 22 (> 90% dos casos) são a marca do tumor rabdoide. O gene relevante é o *hSNF5/INI1*, que codifica uma proteína que é parte de um grande complexo envolvendo remodelamento de cromatina. São observadas na maioria dos tumores deleções funcionais do *locus* e a perda da marcação nuclear para a proteína INI1.

Morfologia

Os tumores teratoides/rabdoides tendem a ser grandes, com uma consistência mole e disseminada ao longo da superfície do encéfalo. As células rabdoides possuem citoplasma eosinófilo, bordas das células bem delimitadas e núcleo de localização excêntrica. Quando essas células são menores, o citoplasma pode ter uma aparência alongada que mimetiza uma célula de rabdomiossarcoma. O citoplasma da célula rabdoide contém filamento intermediário e é imunorreativa para antígenos de membrana epitelial e vimentina. Alguns outros marcadores que podem ser positivos incluem a actina de músculo liso e as queratinas. Outros marcadores musculares, como a desmina e a mioglobina, não estão presentes. Raramente, as células rabdoides são a maior parte do tumor. Ao contrário, ilhas de tumores com esse padrão de diferenciação estão misturadas a um componente celular pequeno, como outros padrões histológicos (incluindo mesenquimal e epitelial). A atividade mitótica é extremamente proeminente.

Aspectos Clínicos

Esses tumores em indivíduos muito jovens são altamente agressivos. Quase todos ocorrem antes dos 5 anos de idade e a maior parte dos pacientes sobrevive menos de 1 ano após o diagnóstico.

Outros Tumores Parenquimatosos

Linfoma Primário do SNC

O linfoma primário do SNC é responsável por 2% dos linfomas extranodais e 1% dos tumores intracranianos. Essa é a neoplasia mais comum no SNC em indivíduos imunossuprimidos, incluindo os casos de AIDS e de imunossupressão após transplante. Na população não imunossuprimida, a faixa de idade é relativamente ampla e a frequência aumenta após os 60 anos.

O termo *primário* enfatiza a distinção entre essas lesões e o envolvimento secundário do SNC por linfoma que se desenvolveu em outro local do organismo (Cap. 13). O linfoma primário do cérebro é geralmente multifocal dentro do parênquima cerebral, ainda que o envolvimento fora do SNC nos linfonodos ou medula óssea seja uma complicação rara e tardia. De maneira diferente, o linfoma oriundo de fora do SNC raramente envolve o parênquima cerebral; o envolvimento do sistema nervoso, quando ocorre no linfoma sistêmico, geralmente se dá no contexto de carga doença significativa fora do SNC. Por outro lado, o linfoma que se origina fora do SNC raramente envolve o parênquima encefálico. Quando isso ocorre, é em geral caracterizado pela presença de células malignas no LCR ou em torno das raízes dos nervos intradurais e, ocasionalmente, pela infiltração por células malignas de áreas superficiais do encéfalo ou da medula espinal.

A grande maioria dos linfomas primários do cérebro é oriunda das células B. Em geral, os linfomas primários do SNC são agressivos e têm resultados piores do que os tumores de histologia comparável que ocorrem em locais fora do SNC. No contexto de imunossupressão, as células em quase todos os linfomas primários do cérebro são infectadas de forma latente pelo vírus Epstein-Barr, e no contexto de transplantes de órgãos, podem estar associadas ao distúrbio linfoproliferativo pós-transplante sistêmico. Quando não são associados com a imunossupressão, esses linfomas exibem um fenótipo típico da diferenciação central pós-germinativa das células B.

Morfologia

As lesões são em geral múltiplas e com frequência envolvem a substância cinzenta profunda, como a

substância branca e o córtex. É comum a disseminação periventricular. Os tumores são relativamente bem definidos quando comparados com as neoplasias gliais, porém não tão distintos como as metástases, e com frequência mostram extensas áreas de necrose central. Os linfomas difusos de células B com células grandes são os tipos histológicos mais comuns. Dentro do tumor, as células malignas se infiltram no parênquima do encéfalo e se acumulam em torno dos vasos sanguíneos. A coloração por reticulina demonstra que as células infiltrantes são separadas umas das outras por material que se cora com a prata. Esse padrão, chamado de "envolto em aros", é característico do linfoma encefálico primário. Os tumores expressam marcadores de células B tais como o CD20, e geralmente têm uma fração de crescimento alta. Quando os tumores surgem no contexto de imunossupressão, vários marcadores do vírus Epstein-Barr estão geralmente presentes nas células tumorais; o vírus geralmente é detectado ao se realizar a hibridização *in situ* em busca de EBERs, pequenos RNAs nucleares codificados pelo genoma viral.

O *linfoma intravascular*, um linfoma incomum de células grandes que cresce dentro de pequenos vasos, geralmente envolve o cérebro juntamente com outras regiões do corpo. Em vez de se apresentar como uma lesão em massa, a oclusão dos vasos por células malignas pode resultar em infartos microscópicos generalizados. Os pacientes afetados geralmente se apresentam com sintomas neurológicos não localizados, com diagnóstico diferencial geralmente incluindo processos como vasculite ou mesmo demência.

Tumores de Células Germinativas

Os *tumores de células germinativas primários* do SNC ocorrem ao longo da linha média, mais comumente nas regiões da pineal e suprasselar. Entre os europeus e seus descendentes, representam de 0,2% a 1% dos tumores encefálicos, mas entre os japoneses alcançam até 10%. Como 90% dos casos ocorrem durante as 2 primeiras décadas, esse tipo de lesão é chamado de tumores dos jovens. Os tumores de células germinativas, em particular os teratomas, estão entre os tumores congênitos mais comuns. Os tumores de células germinativas na região pineal mostram forte predominância masculina, que não é observada nas lesões suprasselares.

A fonte das células germinativas no SNC não está clara. Elas podem ser "restos" que permanecem no SNC ou talvez migrem para o interior do SNC a partir de outras localizações no final do desenvolvimento. Os tumores de células germinativas compartilham muitos aspectos de seus sósias nas gônadas. Entretanto, ao contrário dos linfomas, não é incomum a ocorrência de metástase no SNC de um tumor de célula germinativa gonadal. Assim, a presença de um tumor não primário do SNC deve ser excluída antes que um diagnóstico de tumor de célula germinativa primário seja feito. A classificação histológica dos tumores encefálicos de células germinativas é semelhante à utilizada em lesões nos testículos (Cap. 21), porém o tumor que é histologicamente semelhante ao seminoma nos testículos é conhecido como *germinoma* no SNC. As respostas à rádio e quimioterapia fazem um paralelo grosseiro às lesões histológicas semelhantes em outras localizações. Da mesma forma que na periferia, os níveis de marcadores tumorais no LCR, incluindo a α-fetoproteína e a β-gonadotrofina coriônica humana, podem ser utilizados para auxiliar o diagnóstico e inferir a resposta à terapia.

Tumores do Parênquima da Pineal

Essas lesões surgem a partir de células especializadas da glândula pineal (pinealócitos) que possuem aspectos de diferenciação neuronal. Os tumores variam desde lesões bem diferenciadas (*pineocitomas*, com áreas de neurópilo, células com núcleos arredondados pequenos e sem evidências de mitoses ou necroses) até tumores de alto grau (*pineoblastomas*, com pouca evidência de diferenciação neuronal, células pequenas densamente empacotadas, com necrose e figuras de mitose frequentes). Uma forma intermediária entre esses dois extremos também é reconhecida. Os tumores de pineal de alto grau tendem a afetar as crianças, enquanto lesões de baixo grau são encontradas com mais frequência em adultos. Normalmente, o pineoblastoma altamente agressivo se dissemina pelo espaço liquórico. Ocorre com aumento de frequência em indivíduos com mutações da linha germinativa no *RB*. Os gliomas também são encontrados na região pineal, originando-se a partir do estroma glial da glândula. Geralmente de baixo grau, esses gliomas podem se estender para dentro da parte posterior do terceiro ventrículo.

Meningiomas

Os meningiomas são tumores predominantemente benignos em adultos, em geral ligados à dura-

máter, que se originam de células meningoteliais do aracnoide. Os meningiomas podem ser encontrados ao longo de qualquer superfície externa do encéfalo, assim como no interior do sistema ventricular, onde se originam do estroma das células da aracnoide do plexo coroide. O fator de risco para o desenvolvimento de meningiomas é a realização prévia de radioterapia, habitualmente décadas antes. Outros tumores, como as metástases, os tumores solitários fibrosos e uma variedade de sarcomas mal diferenciados também podem crescer como massas ancoradas na dura-máter.

Genética Molecular

A anomalia citogenética mais comumente encontrada é a perda do cromossomo 22, especialmente de seu braço longo (22q). As deleções incluem a região 22q12, que contém o gene *NF2*, que codifica a proteína merlina. Como esperado, os meningiomas são frequentes em portadores de *NF2* (veja a seguir). De 50% a 60% dos meningiomas fibroblásticos, transicionais e psamomatosos possuem mutação no gene *NF2*; é previsto que a maior parte destas mutações leve à ausência de função da proteína merlina. Nos meningiomas sem mutações do *NF2*, as mutações mais comuns ocorrem no fator 7 associado aos receptores de TNF (TRAF7) e identificam um suconjunto molecular separado de meningiomas com uma tendência para o grau histológico mais baixo e maior estabilidade cromossômica. Em contraste, os meningiomas de grau maior estão geralmente associados com as mutações no *NF2*, perda do cromossomo 22 e evidência de instabilidade cromossômica (p. ex., a presença de aberrações cromossômicas adicionais).

Morfologia

Os meningiomas são em geral massas arredondas com uma base dural bem definida que comprime o encéfalo subjacente, mas são facilmente separadas dele (Fig. 28-53*A*). Pode ocorrer extensão do tumor para a tábua óssea. A superfície da massa é geralmente encapsulada por fino tecido fibroso e pode assumir uma aparência bosselada ou polipoide. Os meningiomas também podem crescer **em placa**, de maneira que o tumor se espalha de forma laminar, ao longo da superfície da dura-máter. Essa forma é comumente associada a alterações reativas hiperostóticas nos ossos adjacentes. A consistência das lesões varia de firme e fibrosa a finamente granular, ou então elas podem conter numerosos corpúsculos psamomatosos calcificados. A necrose facilmente evidente e a hemorragia extensa estão ausentes.

FIGURA 28-53 **A,** Meningioma multilobular parassagital ligado à dura-máter com compressão do encéfalo subjacente. **B,** Meningioma com crescimento celular de padrão espiralado e corpúsculos psamomatosos.

A maior parte dos menigiomas tem um risco relativamente baixo de recorrência ou de crescimento agressivo, sendo, portanto, considerada de grau I/IV da OMS. Vários padrões histológicos podem ser observados, sem significado prognóstico. Entre eles temos: o **sincicial** (“meningotelial”), adequadamente nomeado em decorrência de aglomerados espiralados de células que se dispõem em grupos compactos, sem membranas visíveis; o **fibroblástico**, com células alongadas entremeadas por abundante deposição de colágeno; o

transicional, que compartilha características dos tipos fibroblástico e sincicial; o **psamomatoso**, com corpúsculos psamomatosos, formados aparentemente pela calcificação das ilhas sinciciais de células meningoteliais (Fig. 28-53*B*); o **secretório**, com gotículas intracitoplasmáticas PAS-positivas e espaços intracelulares pela microscopia eletrônica; e os **microcísticos**, com aspecto frouxo e esponjoso. Apenas o subtipo secretor parece estar associado a um genótipo específico; nos relatórios iniciais, todos tiveram mutações dos genes *TRAF7* e *KLF4*. A degeneração xantomatosa, a metaplasia (frequentemente óssea) e o pleomorfismo nuclear moderado são comuns nos meningiomas. Entre essas lesões, o índice de proliferação se mostrou um fator preditivo do comportamento biológico.

Os **meningiomas atípicos** (grau II/IV da OMS) são lesões com alta taxa de recorrência e crescimento local mais agressivo, que podem necessitar de radioterapia além da cirurgia. Eles podem ser distinguidos dos meningiomas de baixo grau pela presença de um índice mitótico de quatro ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento ou, de pelo menos, três características atípicas (celularidade aumentada, pequenas células com relação núcleo/citoplasma elevada, nucléolos proeminentes, ausência de um padrão de crescimento ou necrose). Certos padrões histológicos (**células claras** ou **cordoides**) são também considerados de grau II/IV por causa de seu comportamento mais agressivo.

Os **meningiomas (malignos) anaplásicos** (grau III/IV da OMS) são tumores altamente agressivos com aparência de um sarcoma de alto grau, mas mantendo algumas características histológicas de sua origem meningotelial. As taxas mitóticas são extremamente elevadas (>20 mitoses por 10 campos de grande aumento). Os **meningiomas papilares** (com células pleomórficas arranjadas ao redor de núcleos fibrovasculares) e **rabdoides** (com lâminas de células tumorais com citoplasma hialino eosinófilo contendo filamentos intermediários) têm tamanha propensão à recidiva que são considerados tumores de grau III/IV da OMS.

Enquanto a maioria dos meningiomas é facilmente separável do cérebro, alguns tumores invadem o cérebro, ou na forma de bordas largas que exercem pressão ou como únicas células. A presença de invasão encefálica é associada ao aumento de risco de recorrência, mas não altera o grau histológico da lesão. Os meningiomas são comumente imunorreativos para o antígeno epitelial de membrana, em contraste com outros tumores que surgem nessa região. A queratina é restrita a lesões com padrão secretório e esses tumores são também positivos para o antígeno carcinoembriônico.

Aspectos Clínicos

Os meningiomas são geralmente tumores de crescimento lento. Os pacientes se apresentam tanto com sintomas vagos não localizáveis, como com achados focais decorrentes da compressão de estruturas subjacentes do encéfalo. Os locais comuns de envolvimento incluem a porção parassagital da convexidade encefálica, a dura-máter da convexidade lateral, a asa do esfenoide, o sulco olfatório, a sela turca e o forame magno. São incomuns em crianças e geralmente mostram uma predominância moderada em mulheres (3:2), embora a razão seja de 10:1 para meningiomas espinais, que também são comumente psamomatosos. As lesões são em geral solitárias, mas quando presentes em muitos locais, especialmente em associação com neuromas acústicos ou tumores gliais, deve-se considerar a possibilidade de NF2. Estudos de clonalidade indicam que é mais provável que múltiplas lesões representem a disseminação a partir de um único tumor em vez de neoplasias distintas. Os meningiomas expressam com frequência receptores de progesterona e podem crescer mais rapidamente durante a gestação.

Tumores Metastáticos

As lesões metastáticas, principalmente os carcinomas, representam aproximadamente de 25% a 50% dos tumores intracranianos em pacientes hospitalizados. Os cinco sítios primários mais comuns são pulmão, mama, pele (melanoma), rim e trato gastrointestinal, que respondem por 80% de todas as metástases. Alguns raros tumores (p. ex., coriocarcinoma) têm uma probabilidade alta de se disseminarem para o cérebro, ao passo que outros tumores mais comuns (p. ex., adenocarcinoma da próstata) quase nunca o fazem. As meninges são também um local de frequente envolvimento em doença metastática. Os tumores metastáticos se apresentam clinicamente como uma massa tumoral e podem ocasionalmente ser a primeira manifestação do câncer. Em geral, o tratamento localizado das metástases solitárias do cérebro melhora a qualidade da vida restante dos pacientes. As metástases para os espaços epidural e subdural podem causar compressão da medula espinal, o que requer tratamento de emergência.

Morfologia

As metástases intraparenquimatosas formam massas com demarcação nítida, frequentemente na junção entre as substâncias branca e cinzenta, e em geral são circundadas por uma zona de edema. O limite entre os parênquimas tumoral e cerebral é geralmente bem definido microscopicamente; o melanoma nem sempre segue essa regra, e células individuais podem invadir o cérebro. Os nódulos do tumor, frequentemente com áreas centrais de necrose, são rodeados por gliose reativa. A carcinomatose meníngea, com nódulos tumorais se projetando para a superfície do encéfalo, medula espinal e raízes nervosas intradurais, está associada aos carcinomas de pulmão e de mama.

Síndromes Paraneoplásicas

Além dos efeitos diretos e localizados produzidos pelas metástases, os pacientes com tumores diversos desenvolvem *síndromes paraneoplásicas* que envolvem os sistemas nervosos periférico e/ou central, às vezes mesmo antes do reconhecimento clínico da neoplasia maligna. Tem sido descrita uma grande variedade de síndromes paraneoplásicas. Um mecanismo subjacente dessas síndromes parece ser o desenvolvimento de uma resposta imune contra os antígenos de tumores que realiza reação cruzada com antígenos nos sistemas nervosos central ou periférico. Certas malignidades são tipicamente associadas a uma certa síndrome clínica em particular. Os anticorpos circulantes e antígenos-alvo estão em processo de serem definidos em algumas das síndromes clínicas. São descritos a seguir exemplos ilustrativos:

- *Degeneração cerebelar subaguda*, com destruição das células de Purkinje e gliose, podendo estar presente leve infiltrado inflamatório. Um grupo desses pacientes tem um antígeno circulante PCA-1 (anti-Yo) que reconhece as células de Purkinje cerebelares; esse anticorpo ocorre predominantemente em mulheres com carcinoma ovariano, uterino ou de mama.
- *Encefalite límbica*, caracterizada por demência subaguda e pela presença de infiltrado inflamatório formando manguitos perivasculares, nódulos microgliais, alguma perda neuronal e gliose, que é mais evidente nas porções média e anterior do lobo temporal, assemelhando-se a um processo infeccioso. Um processo similar envolvendo o tronco encefálico pode ser visto de forma isolada ou em combinação com o envolvimento do sistema límbico. Alguns desses pacientes têm um anticorpo circulante ANNA-1 que reconhece os núcleos neuronais nos sistemas nervosos central e periférico; o ANNA-1 é mais comumente associado ao carcinoma de pequenas células do pulmão. Outro grupo desses pacientes tem um anticorpo circulante que reconhece o receptor NMDA e reage de forma cruzada com os neurônios do hipocampo. Originalmente identificada em mulheres com teratomas ovarianos, a mesma síndrome clínica é agora também reconhecida em uma pequena proporção de pacientes com encefalite esporádica. Um terceiro grupo de pacientes tem um anticorpo circulante do complexo VGKC que reconhece o canal de potássio dependente de voltagem; a presença desse anticorpo também pode estar associada à neuropatia periférica. É importante salientar que em muitos casos de encefalite límbica, a síndrome aparece antes que qualquer malignidade seja suspeitada, e dessa forma desencadeia a busca por um tumor em outra parte do corpo.
- *Distúrbios da movimentação ocular*, mais comumente opsoclonia, que com frequência pode ser encontrada em associação com outras evidências de disfunção cerebelar e do tronco encefálico. Em crianças, essa condição é mais frequentemente associada ao neuroblastoma e é encontrada juntamente com mioclonias.

O sistema nervoso periférico pode também ser afetado:

- *Neuropatia sensorial subaguda*, que pode ser encontrada de forma isolada ou em associação à encefalite límbica. Ela é caracterizada por perda dos neurônios sensoriais da raiz dorsal do gânglio espinal, em associação com infiltrados inflamatórios.
- *Síndrome miastênica de Lambert-Eaton*, causada pela presença de anticorpos contra canais de cálcio regulados por voltagem nos elementos pré-sinápticos da junção neuromuscular. Ela também pode ser encontrada na ausência de neoplasia.

Para algumas síndromes paraneoplásicas, há evidências de que a imunoterapia (remoção dos anticorpos circulantes e imunossupressão) e a remoção de tumores resultem em melhora clínica. Em geral, as síndromes clínicas com anticorpos reativos à membrana do plasma (p. ex., VGKC e NMDAR) respondem à imunoterapia

melhor do que aquelas associadas a antígenos intracelulares (p. ex., ANNA-1 e PCA-1).

Síndromes Tumorais Familiares

Uma variedade de doenças hereditárias está associada à ocorrência de tumores. Em vários delas, os tumores do sistema nervoso são um aspecto proeminente da doença, e são discutidos a seguir. Outras síndromes incluem tumores do SNC como parte de seu espectro, mas a principal carga da doença está em outra parte do organismo.

- *Síndrome de Cowden*: Gangliocitoma displásico do cerebelo (síndrome de Lhermitte-Duclos) causado por mutações de *PTEN* resultando em atividade da via de sinalização PI3K/AKT (Cap. 7).
- *Síndrome de Li-Fraumeni*: Meduloblastomas causados por mutação de *TP53* (Cap. 7).
- *Síndrome de Turcot*: Meduloblastoma ou glioblastoma causados por mutação de *APC* ou em genes de reparo de desemparelhamento (*mismatch repair*) (como ocorre no câncer de cólon familiar; Cap. 17).
- *Síndrome de Gorlin*: Meduloblastoma causado por mutações no gene *PTCH* resultando em uma super-regulação das vias de sinalização *sonic hedgehog* (Cap. 25).

Complexo da Esclerose Tuberosa

A esclerose tuberosa é uma síndrome autossômica dominante que ocorre com uma frequência de aproximadamente um para cada 6.000 nascimentos. É caracterizada pelo desenvolvimento de hamartomas e neoplasias benignas que envolvem o cérebro e outros tecidos; as manifestações clínicas mais frequentes são convulsões, autismo e retardo mental. Os hamartomas no SNC tomam a forma de tubérculos corticais e nódulos subependimários. Os astrocitomas subependimários de células gigantes são neoplasias de baixo grau que parecem se desenvolver dos nódulos hamartomatosos na mesma localização. Os tubérculos corticais são com frequência epileptogênicos e a ressecção cirúrgica pode ser benéfica quando o controle clínico das crises é difícil. Em outras partes do corpo, angiomiolipomas renais, hamartomas gliais da retina, linfangioleiomiomatose pulmonar e rabdomiomas cardíacos desenvolvem-se ao longo da infância e adolescência. Os cistos podem se formar em vários locais, incluindo fígado, rins e pâncreas. As lesões cutâneas incluem angiofibromas, espessamentos cutâneos coriáceos (placas pergamináceas), áreas hipopigmentadas (manchas foliáceas) e fibromas subungueais.

Um dos *locus* da esclerose tuberosa (*TSC1*) está localizado no cromossomo 9q34 e codifica uma proteína conhecida como hamartina. O *locus* mais comumente mutado na esclerose tuberosa (*TSC2*) está localizado em 16p13.3 e codifica a tuberina. Essas duas proteínas se ligam, formando um complexo que inibe a cinase mTOR, que é uma reguladora-chave da síntese proteica e de outros aspectos do metabolismo anabólico. Sabe-se que mTOR tem um papel bem definido no controle do tamanho celular, e os tumores associados à esclerose tuberosa são notáveis por terem grande volume de citoplasma, particularmente os astrocitomas de células gigantes do SNC e os rabdomiomas cardíacos. Os tubérculos corticais e subependimários estão associados a uma cópia intacta do alelo selvagem, enquanto nos astrocitomas gigantes subependimários existe uma perda bialélica. O tratamento é sintomático e inclui terapia anticonvulsivante para o controle das crises. O tratamento dos pacientes com inibidores mTOR tem mostrado certa melhora clínica.

Morfologia

Os hamartomas corticais da esclerose tuberosa são áreas firmes do córtex que contrastam com o tecido normal adjacente, mais macio. Eles foram comparados a batatas, sendo denominados de "tubérculos". Esses hamartomas são compostos de neurônios dispostos ao acaso que não possuem a organização laminar normal do neocórtex. Além disso, algumas células maiores possuem o aspecto intermediário entre glia e neurônios (núcleos vesiculares grandes, com nucléolos, similares aos neurônios, e abundante citoplasma eosinófilo como o de astrócitos gemistocíticos), que com frequência expressam filamentos intermediários tanto do tipo neuronal (neurofilamento) quanto glial (GFAP). Consistentemente com a preservação do alelo selvagem, essas células em geral têm imuno-histoquímica positiva tanto para tuberina como para a hamartina. Aspectos hamartomatosos similares estão presentes nos nódulos subependimários, onde as células que se assemelham a grandes astrócitos se agrupam abaixo da superfície ventricular. Essas múltiplas massas que se assemelham a gotas e que fazem

uma protuberância no interior do sistema ventricular deram origem ao termo de aspecto *em gotejamento de vela*. Nas áreas subependimárias ocorre um tumor característico da esclerose tuberosa, o astrocitoma de células gigantes subependimário, conhecido por possuir quantidade muito grande de citoplasma eosinófilo.

Doença de von Hippel-Lindau

Indivíduos com essa doença autossômica dominante desenvolvem hemangioblastomas do SNC e cistos que afetam pâncreas, fígado e rins, e possuem uma propensão a desenvolver carcinoma celular renal e feocromocitoma. Os hemangioblastomas são mais comuns no cerebelo e na retina, mas também podem ocorrer em outros locais do SNC. A doença ocorre em um em 30.000 a 40.000 indivíduos.

O gene associado à doença de von Hippel-Lindau (*VHL*), um gene supressor tumoral, está localizado no cromossomo 3p25-p26 e codifica a proteína (VHL) que, entre outras funções, é um componente do complexo ubiquitina-ligase que diminui a expressão do fator induzível por hipoxia 1 (HIF-1), um fator de transcrição envolvido na regulação da expressão do fator de crescimento endotelial vascular, eritropoietina e outros fatores de crescimento. A desregulação da eritropoietina é a responsável pela policitemia observada em associação a hemangioblastomas em cerca de 10% dos casos. O HIF também regula a expressão de genes que controlam o metabolismo celular e o crescimento das células, atividades que provavelmente contribuem para a formação de tumores. Porque certos tipos celulares são suscetíveis de maneira singular à transformação pela hiperatividade do HIF, no entanto, ainda não se sabe.

Morfologia

Os hemangioblastomas são neoplasias muito vascularizadas que ocorrem como um nódulo mural associado a um grande cisto de conteúdo líquido. A lesão consiste em proporções variáveis de vasos do tamanho de capilares, ou um pouco maiores, com paredes finas e, em meio a isso, células estromáticas de histogênese incerta, caracterizadas por citoplasma vacuolado rico em lipídios, ligeiramente positivo para PAS. As células estromáticas têm origem incerta, mas pode-se demonstrar que elas expressam inibina através da imuno-histoquímica. Elas são as células que mostram a presença de um segundo “golpe” no alelo *VHL* anteriormente normal, e com base nisso, considera-se que sejam o elemento neoplásico no hemangioblastoma.

A terapia é dirigida às neoplasias sintomáticas, incluindo a ressecção de hemangioblastomas cerebelares e a terapia a *laser* para os hemangioblastomas retininianos.

Neurofibromatose

Dois distúrbios autossômicos dominantes, a NF1 e a NF2, são síndromes de tumores familiares caracterizadas por tumores do SNP e do SNC. Essa doença autossômica dominante, uma das doenças genéticas mais comuns, tem uma frequência de um em 3.000 e é caracterizada por neurofibromas (plexiforme e solitários), gliomas do nervo óptico, nódulos pigmentados da íris (*nódulos de Lisch*) e máculas hiperpigmentadas (*manchas café com leite*). A NF2 é mais comumente caracterizada por schwannomas bilaterais dos nervos vestibulococleares (nervo cranial VIII) e meningiomas múltiplos. Os gliomas também podem ocorrer nesses pacientes; tipicamente eles são ependimomas da medula espinal. A doença é muito menos comum do que a NF1, tendo frequência de um a cada 40.000 ou 50.000. Ambos os tipos de neurofibromatose são discutidos com mais detalhes no Capítulo 27.

Conceitos-chave

Tumores

- Os tumores do SNC podem surgir a partir de células dos revestimentos (meningiomas), do cérebro (gliomas, tumores neuronais, tumores do plexo coroide) ou de outras populações celulares do SNC (linfoma primário do SNC, tumores de células germinativas), ou podem ser originados em outras partes do corpo (metástases).
- Mesmo os tumores de baixo grau ou benignos podem ter resultados clínicos desfavoráveis, dependendo de

onde ocorrem no cérebro.

- Tipos distintos de tumores afetam regiões específicas do cérebro (p. ex., o cerebelo para o meduloblastoma, um local intraventricular para o neurocitoma central) e populações etárias específicas (meduloblastoma e astrocitomas pilocíticos em grupos etários pediátricos, e glioblastoma e linfoma em pacientes mais velhos).
- Os tumores gliais são classificados de maneira geral em astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas. O aumento da malignidade dos tumores é associado a maior quantidade de anaplasia citológica, aumento de densidade celular, necrose e atividade mitótica. Há associações distintas entre as combinações de alterações genéticas nos tumores e aparência morfológica; algumas delas possuem significância para o prognóstico.
- A disseminação metastática dos tumores cerebrais para outras regiões do corpo é rara, mas o cérebro não está comparavelmente protegido contra a disseminação de tumores distantes. Os carcinomas são o tipo dominante de tumores sistêmicos que metastatizam no sistema nervoso.

Leituras sugeridas

Geral

Em geral, muitas áreas da neuropatologia e doenças neurológicas são bem cobertas nos seguintes textos padrão:

Burger, P. C., Scheithauer, B. W., Tumors of the Central Nervous SystemAFIP Atlas of Tumor Pathology: Series 4. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2007.

Ellison, D., Love, S., Chimelli, L. M.C., et al. *Neuropathology: A Reference Text of CNS Pathology*, ed 3. Londres: Elsevier Mosby; 2013.

Louis D.N., Frosch M.P., Mena H., et al, eds. Non-Neoplastic Diseases of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Nontumor Pathology: Series 1. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2009.

Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC), ed 4, Geneva: World Health Organization, 2007.

Love S., Louis D.N., Ellison D.W., eds. Greenfield's Neuropathology, ed 8, Oxford: Oxford University Press, 2008.

Malformações e Distúrbios de Desenvolvimento

Dyment, D. A., Sawyer, S. L., Chardon, J. W., et al. Recent advances in the genetic etiology of brain malformations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(8):364.

Sattar, S., Gleeson, J. G. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(9):793–798.

Wallingford, J. B., Niswander, L. A., Shaw, G. M., et al. The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science*. 2013; 339(6123):1222002.

Lesão Encefálica Perinatal

Volpe, J. J., Kinney, H. C., Jensen, F. E., et al. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29(4):423–440.

Trauma

McKee, A. C., Stein, T. D., Nowinski, C. J., et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013; 136(Pt 1):43–64.

Doença Cerebrovascular

Rincon, F., Wright, C. B. Vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(1):29–36.

Sacco, R. L., Rundek, T. Cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25(1):1–4.

Infecções

Bartt, R. Acute bacterial and viral meningitis. *Continuum*. 2012; 18:1255–1270.

Berger, J. R., Aksamit, A. J., Clifford, D. B., et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. *Neurol*. 2013; 80:1430–1438.

Rust, R. S. Human arboviral encephalitis. *Semin Pediatr Neurol*. 2012; 19:130–151.

Sabah, M., Mulcahy, J., Zeman, A. Herpes simplex encephalitis. *BMJ*. 2012; 344:e3166.

Shikani, H. J., Freeman, B. D., Lisanti, M. P., et al. Cerebral malaria: we have come a long way. *Am J Pathol*. 2012; 181:1484–1492.

Doença por Príons

Collinge, J., Clarke, A. R. A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science*. 2007; 318(5852):930–936.

Gambetti, P., Cali, I., Notari, S., et al. Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. *Acta Neuropathol*. 2011; 121(1):79–90.

Puoti, G., Bizzi, A., Forloni, G., et al. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012; 11(7):618–628.

Wadsworth, J. D., Collinge, J. Molecular pathology of human prion disease. *Acta Neuropathol*. 2011; 121(1):69–77.

Doenças Desmielinizantes

Goris, A., Pauwels, I., Dubois, B. Progress in multiple sclerosis genetics. *Curr Genomics*. 2012; 13(8):646–663.

Koch, M. W., Metz, L. M., Kovalchuk, O. Epigenetic changes in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(1):35–43.

Mitsdoerffer, M., Kuchroo, V., Korn, T. Immunology of neuromyelitis optica: a T cell-B cell collaboration. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1283:57–66.

Doenças Neurodegenerativas

Brown, R. H., Jr., Robberecht, W. Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenesis. *Semin Neurol*. 2001; 21(2):131–139.

Ha, A. D., Fung, V. S. Huntington's disease. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25(4):491–498.

Halliday, G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., et al. Mechanisms of disease in frontotemporal lobar degeneration: gain of function versus loss of function effects. *Acta Neuropathol*. 2012; 124(3):373–382.

Jellinger, K. A., Lantos, P. L. Papp-Lantos inclusions and the pathogenesis of multiple system atrophy: an update. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(6):657–667.

Ling, S. C., Polymenidou, M., Cleveland, D. W. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*. 2013; 79(3):416–438.

Mackenzie, I. R., Neumann, M., Bigio, E. H., et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009; 117(1):15–18.

Mackenzie, I. R., Neumann, M., Bigio, E. H., et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(1):1–4.

Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., et al. National Institute on Aging; Alzheimer's Association: National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. 2012; 123(1):1–11.

Seidel, K., Siswanto, S., Brunt, E. R., et al. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathol*. 2012; 124(1):1–21.

Doenças Metabólicas Genéticas

Baertling, F., Rodenburg, R. J., Schaper, J., et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013.

Vafai, S. B., Mootha, V. K. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature*. 2012; 491(7424):374–383.

Tumores

Clark, V. E., Erson-Omay, E. Z., Serin, A., et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science*. 2013; 339(6123):1077–1080.

McKeon, A., Pittock, S. J. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2011; 122:381–400.

Northcott, P. A., Korshunov, A., Pfister, S. M., et al. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *N at Rev Neurol*. 2012; 8:340–351.

Verhaak, R. G.W., Hoadley, K. A., Purdom, E., et al. Integrated genomic analysis identifi es clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010; 17:98–110.

Yan, H., Parsons, W., Jin, G., McLendon, R., et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New Eng J Med*. 2009; 360:765–773.

CAPÍTULO 29

O Olho

Robert Folberg

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Embora este capítulo seja apresentado no final do livro, ele não é o menos importante. A visão é uma questão importante na qualidade de vida. Antes da conscientização pública em relação à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e ao mal de Alzheimer, a doença mais temida entre os norte-americanos era o câncer e a segunda doença mais temida era a cegueira. O medo de ficar cego, mesmo nos dias atuais, é tão grande que as pessoas geralmente dizem para seus médicos: "Doutor, prefiro morrer a ficar cego!"

Em geral, as doenças que causam perda da visão não chamam tanta atenção como as várias das condições de risco de morte descritas neste livro. Por exemplo, a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a causa mais comum de perda irreversível da visão nos Estados Unidos. A maioria das pessoas portadoras de DMRI nem chega a sofrer perda total de visão — uma imersão na escuridão. A histopatologia é inexpressiva: pequenas cicatrizes se desenvolvem na mácula. Mas considere o efeito dessas minúsculas cicatrizes em um professor aposentado com DMRI. A parte central de sua visão está perdida. Os rostos do cônjuge ou netos não são mais visíveis. Ele não pode ler um livro ou um jornal. Outrora um modelo de independência, esse professor não poderá mais dirigir um carro e precisará ser guiado para todos os lugares. Em suma, essa pessoa é destituída das alegrias comuns que a maioria de nós considera como certas.

Para estudar o olho, é necessário compreender tudo o que vem antes. Por exemplo, a patologia das pálpebras se baseia no conhecimento de dermatopatologia (Cap. 25) e a patologia da retina e do nervo óptico estende o que foi aprendido no Capítulo 28 sobre o cérebro e o sistema nervoso central. Contudo, o estudo da patologia ocular não simplesmente repete o que foi apresentado até aqui. O olho representa o único lugar por onde um médico pode visualizar diretamente uma série de distúrbios microcirculatórios, desde a arteriosclerose até a angiogênese na clínica. Embora existam condições exclusivas do olho (p. ex., catarata e glaucoma), muitas condições oculares

compartilham semelhanças com processos patológicos em outros lugares do corpo, que são modificados pela estrutura e função únicas do olho (Fig. 29-1).

FIGURA 29-1 Anatomia do olho.

O olho tem muito a nos ensinar sobre importantes mecanismos de doenças que vão muito além do sistema visual. Por exemplo, o gene supressor de tumores, *RB*, foi descrito no retinoblastoma, um tumor ocular bastante incomum em lactentes e crianças pequenas, porém, a descoberta do *RB* abriu um importante caminho para a compreensão da regulação da replicação celular.

Em anos recentes, a elucidação da patogenia molecular da doença foi traduzida rapidamente em aplicações terapêuticas para o olho. Muitas condições de cegueira, como a neovascularização da córnea, retinopatia diabética e certas formas de neovascularização relacionadas à idade, resultam da angiogênese patológica. O tratamento bem-sucedido dessas condições, com antagonistas do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), salvou a visão de pacientes que poderiam ter ficado cegos há poucos anos.

Este capítulo é organizado com base na anatomia ocular. A discussão sobre cada região do olho inicia-se com considerações anatômicas e funcionais e seus impactos para a compreensão das doenças oculares.

Órbita

Anatomia Funcional e Proptose

A órbita é um compartimento fechado medial, lateral e posteriormente. As doenças que aumentam os conteúdos da órbita, portanto, deslocam o olho para frente, uma condição conhecida como *proptose*. Além das óbvias questões estéticas, o olho com proptose pode não ser totalmente coberto pelas pálpebras e o filme lacrimal pode não ser distribuído uniformemente na córnea. A exposição crônica da córnea ao ar é prejudicial, levando à dor e predispondo à ulceração e à infecção da córnea. A proptose pode ser axial (diretamente para frente) ou posicional. Por exemplo, qualquer aumento da glândula lacrimal por inflamação (p. ex., *sarcoidose*) ou neoplasia (p. ex., *linfoma*, *adenoma pleomórfico* ou *carcinoma adenoide cístico*) produz uma proptose que desloca o olho inferior e medialmente, porque a glândula lacrimal se encontra em uma posição superotemporal dentro da

órbita.

Massas contidas dentro do cone formado pelos músculos retos horizontais geram proptose axial: o olho se projeta diretamente para frente. Os dois tumores primários mais comuns do nervo óptico (um trato do sistema nervoso central), o *glioma* e o *meningioma*, produzem proptose axial, porque o nervo óptico está posicionado dentro do cone muscular. Os conteúdos orbitais estão sujeitos aos mesmos processos patológicos que afetam outros tecidos. Condições inflamatórias e neoplasias representativas da órbita são discutidas resumidamente a seguir.

Oftalmopatia da Tireoide (Doença de Graves)

No capítulo sobre desordens endócrinas (Cap. 24), foi notado que a proptose axial é uma importante manifestação clínica da doença de Graves. A proptose é causada pelo acúmulo de proteínas da matriz extracelular e graus variáveis de fibrose nos músculos retos (Fig. 29-2). O desenvolvimento de oftalmopatia da tireoide pode ser independente do estado funcional da tireoide.

FIGURA 29-2 Os músculos extraoculares estão bastante distendidos nesta dissecção *post-mortem* dos tecidos de um paciente com oftalmopatia da tireoide (Graves). Note que os tendões dos músculos não estão comprometidos. (Cortesia do Dr. Ralph C. Eagle, Jr., Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pa.)

Outras Condições Inflamatórias da Órbita

O assoalho da órbita é o teto do seio maxilar, e a parede medial da órbita — a lâmina papirácea — separa a órbita dos seios etmoidais. Como resultado, uma infecção não controlada dos seios pode espalhar-se para a órbita como uma infecção bacteriana aguda ou como um componente de uma infecção fúngica. Isto ocorre mais comumente nos indivíduos imunossuprimidos, em pacientes com cetoacidose diabética, ou, raramente, em pessoas sem qualquer predisposição. As condições sistêmicas, como a *granulomatose de Wegener* (Cap. 11), podem manifestar-se primeiro na órbita e lá ficar confinadas por longos períodos de tempo ou, alternativamente, podem envolver a órbita de modo secundário, pela extensão a partir dos seios.

A *inflamação idiopática da órbita*, também conhecida como pseudotumor inflamatório da órbita (Fig. 29-3), é outra condição inflamatória que afeta a órbita. Essa condição pode ser uni ou bilateral e afetar todos os elementos teciduais da órbita, ou manter-se confinada à glândula lacrimal *(dacrioadenite esclerosante)*, aos músculos extraoculares *(miosite orbital)*, ou à cápsula de Tenon, a camada fascial que circunda o olho *(esclerite posterior)*. A doença relacionada à IgG4 (Cap. 6) deve ser excluída antes de declarar-se que uma inflamação da órbita é

idiopática.

FIGURA 29-3 Na inflamação idiopática da órbita (pseudotumor inflamatório da órbita), a gordura orbitária é substituída por fibrose. Observe a inflamação crônica, acompanhada, neste caso, por eosinófilos.

Morfologia

A inflamação idiopática da órbita é histologicamente caracterizada pela inflamação crônica e graus variáveis de fibrose. O infiltrado inflamatório tipicamente inclui linfócitos e plasmócitos, e, ocasionalmente, eosinófilos. Centros germinativos, quando presentes, aumentam a suspeita de hiperplasia linfoide reativa. A vasculite pode estar presente, sugerindo uma condição sistêmica subjacente. A presença de necrose e colágeno em degeneração, juntamente com vasculite, deve aumentar a suspeita de granulomatose de Wegener. A inflamação idiopática da órbita é tipicamente confinada à órbita, mas pode desenvolver-se concomitantemente com inflamação esclerosante no retroperitônio, mediastino e tireoide, especialmente como uma manifestação da doença relacionada à IgG4.

Neoplasias

As neoplasias primárias mais frequentemente encontradas na órbita são de origem vascular: o hemangioma capilar do lactente e da primeira infância e o linfangioma (ambos não encapsulados), e o hemangioma cavernoso encapsulado, tipicamente encontrado nos adultos. Estes são descritos em outros capítulos. Apenas um punhado de massas orbitais é encapsulado (p. ex., o adenoma pleomórfico da glândula lacrimal, cisto dermoide, neurilemona), e o reconhecimento da encapsulação nos estudos de imagem permite ao cirurgião prever os achados patológicos.

O *linfoma não Hodgkin*, como a inflamação idiopática da órbita, pode afetar toda a órbita ou pode estar confinado aos compartimentos da mesma, como a glândula lacrimal. Os linfomas orbitais são classificados de acordo com o sistema de classificação da OMS (Cap. 13).

As malignidades primárias da órbita podem surgir de qualquer um dos tecidos orbitais e são classificadas de acordo com o esquema utilizado para o tecido original. Por exemplo, a glândula lacrimal pode ser considerada uma glândula salivar menor e os tumores da glândula lacrimal são classificados como tumores da glândula salivar.

As metástases para a órbita podem apresentar-se com sinais e sintomas distintos que apontam para a origem do tumor. Por exemplo, o carcinoma metastático de próstata pode apresentar-se clinicamente como inflamação idiopática da órbita; o neuroblastoma metastático e o tumor de Wilms — neoplasias ricamente vascularizadas — podem produzir equimoses perioculares características. As neoplasias também podem invadir a órbita através dos seios.

Conceitos-chave

- A proptose resulta de lesões ou alterações patológicas no tecido que ocupa o espaço na órbita. A órbita é um compartimento que é somente aberto anteriormente e é fechado em todas as outras dimensões pelo osso.
- A inflamação na órbita pode desenvolver-se pela extensão de doença local nos tecidos adjacentes (p. ex., sinusite) ou como um componente de doença sistêmica (p. ex., granulomatose de Wegener).
- Os tumores primários mais comuns da órbita são vasculares (p. ex., hemangiomas capilares e cavernosos).

Pálpebra

Anatomia Funcional

A pálpebra é composta por pele externamente e por mucosa (conjuntiva) na superfície justaposta ao olho (Fig. 29-4). Além de cobrirem e protegerem o olho, os elementos na pálpebra produzem componentes críticos do filme lacrimal. Se o sistema de drenagem das glândulas sebáceas for obstruído por inflamação crônica na margem da pálpebra (*blefarite*) ou, menos frequentemente, por neoplasia, então pode ocorrer extravasamento de lipídios para o tecido circundante, provocando uma resposta granulomatosa que produz um lipogranuloma ou *calázio*.

FIGURA 29-4 Anatomia da conjuntiva e das pálpebras.

Neoplasias

A malignidade mais comum da pálpebra é o carcinoma basocelular. Surpreendentemente, melanomas primários da pele palpebral são extremamente raros. Independentemente da histogênese, as neoplasias da pálpebra podem distorcer o tecido e impedir o fechamento completo das pálpebras. Como a exposição crônica ao ar danifica a córnea, é imperativo o tratamento imediato do carcinomas de células basais localmente invasivo, para preservar a visão. O carcinoma basocelular tem uma predileção nítida pela pálpebra inferior e pelo canto medial.

O *carcinoma sebáceo* pode formar uma massa local que simula o *calázio* ou pode espessar difusamente a pálpebra. Essa neoplasia também pode assemelhar-se aos processos inflamatórios, como a blefarite ou o *penfigoide cicatricial ocular*, devido a uma predileção pela disseminação intraepitelial, como ocorre na doença de Paget do mamilo (Cap. 23) ou da vulva (Cap. 22). O carcinoma sebáceo tende a se espalhar primeiro para os linfonodos parotídeo e submandibular. A taxa de mortalidade geral pode ser tão alta quanto 22%. O carcinoma sebáceo da pálpebra é menos provável de associar-se com a síndrome de Muir-Torre do que as neoplasias sebáceas que se desenvolvem em outro lugar.

Morfologia

No carcinoma sebáceo moderadamente diferenciado ou bem diferenciado, vacuolização do citoplasma está presente, o que ajuda no diagnóstico. Entretanto, esse câncer pode se assemelhar histologicamente a uma variedade de outras malignidades, incluindo o carcinoma basocelular, de modo que o estabelecimento do diagnóstico correto pode ser difícil. A disseminação pagetoide (Fig. 29-5) pode imitar a ceratose actínica bowenoide na pálpebra e o carcinoma *in situ* na conjuntiva. O carcinoma sebáceo pode espalhar-se através do epitélio conjuntival e da epiderme para o sistema de drenagem lacrimal e para a nasofaringe. Pode estender-se, também, para dentro dos ductos da glândula lacrimal e daí para a glândula lacrimal principal.

FIGURA 29-5 Disseminação pagetoide do carcinoma sebáceo. Células neoplásicas com citoplasma espumoso estão presentes na epiderme (seta). Foi identificado carcinoma sebáceo invasivo em outro lugar desta amostra de biópsia.

Em indivíduos com AIDS, o *sarcoma de Kaposi* pode desenvolver-se tanto na pálpebra, quanto na conjuntiva. Na pálpebra a lesão pode aparecer clinicamente com cor púrpura porque a lesão vascular está na derme, porém, na fina membrana mucosa da conjuntiva, o sarcoma de Kaposi aparece na cor vermelho-viva e pode ser confundido clinicamente com uma hemorragia subconjuntival.

Conceitos-chave

- O carcinoma basocelular é a malignidade primária mais comum da pálpebra e pode ser muito invasivo localmente.
- O carcinoma sebáceo da pálpebra, por outro lado, pode dar metástase e é, portanto, uma condição séria e potencialmente ameaçadora à vida.

Conjuntiva

Anatomia Funcional

A conjuntiva é dividida em zonas (Fig. 29-4), cada uma com aspectos histológicos e respostas distintivos à doença. A conjuntiva que reveste o interior da pálpebra, a *conjuntiva palpebral*, é firmemente ligada ao tarso e pode reagir à inflamação formando pregas papilares diminutas, como pode ocorrer na conjuntivite alérgica e na conjuntivite bacteriana. A conjuntiva no *fórnice* é um epitélio pseudoestratificado colunar, rico em células caliciformes. O fórnice também contém tecido lacrimal acessório e os ductos da glândula lacrimal principal

penetram através da conjuntiva no fórnice superior e lateralmente. A população linfoide da conjuntiva é mais perceptível no fórnice, e, *na conjuntivite viral, os folículos linfoides podem expandir-se suficientemente para serem visualizados clinicamente* através de exame com lâmpada de fenda. Os *granulomas* associados com a sarcoidose sistêmica podem ser detectados no fórnice conjuntival, e a presença de granulomas a partir de uma biópsia conjuntival não direcionada em indivíduos com suspeita de sarcoide pode ser tão alta quanto 50%. O linfoma primário da conjuntiva (tipicamente o linfoma indolente de células B da zona marginal) é mais provável de desenvolver-se no fórnice. A *conjuntiva bulbar* — a conjuntiva que reveste a superfície ocular — é um epitélio estratificado escamoso não queratinizado. O limbo, a interseção entre a esclera e a córnea, também marca a transição entre os epitélios da conjuntiva e da córnea (Fig. 29-1).

A conjuntiva, como a pálpebra, é ricamente permeada de canais linfáticos. As neoplasias malignas que surgem na pálpebra e na conjuntiva tendem a se espalhar para os linfonodos da região (grupos de linfonodos parotídeos e submandibulares).

Cicatrizes Conjuntivais

Muitos casos de conjuntivite bacteriana ou viral causam vermelhidão e prurido, sendo que a maioria se cura sem sequelas. Contudo, a infecção por *Chlamydia trachomatis (tracoma)* pode produzir cicatrizes conjuntivais significativas. As cicatrizes conjuntivais também são observadas após a exposição da superfície ocular a álcalis cáusticos ou como uma sequela do *penfigoide* cicatricial ocular (Cap. 25). Uma redução do número de células caliciformes devido a cicatrizes conjuntivais leva a um decréscimo da mucina superficial, que é essencial para a aderência do componente aquoso das lágrimas ao epitélio corneano. Assim, mesmo se o componente aquoso do filme lacrimal for adequado, o indivíduo afetado sofrerá de olho seco. Mais comumente, contudo, o olho seco resulta de uma deficiência no componente aquoso do filme lacrimal gerado pelas glândulas lacrimais acessórias dentro das pálpebras e no fórnice.

A conjuntiva pode apresentar cicatrizes iatrogênicas através da reação a medicamentos ou em consequência de cirurgia. Em outras partes do corpo, a cirurgia de câncer requer a excisão da lesão com uma margem de tecido normal para garantir a remoção completa do tumor. Contudo, uma excisão cirúrgica extensa da conjuntiva uniformemente doente pode remover um grande número de células caliciformes ou comprometer os dúctulos da glândula lacrimal que atravessam a conjuntiva. Portanto, a remoção de uma neoplasia conjuntival ou de uma lesão precursora pode deixar os indivíduos afetados com um doloroso olho seco, que pode comprometer a visão. Portanto, os cirurgiões frequentemente removem apenas os componentes invasivos das neoplasias conjuntivais e tratam os componentes intraepiteliais com meios que preservam os tecidos, como a crioterapia ou a quimioterapia tópica administrada como colírios.

Pinguécula e Pterígio

Ambos, a *pinguécula* e o *pterígio,* aparecem como elevações submucosas da conjuntiva. Resultam de danos actínicos e, assim, estão localizados nas regiões da conjuntiva expostas ao sol (i.e., na fissura entre as pálpebras superior e inferior — a fissura interpalpebral). O pterígio normalmente se origina na conjuntiva em transição com o limbo. É formado por um crescimento submucoso *de tecido conjuntivo fibrovascular que migra sobre a córnea*, dissecando para dentro do plano ocupado normalmente pela membrana de Bowman. O pterígio não atravessa o eixo pupilar e, além da possível indução de um leve astigmatismo, não impõe risco à visão. Embora a maioria dos pterígios seja inteiramente benigna, vale a pena submeter o tecido excisado ao exame patológico, pois, ocasionalmente, os precursores das neoplasias actinoinduzidas — carcinoma de células escamosas e melanoma — são detectados nessas lesões.

A pinguécula, a qual, como o pterígio, aparece na transição com o limbo, é uma elevação submucosa pequena e amarelada. Embora a pinguécula não invada a córnea, como o pterígio o faz, a presença de uma elevação conjuntival focal próxima ao limbo pode resultar em uma distribuição não uniforme do filme lacrimal sobre a córnea adjacente. Como consequência da desidratação focal, uma depressão em forma de disco no tecido corneano — uma "*delle*" — pode se desenvolver.

Neoplasias

Tanto as neoplasias escamosas quanto as neoplasias melanocíticas e seus precursores tendem a se desenvolver no limbo. O *carcinoma de células escamosas* da conjuntiva pode ser precedido por alterações neoplásicas intraepiteliais análogas àquelas observadas na evolução do carcinoma de células escamosas cervical. Na conjuntiva, a variação das alterações desde a displasia leve até o carcinoma *in situ* é denominada como *neoplasia intraepitelial conjuntival*. Os papilomas escamosos e a neoplasia intraepitelial conjuntival podem estar associados com a presença do papilomavírus humano tipos 16 e 18. Embora o carcinoma de células escamosas da conjuntiva tenda a seguir um curso indolente, o *carcinoma mucoepidermoide* da conjuntiva (refletindo a capacidade de as células-tronco conjuntivais se diferenciarem nas células do epitélio escamoso e nas células caliciformes) segue um curso muito mais agressivo.

Os *nevos conjuntivais* são encontrados comumente, porém, raramente, invadem a córnea ou aparecem no fórnice ou sobre a conjuntiva palpebral. As lesões pigmentadas nessas zonas da conjuntiva mais provavelmente representam melanomas ou precursores de melanomas. Os nevos compostos da conjuntiva caracteristicamente contêm cistos subepiteliais revestidos pelo epitélio superficial (Fig. 29-6*A*, *B*). No final da infância ou na adolescência, os nevos conjuntivais podem adquirir um componente inflamatório rico em linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. O *nevo juvenil inflamado* resultante é totalmente benigno.

A B C D

FIGURA 29-6 **A**, **B**, Nevo composto cístico da conjuntiva. **C**, **D**, Melanoma maligno conjuntival. Em **C**, observe o desvio do raio da lâmpada de fenda sobre a superfície da lesão, indicando invasão. (**A**, **B**, De Folberg R, et al: Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. Ophthalmology 96:436, 1989.)

Os *melanomas conjuntivais* são neoplasias unilaterais, tipicamente afetando indivíduos de compleição loura na meia-idade (Fig. 29-6*C*, *D*). A maioria dos casos de melanoma conjuntival desenvolve-se durante uma fase de crescimento intraepitelial denominada *melanose primária adquirida com atipia*, que é quase análoga ao *melanoma in situ*, porém não corresponde claramente à fase de crescimento radial do melanoma cutâneo (Cap. 25). Entre 50% e 90% dos indivíduos com melanose primária adquirida com atipia tratada de forma incompleta desenvolverão melanoma conjuntival; o melhor tratamento para o melanoma conjuntival é a sua prevenção

através da extirpação de sua lesão precursora. As lesões tendem a se espalhar primeiramente para os linfonodos parotídeos ou submandibulares. Aproximadamente 25% dos melanomas conjuntivais são fatais.

Conceitos-chave

- A cicatriz conjuntival, uma consequência de uma variedade de condições, pode resultar em perda dolorosa da visão por interferir com a distribuição e a manutenção do filme lacrimal.
- Muitas neoplasias conjuntivais têm origem no limbo, o local de origem das células-tronco da superfície ocular.
- As malignidades da conjuntiva — especialmente os melanomas conjuntivais — tendem a se espalhar pelos ricos vasos linfáticos da conjuntiva para os linfonodos regionais.

Esclera

A esclera consiste principalmente em colágeno e contém poucos vasos sanguíneos e fibroblastos; daí, as feridas e as incisões cirúrgicas tendem a curar-se pobremente. Os depósitos de imunocomplexos dentro da esclera, como na *artrite reumatoide*, podem produzir uma *esclerite* necrosante.

A esclera pode parecer "azul" em uma variedade de condições. Algumas dessas incluem:

- A esclera pode tornar-se delgada após episódios de esclerite e a coloração normalmente marrom da úvea pode parecer azul clinicamente por causa do efeito óptico de Tyndall.
- A esclera pode adelgaçar-se nos olhos com pressão intraocular excepcionalmente alta, e porque esta zona de ectasia escleral é revestida pelo tecido uveal, a lesão resultante, conhecida como *estafiloma*, também parece azul.
- A esclera pode parecer azul na osteogênese imperfeita.
- A esclera pode aparecer azul por causa de um nevo congênito intensamente pigmentado na úvea subjacente, uma condição conhecida como *melanose ocular congênita*. Quando acompanhada por pigmentação cutânea periocular, essa condição é conhecida como *nevo de Ota*.

Córnea

Anatomia Funcional

A córnea e o seu filme lacrimal subjacente — não o cristalino — formam a principal superfície refrativa do olho (Fig. 29-7). Parenteticamente, a *miopia* tipicamente se desenvolve porque o olho é muito longo para o seu poder refrativo, e a *hipermetropia* resulta de um olho que é muito curto. A popularidade dos procedimentos como a ceratomileuse *in situ* a *laser* (ou LASIK) para esculpir a córnea e alterar suas propriedades refrativas atesta a importância do formato da córnea na contribuição para o poder refrativo do olho.

FIGURA 29-7 Microarquitetura normal da córnea. O tecido corneano está corado com ácido periódico de Schiff (PAS) para destacar as membranas basais. O detalhe no canto superior esquerdo é um grande aumento das camadas anteriores da córnea: o epitélio *(e)*, a camada de Bowman *(b)* e o estroma *(e)*. Uma membrana basal PAS-positiva muito fina separa o epitélio da camada de Bowman. Observe que a camada de Bowman é acelular. O *detalhe* no *canto inferior direito* é um grande aumento da membrana de Descemet PAS-positiva e do endotélio corneano. Os “orifícios” no estroma são espaços artefatuais entre as lamelas paralelas de colágeno do estroma.

Anteriormente, a córnea é coberta pelo *epitélio* que descansa sobre uma membrana basal. A *camada de Bowman*, situada imediatamente abaixo da membrana basal epitelial, é acelular e forma uma eficiente barreira contra a penetração de células malignas do epitélio no estroma subjacente.

O *estroma corneano* não contém vasos sanguíneos e linfáticos, um aspecto que contribui não apenas para a transparência da córnea, mas também para a alta taxa de sucesso dos transplantes de córnea. De fato, a falha dos enxertos não imunológicos (associada à perda de células endoteliais e ao subsequente edema da córnea) é observada mais comumente do que a rejeição imunológica ao enxerto. O risco de rejeição ao enxerto de córnea aumenta com a vascularização e inflamação do estromais. Um alinhamento preciso do colágeno no estroma corneano também contribui para a transparência.

A *vascularização da córnea* pode acompanhar o edema crônico corneano, a inflamação e a formação de cicatrizes. A aplicação tópica de antagonistas de VEGF oferece uma abordagem promissora para prevenir a vascularização da córnea. Ambos, a cicatrização e o edema, rompem o alinhamento espacial do colágeno do estroma, contribuindo para a opacificação da córnea. Cicatrizes podem resultar de trauma ou inflamações. Normalmente, o estroma da córnea se encontra em um estado de deturgescência (desidratação) relativa, em grande parte mantido pelo bombeamento ativo de fluido do estroma de volta para a câmara anterior pelo endotélio corneano.

O *endotélio* corneano é derivado da crista neural e não está relacionado ao endotélio vascular. Ele repousa sobre sua membrana basal, a membrana de Descemet. Uma diminuição das células endoteliais ou um mau funcionamento do endotélio resulta no edema do estroma, o qual pode complicar-se com a separação bolhosa do epitélio *(ceratopatia bolhosa)*. A *membrana de Descemet* aumenta de espessura com a idade. É o local de deposição de cobre no anel de Kayser-Fleischer da doença de Wilson (Cap. 18).

Ceratites e Úlceras

Vários patógenos — bactérias, fungos, vírus (principalmente herpes simples e herpes-zóster) e

protozoários (*Acanthamoeba*) — podem causar ulceração corneana. Em todas as formas de ceratite, a dissolução do estroma da córnea pode ser acelerada pela ativação das colagenases dentro do epitélio corneano e dos fibroblastos do estroma (também conhecidos como ceratócitos). O exsudato e as células que escapam pelos vasos da íris e do corpo ciliar para dentro da câmara anterior podem ser visíveis no exame com lâmpada de fenda e podem se acumular em quantidade suficiente para se tornarem visíveis mesmo mediante exame com uma lanterna *(hipópio)*. Embora a úlcera da córnea possa ser infecciosa, o hipópio raramente contém organismos e é um exemplo, por excelência, da resposta vascular à inflamação aguda. As formas específicas de ceratite podem ter certas características distintas. Por exemplo, a ceratite crônica por herpes simples pode estar associada com uma reação granulomatosa envolvendo a membrana de Descemet (Fig. 29-8).

FIGURA 29-8 Ceratite crônica por herpes simples. A córnea está fina e cicatrizada (note o aumento no número de núcleos de fibroblastos). A reação granulomatosa na membrana de Descemet, ilustrada nesta fotomicrografia *(setas)*, é uma característica histológica da ceratite crônica por herpes simples.

Degenerações e Distrofias da Córnea

Os oftalmologistas têm tradicionalmente dividido os muitos distúrbios da córnea em degenerações e distrofias. As degenerações da córnea podem ser tanto uni como bilaterais, e tipicamente não são familiares. Por outro lado, as distrofias da córnea são tipicamente bilaterais e são hereditárias. As distrofias da córnea podem afetar camadas corneanas seletivas (p. ex., a *distrofia de Reis-Bückler* afeta a camada de Bowman e a *distrofia polimórfica posterior* afeta o endotélio), ou as alterações podem ser distribuídas por múltiplas camadas.

Ceratopatias em Faixa

Dois tipos de ceratopatia em faixa servem como exemplos das degenerações da córnea. A *ceratopatia em faixa calcificada* é caracterizada pela deposição de cálcio na camada de Bowman. Essa condição pode complicar a uveíte crônica, especialmente nos indivíduos portadores de artrite reumatoide juvenil crônica. A *ceratopatia em faixa actínica* desenvolve-se em indivíduos que são cronicamente expostos a altos níveis de luz ultravioleta. Nessa condição, uma elastose solar extensa desenvolve-se nas camadas superficiais do colágeno corneano na fissura interpalpebral exposta ao sol, daí a faixa ser horizontalmente distribuída. Semelhante à pinguécula, o colágeno corneano danificado pelo sol pode ter um tom amarelado, a ponto de esta condição ser algumas vezes erroneamente chamada de "ceratopatia em gota de óleo".

Ceratocone

Com uma incidência de um em 2.000, o *ceratocone* é uma desordem relativamente comum caracterizada pelo adelgaçamento progressivo e ectasia da córnea sem evidências de inflamação ou vascularização. Tal adelgaçamento resulta em uma córnea com formato cônico em vez de esférico. Essa forma anormal gera astigmatismo irregular de difícil correção com óculos. Lentes de contato rígidas geram uma superfície corneana

esférica e lisa e podem proporcionar uma compensação refrativa para os indivíduos com ceratocone. Os pacientes cuja visão não pode ser corrigida com óculos ou lentes de contato são excelentes candidatos ao transplante de córnea, que apresenta um alto índice de sucesso nessa condição. Diferente dos muitos tipos de degeneração, o ceratocone é tipicamente bilateral. O ceratocone é associado com a síndrome de Down, a síndrome de Marfan e distúrbios atópicos. O seu desenvolvimento pode resultar de uma predisposição genética sobreposta por uma agressão ambiental, como a fricção dos olhos em resposta às condições atópicas.

Morfologia

O adelgaçamento da córnea com rupturas na camada de Bowman é a característica histológica do ceratocone (Fig. 29-9). Em alguns pacientes, a membrana de Descemet pode romper-se precipitadamente, permitindo que o humor aquoso na câmara anterior tenha acesso ao estroma da córnea. A efusão súbita do humor aquoso através de uma fenda na membrana de Descemet — **hidropisia** de córnea — também pode fazer com que a visão piore de repente. Um episódio de hidropisia pode ser seguido por cicatrização da córnea, que também pode contribuir para a perda de visão. A hidropisia corneana aguda pode complicar as rupturas da membrana de Descemet que desenvolvem elevações extraordinárias a secundárias da pressão intraocular no *glaucoma infantil* (*estrias de Haab*) ou após lesões oculares, agora incomuns, causadas pelo uso de fórceps obstétricos.

FIGURA 29-9 Ceratocone. O corte de tecido está corado pelo ácido periódico de Schiff para destacar a membrana basal epitelial (mbe), que está intacta, a camada de Bowman (cb), situada entre a membrana basal epitelial, e o estroma (e). Seguindo a camada de Bowman a partir do *lado direito* da fotomicrografia em direção ao *centro*, há uma descontinuidade, diagnóstica do ceratocone. A separação epitelial imediatamente *à esquerda* da descontinuidade da camada de Bowman foi o resultado de um episódio de hidropisia corneana, causada por uma ruptura na membrana de Descemet (não mostrada).

Distrofia Endotelial de Fuchs

Esta condição, uma das várias distrofias, é consequência da perda das células endoteliais e dos resultantes edema e espessamento do estroma. É uma das principais indicações para o transplante de córnea nos Estados Unidos. As duas principais manifestações clínicas da distrofia endotelial de Fuchs — *edema do estroma e ceratopatia bolhosa* — estão ambas relacionadas com uma perda primária das células endoteliais. No início do curso da doença, as células endoteliais produzem depósitos em forma de gotas de material anormal da membrana basal (*gutata*) que lembram o componente fetal da membrana de Descemet ultraestruturalmente. A *gutata* pode ser visualizada clinicamente através do exame com lâmpada de fenda. Com a progressão da doença, há uma redução do número total de células endoteliais, e as células residuais são incapazes de manter a desturgescência do estroma. Consequentemente, o estroma torna-se edematoso e mais espesso; ele adquire uma aparência de vidro fosco clinicamente, e uma visão borrada (Fig. 29-10). Por causa do edema crônico, o estroma pode finalmente tornar-se vascularizado. Às vezes, o número de células endoteliais pode diminuir após a cirurgia de catarata, mesmo nos indivíduos que não têm as formas iniciais da distrofia de Fuchs. Essa condição, conhecida como *ceratopatia bolhosa pseudofácica*, também é uma indicação comum para o transplante de córnea.

FIGURA 29-10 Distrofia de Fuchs. Este corte de tecido está corado com ácido periódico de Schiff para destacar a membrana de Descemet, que está espessa. Numerosas excrescências em forma de gota — *gutata* — se projetam para baixo a partir da membrana de Descemet. Núcleos de células endoteliais não são vistos. Bolhas epiteliais, não mostradas nesta micrografia, estavam presentes, refletindo edema da córnea.

Com a intensificação do edema de estroma, o epitélio sofre uma alteração hidrópica e o descolamento do epitélio da camada de Bowman produz bolhas epiteliais que podem finalmente romper-se. O tecido conjuntivo fibroso pode ser depositado entre o epitélio e a camada de Bowman (*pano degenerativo*) tanto através do crescimento a partir do limbo, quanto, talvez, através da metaplasia fibrosa do epitélio corneano.

Distrofias Estromais

Nestas condições, os depósitos estromais geram nítidas opacidades na córnea que podem finalmente comprometer a visão. Os depósitos na vizinhança do epitélio, a sua membrana basal e a camada de Bowman podem resultar em erosões epiteliais dolorosas. Cicatrizes na vizinhança da camada de Bowman podem gerar uma irregularidade na superfície da córnea, comprometendo ainda mais a visão.

A identificação de mutações específicas responsáveis por várias distrofias do estroma está gerando uma nova classificação molecular dessas desordens, que foram correlacionadas com as classificações fenotípicas

convencionais. Uma dessas distrofias, herdada em forma autossômica dominante, é causada pelas mutações do gene *TGFB1*, que codifica uma proteína da matriz extracelular chamada ceratoepitelina. Algumas mutações causam dobramento inadequado desta proteína, a qual, por sua vez, causa as deposições na córnea.

Conceitos-chave

- A córnea — não o cristalino — é a principal superfície refrativa do olho. O **ceratocone** é o exemplo de uma condição que distorce o contorno da córnea e altera essa superfície refrativa, produzindo uma forma irregular de astigmatismo.
- A córnea normal é avascular, um aspecto que contribui para a transparência e a baixa incidência de rejeição ao enxerto após o transplante de córnea.
- As inflamações da córnea podem ser acompanhadas por um processo exsudativo não infeccioso na câmara anterior, que pode se organizar para distorcer a anatomia do segmento anterior e contribuir para o glaucoma secundário e a catarata.
- As **distrofias da córnea** são geralmente herdadas e as **degenerações** são tipicamente não hereditárias. A distrofia de Fuchs e a ceratopatia bolhosa pseudofácica produzem perda da visão através da via final comum do edema da córnea, e ambas são as principais indicações para o transplante de córnea nos Estados Unidos.

Segmento Anterior

Anatomia Funcional

A câmara anterior é limitada anteriormente pela córnea, lateralmente pela rede trabecular e posteriormente pela íris (Fig. 29-11). O humor aquoso, formado pela *pars plicata* do corpo ciliar, entra na câmara posterior, banha o cristalino e circula através da pupila para obter acesso à câmara anterior. A câmara posterior se encontra atrás da íris e na frente do cristalino.

FIGURA 29-11 *Acima, à esquerda*: O olho normal. Observe que a superfície da íris é altamente texturizada com criptas e pregas. *Acima, à direita*: O fluxo normal do humor aquoso. O humor aquoso, produzido na câmara posterior, passa através da pupila para dentro da câmara anterior. A principal via para a saída do humor aquoso é através da rede trabecular, para dentro do canal de Schlemm. Vias menores de escoamento (uveoescleral e pela íris, não representados) contribuem, até certo ponto, para o escoamento do humor aquoso. *Abaixo, à esquerda*: Glaucoma primário de ângulo fechado. Em olhos anatomicamente predispostos, a aposição transitória da íris na margem pupilar para o cristalino bloqueia a passagem do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior. A pressão aumenta na câmara posterior, projetando a íris para frente (*iris bombé*) e ocluindo a rede trabecular. *Abaixo, à direita*: Uma membrana neovascular cresceu sobre a superfície da íris, tornando lisas as suas pregas e criptas. Os miofibroblastos dentro da membrana neovascular fazem com que a membrana se contraia e fique aposta à rede trabecular (sinéquias anteriores periféricas). O escoamento do humor aquoso é bloqueado e a pressão intraocular torna-se elevada.

O cristalino é um sistema epitelial fechado; a membrana basal do epitélio do cristalino (conhecida como cápsula do cristalino) o envolve completamente. Dessa forma, o epitélio do cristalino não esfolia como a epiderme ou um epitélio da mucosa. Em vez disso, o epitélio do cristalino e as fibras derivadas do mesmo acumulam-se dentro dos limites da cápsula, dessa forma, "infoliando". Com o envelhecimento, portanto, o tamanho do cristalino aumenta. Neoplasias do cristalino não foram descritas.

Catarata

O termo *catarata* descreve opacidades lenticulares que podem ser de origem congênita ou adquirida. Doenças sistêmicas (p. ex., galactosemia, diabetes melito, doença de Wilson e dermatite atópica), medicamentos (principalmente corticosteroides), radiação, trauma e muitas desordens intraoculares estão associados com catarata. A catarata relacionada com a idade tipicamente resulta da opacificação do núcleo do cristalino (*esclerose nuclear*). O acúmulo do pigmento urocromo pode fazer com que o núcleo do cristalino fique marrom,

distorcendo assim a percepção do indivíduo para a cor azul (o predomínio dos tons amarelos nas pinturas de Rembrandt no final de sua vida pode ter sido uma consequência da catarata esclerótica nuclear). Outras alterações físicas podem causar opacidades no cristalino. Por exemplo, o córtex do cristalino pode se liquefazer. A migração do epitélio posterior do cristalino para o seu equador pode resultar na *catarata subcapsular posterior* secundária ao aumento do epitélio do cristalino anormalmente posicionado. A técnica mais comumente utilizada para remover o cristalino opacificado extrai o conteúdo do cristalino, deixando a cápsula intacta (extração extracapsular de catarata). Uma prótese de cristalino é tipicamente inserida dentro do olho. As células epiteliais residuais do cristalino podem migrar sobre a cápsula do cristalino, contribuindo para a opacificação da cápsula e para a redução da visão após a cirurgia.

Ocasionalmente, o córtex do cristalino pode liquefazer-se quase que totalmente, uma condição conhecida como catarata hipermadura ou *catarata morgagniana*. Proteínas de alto peso molecular oriundas do córtex liquefeito do cristalino podem vazar através da cápsula do cristalino (*facólise*). Essa proteína facolítica — livre ou contida dentro dos macrófagos — pode obstruir a rede trabecular e contribuir para a elevação da pressão intraocular e para os danos ao nervo óptico; o glaucoma facolítico é um exemplo de glaucoma secundário de ângulo aberto.

Segmento Anterior e Glaucoma

O termo *glaucoma* refere-se a uma coleção de doenças caracterizadas por alterações distintas no campo visual e na escavação do nervo óptico. A maior parte dos glaucomas está associada a pressões intraoculares elevadas, embora alguns indivíduos com pressão intraocular normal possam desenvolver alterações características do nervo óptico e do campo visual (*glaucoma de tensão normal* ou *de baixa tensão*). A relação entre pressão intraocular e dano ao nervo óptico é discutida mais adiante, na seção “Nervo Óptico”.

Para compreender a fisiopatologia do glaucoma, é útil considerar a formação e a drenagem do humor aquoso. Conforme ilustra a Figura 29-11, o humor aquoso é produzido no corpo ciliar e passa da câmara posterior através da pupila para dentro da câmara anterior. Embora existam diversas vias para a saída de fluido da câmara anterior, a maior parte do humor aquoso é drenada através da rede trabecular, situada no ângulo formado pela interseção entre a periferia da córnea e a superfície anterior da íris. Tendo isso em mente, o glaucoma pode ser classificado em duas grandes categorias.

- No *glaucoma de ângulo aberto*, o humor aquoso tem acesso físico completo à rede trabecular e a elevação da pressão intraocular resulta de uma maior resistência ao efluxo do humor aquoso no ângulo aberto.
- No *glaucoma de ângulo fechado*, a zona periférica da íris adere-se à rede trabecular, impedindo fisicamente a saída do humor aquoso do olho.

Ambos, o glaucoma de ângulo aberto e o de ângulo fechado, podem ser classificados em tipos primário e secundário. No *glaucoma primário de ângulo aberto*, a forma mais comum de glaucoma, o ângulo está aberto e poucas alterações são estruturalmente observadas. Mutações no gene miocilina (*MYOC*) foram associadas a um subgrupo de indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto juvenil e adulto. Mutações na optineurina (*OPTN*) também podem ser responsáveis por um subgrupo de pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto. O papel desses genes na patogenia do glaucoma não está claro.

Há múltiplas causas para o *glaucoma secundário de ângulo aberto*. O glaucoma pseudoesfoliativo, talvez a forma mais comum de glaucoma secundário de ângulo aberto, está associado com a deposição de material fibrilar de composição variada por todo o segmento anterior. O glaucoma pseudoesfoliativo tem sido associado a polimorfismos de nucleotídeo único no gene da lisil oxidase 1 (*LOX1*). Além da deposição na câmara anterior, o material fibrilar é depositado em torno dos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo e em muitos órgãos viscerais, como o fígado, rim e vesícula biliar.

Material particulado, como as proteínas de alto peso molecular do cristalino produzidas pela facólise, hemácias senescentes após trauma (*glaucoma de células fantasmas*), grânulos do epitélio pigmentar da íris (*glaucoma pigmentar*) e tumores necróticos (*glaucoma melanomalítico*), pode obstruir a rede trabecular na presença de um ângulo aberto. Elevações na pressão na superfície ocular (pressão venosa episcleral) na presença de ângulo aberto também contribuem para o glaucoma secundário de ângulo aberto. Esse tipo de glaucoma está associado com malformações vasculares da superfície ocular observadas na *síndrome de Sturge-Weber* ou em consequência da arterialização das veias episclerais após fístula carotídeo-cavernosa espontânea ou traumática.

O *glaucoma primário de ângulo fechado* tipicamente desenvolve-se em olhos com câmaras anteriores rasas, geralmente encontradas em indivíduos com hipermetropia. A aposição transitória da margem pupilar da íris sobre a superfície anterior do cristalino pode resultar em obstrução do fluxo do humor aquoso através da abertura pupilar (*bloqueio pupilar*). A produção continuada de humor aquoso pelo corpo ciliar, então, eleva a pressão na câmara posterior e pode projetar a periferia da íris para frente (*íris bombé*), justapondo-a à rede trabecular. Essas alterações anatômicas provocam uma acentuada elevação da pressão intraocular (Fig. 29-11). Uma vez que o cristalino é avascular e o seu epitélio recebe seus nutrientes do humor aquoso, a constante elevação da pressão intraocular no glaucoma primário de ângulo fechado pode danificar o epitélio do cristalino. Isso leva a pequeninas opacidades subcapsulares anteriores que são visíveis ao exame com lâmpada de fenda (*glaukomflecken*). Embora o indivíduo afetado possa ter um complemento normal de células endoteliais saudáveis da córnea, a elevação contínua da pressão intraocular pode produzir edema da córnea e ceratopatia bolhosa.

Há muitas causas de *glaucoma secundário de ângulo fechado*. A contração de vários tipos de membranas patológicas que se formam na superfície da íris pode posicionar a íris sobre a rede trabecular, interrompendo o escoamento do humor aquoso. Por exemplo, a isquemia crônica da retina está associada à maior produção de VEGF e outros fatores pró-angiogênicos. Acredita-se que o surgimento de VEGF no humor aquoso induz o desenvolvimento de membranas fibrovasculares finas e clinicamente transparentes sobre a superfície da íris. A contração dos elementos miofibroblásticos nessas membranas leva à oclusão da rede trabecular pela íris: *glaucoma neovascular* (Fig. 29-11). Tumores necróticos, especialmente retinoblastomas, também podem induzir a neovascularização da íris e glaucoma. O glaucoma secundário de ângulo fechado pode ser também causado por outros mecanismos; por exemplo, tumores no corpo ciliar podem mecanicamente comprimir a íris sobre a rede trabecular, fechando a principal via de escoamento do humor aquoso.

Endoftalmite e Pan-oftalmite

Na inflamação intraocular, os vasos do corpo ciliar e da íris tornam-se permeáveis, permitindo que células e exsudatos se acumulem na câmara anterior. Essas alterações podem ser visualizadas com a lâmpada de fenda; às vezes, as células inflamatórias podem aderir-se ao endotélio corneano, formando *precipitados ceráticos* clinicamente visíveis. O tamanho e o formato destes precipitados podem dar dicas da causa subjacente da inflamação. Por exemplo, agregados de macrófagos sobre o endotélio no sarcoide produzem os característicos precipitados ceráticos tipo “gordura de carneiro”.

Assim como o exsudato pleural na broncopneumonia aguda pode levar a aderências entre as pleuras visceral e parietal, a presença de exsudatos na câmara anterior pode facilitar a formação de aderências entre a íris e a rede trabecular ou a córnea (*sinéquias anteriores*) ou entre a íris e a superfície anterior do cristalino (*sinéquias posteriores*). As sinéquias anteriores podem levar à elevação da pressão intraocular, o que pode causar danos ao nervo óptico. O contato prolongado entre a íris e a superfície anterior do cristalino pode impedir que o epitélio do cristalino faça contato com o humor aquoso, podendo induzir a metaplasia fibrosa do epitélio do cristalino: *catarata subcapsular anterior* (Fig. 29-12). A indução farmacológica da dilatação pupilar e da cicloplegia em indivíduos com inflamação intraocular visa, em parte, prevenir a formação de sinéquias e suas sequelas.

FIGURA 29-12 Sequelas da inflamação do segmento anterior. Esse olho foi removido devido a complicações da inflamação corneana crônica (não visível neste aumento). O exsudato (e) presente na câmara anterior seria visualizado com uma lâmpada de fenda como uma "cintilação" óptica. A íris está focalmente aderida à córnea, obstruindo a rede trabecular (sinéquia anterior, *seta*), e ao cristalino (sinéquia posterior, *cabeças de seta*). Uma catarata subcapsular anterior (csa) se formou. As pregas radiais no cristalino são artefatos.

Embora a inflamação confinada ao segmento anterior seja tecnicamente uma inflamação intraocular, o termo *endoftalmite* é reservado para a inflamação dentro do humor vítreo. A retina reveste a cavidade vítrea e a inflamação supurativa no humor vítreo é pouco tolerada pela retina; poucas horas podem ser o suficiente para causar uma lesão retiniana irreversível. A endoftalmite é classificada como *exógena* (originada no ambiente e obtendo acesso ao interior do olho através de uma ferida) ou *endógena* (manifestada no olho hematogenicamente). O termo *pan-oftalmite* é aplicado à inflamação dentro do olho que envolve a retina, a coroide, a esclera e que se estende para dentro da órbita (Fig. 29-13).

FIGURA 29-13 Pan-oftalmite exógena. Este olho foi removido após uma lesão por corpo estranho. Note a inflamação supurativa atrás do cristalino, que é trazida para a direita do mesmo em relação à córnea, o local da ferida. A porção central do humor vítreo foi extraída cirurgicamente (por vitrectomia). Note as aderências na superfície do olho na posição de 8 horas, indicando que a inflamação intraocular se espalhou através da esclera para dentro da órbita: pan-oftalmite. (De Folberg R: The eye. In Spencer WH (ed): Ophthalmic Pathology—An Atlas and Textbook, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985.)

Conceitos-chave

- O termo **catarata** descreve as opacidades do cristalino que podem ser de origem congênita ou adquirida.
- O termo **glaucoma** descreve um grupo de condições caracterizadas por alterações distintas no campo visual e no tamanho e formato da escavação do nervo óptico, e usualmente pela elevação da pressão intraocular.
- O glaucoma pode desenvolver-se no contexto tanto do ângulo aberto, quanto do fechado. Os glaucomas de ângulo aberto e de ângulo fechado são subclassificados em tipos primário e secundário.
- As mutações nos genes da miocilina (*MYOC*) e da optineurina (*OPTN*) foram associadas com os subgrupos de indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto juvenil e adulto.
- A **endoftalmite** é um termo usado para descrever a inflamação no interior do olho envolvendo o humor vítreo, e a pan-oftalmite é o termo usado para descrever a inflamação no interior do olho que também se estende para a úvea e a esclera.
- A endoftalmite pode originar-se de infecção dentro do corpo (endoftalmite endógena complicando sepse generalizada), ou como uma complicação da infecção corneana ou de uma ferida, lesão acidental ou de procedimento cirúrgico (endoftalmite exógena).
- Na pan-oftalmite, a inflamação estende-se do interior do olho até os revestimentos oculares: retina, coroide e esclera.

Úvea

Juntos, a íris, a coroide e o corpo ciliar constituem a úvea. A coroide é um dos locais mais ricamente vascularizados do nosso corpo.

Uveíte

O termo *uveíte* pode ser utilizado para qualquer tipo de inflamação em um ou mais tecidos que compõem a úvea. Portanto, a irite que se desenvolve após trauma contuso do olho ou que acompanha uma úlcera da córnea é tecnicamente uma forma de uveíte. Entretanto, na prática clínica, o termo *uveíte* é restrito a um grupo diverso de doenças crônicas, que tanto podem ser componentes de um processo sistêmico, quanto estar localizadas no olho. A inflamação uveal pode se manifestar principalmente no segmento anterior (p. ex., na *artrite reumatoide juvenil*) ou pode afetar ambos os segmentos, anterior e posterior. As complicações da inflamação crônica no segmento anterior foram discutidas anteriormente; o restante dessa discussão, portanto, se concentra nos efeitos da inflamação uveal no segmento posterior do olho. Conforme descreveremos resumidamente, a uveíte geralmente é acompanhada de uma doença da retina. A uveíte pode ser causada por agentes infecciosos (p. ex., *Pneumocystis carinii*), pode ser idiopática (p. ex., sarcoidose), ou pode ser de origem autoimune (oftalmia simpática). Os exemplos serão descritos posteriormente.

A *uveíte granulomatosa* é uma complicação comum da sarcoidose (Cap. 15). No segmento anterior, ela dá origem a um exsudato que evolui para os precipitados ceráticos tipo "gordura de carneiro", descritos anteriormente. No segmento posterior, o sarcoide pode envolver a coroide e a retina. Portanto, granulomas podem ser observados na coroide. A doença da retina é caracterizada pela inflamação perivascular; esta é responsável pelo conhecido sinal oftalmoscópico das "gotas em cera de vela". A biópsia da conjuntiva pode ser usada para detectar inflamação granulomatosa e confirmar o diagnóstico de sarcoide ocular.

Numerosos processos infecciosos podem afetar a coroide ou a retina. A inflamação em um compartimento está tipicamente associada com inflamação em outro. A *toxoplasmose* da retina é usualmente acompanhada pela uveíte e até mesmo esclerite. Indivíduos com AIDS podem desenvolver retinite por citomegalovírus e infecção uveal, como coroidite por *Pneumocystis* ou micobacteriana.

A *oftalmia simpática* é um exemplo de uveíte não infecciosa limitada ao olho. Essa condição é caracterizada pela inflamação granulomatosa bilateral tipicamente afetando todos os componentes da úvea: uma pan-uveíte. A oftalmia simpática, que cegou o jovem Louis Braille, pode complicar um ferimento penetrante no olho. No olho ferido, antígenos da retina sequestrados do sistema imune podem obter acesso aos vasos linfáticos na conjuntiva e, assim, estabelecer uma reação de hipersensibilidade tardia, que afeta não apenas o olho ferido, mas também o olho contralateral não ferido. Essa condição pode desenvolver-se de 2 semanas até muitos anos após a lesão. A enucleação de um olho cego (que pode ser o olho simpatizante em vez do olho diretamente ferido) pode proporcionar achados diagnósticos. Estes são caracterizados por inflamação granulomatosa difusa da úvea (coroide, corpo ciliar e íris). Os plasmócitos são tipicamente ausentes, mas os eosinófilos podem ser identificados no infiltrado (Fig. 29-14). A oftalmia simpática é tratada com a administração de agentes imunossupressores sistêmicos.

FIGURA 29-14 Oftalmia simpática. A inflamação granulomatosa representada aqui foi identificada difusamente por toda a úvea. Os granulomas uveais podem conter pigmento de melanina e estar acompanhados por eosinófilos.

Neoplasias

A malignidade intraocular mais comum em adultos é a metástase uveal, tipicamente na coroide. A ocorrência de metástases no olho está associada a uma sobrevida extremamente curta e o tratamento das metástases oculares, geralmente com radioterapia, é paliativo.

Nevos e Melanomas Uveais

O melanoma uveal é a malignidade intraocular primária mais comum em adultos. Nos Estados Unidos, esses tumores são responsáveis por aproximadamente 5% dos melanomas e têm uma incidência ajustada pela idade de 5,1 por milhão por ano. Os nevos uveais, especialmente os nevos coroidais, são bastante comuns, afetando cerca de 10% da população caucasiana.

Epidemiologia e Patogenia

Diferentemente do melanoma cutâneo, a ocorrência de melanoma uveal tem permanecido estável por muitos anos, e não há uma ligação clara entre a exposição à luz ultravioleta e o risco. Alinhado com essa observação, o sequenciamento dos genomas do tumor revelou que a patogenia molecular do melanoma uveal é distinta daquela do melanoma cutâneo. Os oncogenes mais importantes são *GNAQ* e *GNA11*, que codificam os receptores acoplados à proteína G. Cerca de 85% dos melanomas uveais abrigam, em um desses genes, uma mutação com ganho de função, que ativa as vias que promovem a proliferação, como a via MAPK (Cap. 7). Notavelmente, os nevos uveais também estão associados com as mutações no *GNAQ* e *GNA11*, ainda que raramente se transformem em melanoma, indicando que outros eventos genéticos também contribuem para o desenvolvimento do melanoma uveal. Um desses eventos é a perda do cromossomo 3, que parece ser selecionado por levar à deleção de *BAP1*, um gene supressor de tumor no cromossomo 3, que codifica uma enzima de desubiquitinação. O BAP1 é um componente dos complexos de proteína que deposita marcas repressivas na cromatina, levando ao silenciamento do gene; assim, o melanoma uveal se juntou à lista crescente dos cânceres nos quais as alterações epigenéticas parecem ter um papel central na patogenia do tumor (Cap. 7).

Morfologia

Histologicamente, os melanomas uveais podem conter dois tipos de células, fusiforme e epitelioide, em várias proporções (Fig. 29-15). As **células fusiformes** têm a forma de fuso, enquanto as **células epitelioides** são esféricas e apresentam atipia citológica maior. Como os melanomas cutâneos, grande número de linfócitos infiltrando o tumor podem ser observados em alguns casos. Um aspecto incomum que é normalmente visto é a presença de espaços tipo fenda em alça revestidos por laminina, que circundam os agrupamentos de células tumorais. Esses espaços (que não são vasos sanguíneos) se conectam aos vasos sanguíneos e servem como canais extravasculares para o transporte de plasma e possivelmente sangue. Estudos *in vitro* e o exame de tecidos humanos sugerem que esses padrões incomuns de crescimento são promovidos pelas células tumorais através de um processo denominado **mimetismo vasculogênico**.

FIGURA 29-15 Melanoma uveal. **A**, Fotografia de fundo do olho de um indivíduo com uma lesão pigmentada relativamente plana da coroide próxima ao disco óptico. **B**, Fotografia de fundo do olho do mesmo indivíduo vários anos depois; o tumor havia crescido e rompido a membrana de Bruch. **C**, Fotografia macroscópica de um melanoma de coroide que rompeu a membrana de Bruch. A retina sobrejacente está descolada. **D**, Células epitelioides de melanoma associadas a uma evolução adversa. (**A** a **C**, De Folberg R: Pathology of the Eye—an Interactive CD-ROM Program. Philadelphia, Mosby, 1996.)

Os melanomas uveais, com raríssimas exceções, disseminam-se exclusivamente através de uma rota hematogênica (a única exceção sendo o raro caso de melanoma que se espalha através da esclera e invade a conjuntiva, obtendo assim acesso aos vasos linfáticos conjuntivais). A maioria dos melanomas uveais espalha-se primeiro para o fígado, um excelente exemplo de tropismo tumoral específico para um sítio metastático particular.

Aspectos Clínicos

A maioria dos melanomas uveais são achados incidentais ou apresenta sintomas visuais, que podem estar relacionados com o descolamento da retina ou com glaucoma. O prognóstico dos melanomas da coroide e do corpo ciliar está relacionado com (1) tamanho (em contraste com o melanoma cutâneo, a extensão lateral do tumor, em vez da sua profundidade, é a dimensão de tamanho relacionada com evolução adversa); (2) tipo de célula (tumores contendo células epitelioides apresentam um prognóstico pior do que os que contêm exclusivamente células fusiformes); e (3) índice proliferativo. A determinação dos perfis citogenéticos, especialmente monossomia do 3, e dos perfis de expressão gênica pode ser útil na estratificação dos pacientes em categorias com riscos diferentes de desenvolvimento de doença metastática.

Parece não haver diferença na sobrevida entre os tumores tratados com a remoção do olho (enucleação) e aqueles recebendo radioterapia com preservação do olho, que é o tratamento de escolha. Melanomas situados exclusivamente na íris tendem a seguir uma evolução relativamente indolente, enquanto os melanomas do corpo ciliar e da coroide são mais agressivos.

Devido ao fato de esses tumores serem ocultos e provavelmente estarem presentes por algum tempo antes do diagnóstico, o prognóstico é pior do que o do melanoma cutâneo. Embora a taxa de sobrevida em 5 anos seja de aproximadamente 80%, a taxa acumulada de mortalidade por melanoma é de 40% em 10 anos, aumentando 1% ao ano a partir de então. As metástases podem surgir "inesperadamente" muitos anos após o tratamento, fazendo do melanoma uveal um excelente candidato para a investigação do fenômeno da dormência tumoral. As terapias orientadas, como inibidores de MAPK, têm mostrado algumas respostas encorajadoras nos ensaios clínicos, mas atualmente não há tratamento comprovadamente eficaz para o melanoma uveal metastático.

Conceitos-chave

- A **uveíte** é restrita a um grupo diverso de doenças crônicas que podem ser componentes de um processo sistêmico ou estar localizadas no olho.
- A **sarcoidose** é um exemplo de condição sistêmica que pode produzir uveíte granulomatosa e a oftalmia simpática pode produzir inflamação granulomatosa bilateral, como uma possível consequência de lesão penetrante em um olho.
- O tumor intraocular mais comum em adultos é a metástase para o olho.
- O tumor intraocular primário mais comum em adultos é o **melanoma uveal**.
- O melanoma uveal dissemina-se hematogenicamente e a primeira evidência de metástase é tipicamente detectada no fígado.
- O melanoma uveal apresenta diferenças acentuadas nos fatores de risco epidemiológicos e mutações condutoras, em comparação com o melanoma cutâneo.

Retina e Vítreo

Anatomia Funcional

A retina neurossensorial, como o nervo óptico, é uma derivação embriológica do diencéfalo. A retina, portanto, reage a lesões por meio da gliose. Como no cérebro, não tem vasos linfáticos. A arquitetura da retina justifica o aparecimento oftalmoscópico de uma variedade de distúrbios oculares. As hemorragias na camada das fibras nervosas da retina são orientadas horizontalmente e aparecem como faixas ou "chamas"; as camadas externas da retina são orientadas perpendicularmente à superfície da retina, e as hemorragias nestas camadas aparecem como pontos (as pontas de cilindros). Os exsudatos tendem a se acumular na camada plexiforme externa da retina, especialmente na mácula (Fig. 29-16).

FIGURA 29-16 Correlações clinicopatológicas das hemorragias e exsudatos da retina. A localização da hemorragia no interior da retina determina sua aparência na oftalmoscopia. A camada de fibras nervosas da retina é orientada paralelamente à membrana limitante interna e as hemorragias nesta camada parecem ter a forma de chama na oftalmoscopia. As camadas mais profundas da retina são orientadas perpendicularmente à membrana limitante interna e as hemorragias neste local aparecem como cortes transversais de um cilindro ou "pontos" hemorrágicos. Os exsudatos que se originam nos vasos retinianos com extravasamento se acumulam na camada plexiforme externa.

O epitélio pigmentar da retina (EPR), como a retina, é embriologicamente derivado da vesícula óptica primária, uma evaginação do cérebro. A separação da retina neurossensorial do EPR define um *descolamento da retina*. O EPR tem um importante papel na manutenção dos segmentos externos dos fotorreceptores. Distúrbios na interface EPR-fotorreceptor estão implicados nas degenerações hereditárias da retina, como a *retinite pigmentosa*.

O humor vítreo adulto é avascular. A regressão incompleta da vasculatura fetal que passa através do humor vítreo pode produzir uma alteração patológica significativa como uma massa retrolental *(vítreo primário hiperplásico persistente)*. O humor vítreo pode ser opacificado por hemorragia causada por trauma ou neovascularização da retina. Com a idade, o humor vítreo pode liquefazer-se e entrar em colapso, criando a sensação visual de "flutuações". Também com o envelhecimento, a face posterior do humor vítreo — a hialoide posterior — pode separar-se da retina neurossensorial (*descolamento do vítreo posterior*). A relação entre a hialoide posterior e a retina neurossensorial tem uma função essencial na patogenia da neovascularização da retina e em algumas formas de descolamento de retina.

Descolamento da Retina

O descolamento da retina (separação da retina neurossensorial do EPR) é, em geral, classificado pela etiologia, com base na presença ou ausência de ruptura na retina. O *descolamento da retina regmatogênico* está associado com um defeito em toda a espessura da retina. Rasgos na retina podem se desenvolver após colapsos estruturais do vítreo, e a hialoide posterior exerce tração em pontos anormalmente fortes de adesão à membrana limitante interna da retina. O humor vítreo liquefeito então infiltra-se através do rasgo e ganha acesso ao espaço potencial entre a retina neurossensorial e o EPR (Fig. 29-17). A readesão da retina ao EPR geralmente requer alívio da tração do vítreo através da indentação da esclera por procedimentos cirúrgicos. Isto pode ser conseguido através da aplicação de faixas de silicone na superfície do olho (introflexão escleral) e possivelmente

pela remoção do material vítreo (vitrectomia). O descolamento da retina regmatogênico pode ser complicado pela *vitreorretinopatia proliferativa,* a formação de membranas epirretinianas ou sub-retinianas pelas células gliais da retina (células de Müller) ou células do EPR.

FIGURA 29-17 O descolamento da retina é definido como a separação da retina neurossensorial do EPR. Os descolamentos da retina são, em geral, classificados em tipos não regmatogênicos (sem ruptura de retina) e regmatogênicos (com ruptura de retina). *Parte superior*: No descolamento da retina não regmatogênico, o espaço sub-retiniano é preenchido com exsudato rico em proteína. Observe que os segmentos externos dos fotorreceptores estão faltando (veja a Fig. 29-16 para orientação das camadas). Isso indica um descolamento crônico da retina, um achado que pode ser observado em ambos os descolamentos, regmatogênicos e não regmatogênicos. *Meio*: O descolamento do vítreo posterior envolve a

separação da membrana hialoide posterior da membrana limitante interna da retina, uma ocorrência normal no olho no processo de envelhecimento. *Parte inferior*: Se durante um descolamento do vítreo posterior a hialoide posterior não se separa livremente da membrana limitante interna da retina, o humor vítreo exercerá tração na retina, que será rompida neste ponto. O humor vítreo liquefeito se infiltra através do defeito da retina, que está separada do EPR. Os segmentos externos dos fotorreceptores estão intactos, ilustrando um descolamento agudo.

O *descolamento da retina não regmatogênico* (descolamento sem ruptura da retina) pode complicar as desordens vasculares retinianas associadas com exsudação significativa e qualquer condição que danifique o EPR e permita que fluido extravase da circulação coroidal sob a retina. Os descolamentos da retina associados com tumores da coroide e hipertensão maligna são exemplos de descolamento da retina não regmatogênico.

Doença Vascular da Retina

Hipertensão

Normalmente, as finas paredes das arteríolas da retina permitem a visualização direta da circulação do sangue através da oftalmoscopia. Na arteriosclerose da retina, a parede arteriolar espessada altera a percepção oftálmica da circulação sanguínea: os vasos podem parecer mais estreitos, e a coloração da coluna de sangue pode mudar de vermelho-brilhante para acobreada e prateada, dependendo do grau de espessura da parede vascular (Fig. 29-18*A*). As arteríolas e veias da retina compartilham uma bainha adventícia comum. Portanto, na arteriosclerose pronunciada da retina, a arteríola pode comprimir a veia em pontos onde ambos os vasos se cruzam (Fig. 29-18*B*). A estase venosa distal ao cruzamento arteríola-veia pode precipitar oclusões dos ramos venosos da retina.

A

B

FIGURA 29-18 A retina na hipertensão. **A**, A parede da arteríola da retina *(seta)* está espessa. Note o exsudato (e) na camada plexiforme externa da retina. **B**, O fundo do olho na hipertensão. O diâmetro das arteríolas está reduzido e a coloração da coluna de sangue parece estar menos saturada (como um fio de cobre). Se a parede do vaso ainda estivesse mais espessa, o grau de coloração vermelha diminuiria de modo que os vasos poderiam clinicamente ter uma aparência de "fio de prata". Nesta fotografia de fundo de olho, observe que a veia está comprimida no local por onde a arteríola esclerótica cruza sobre ela. (**B**, Cortesia do Dr. Thomas A. Weingeist, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia.)

Na hipertensão maligna, os vasos da retina e da coroide podem ser danificados. O dano aos vasos coroidais podem produzir infartos focais da coroide, observados clinicamente como *manchas de Elschnig*. Danos aos coriocapilares, a camada interna da vasculatura da coroide, podem, por sua vez, danificar o EPR sobrejacente e permitir que exsudatos se acumulem no espaço potencial entre a retina neurossensorial e o EPR, dessa forma produzindo um descolamento da retina. O exsudato das arteríolas retinianas danificadas tipicamente acumula-se na camada plexiforme externa da retina (Fig. 29-18*A*). O achado oftalmoscópico de uma estrela macular — um arranjo em forma de raio de roda do exsudato na mácula na hipertensão maligna — resulta do acúmulo de exsudato na camada plexiforme externa da mácula que é orientado obliquamente, em vez de perpendicularmente à superfície da retina.

A oclusão das arteríolas retinianas pode produzir infartos da camada de fibras nervosas da retina (axônios da camada de célula ganglionar da retina povoam a camada de fibras nervosas). O transporte axoplásmico na camada de fibras nervosas é interrompido no ponto do dano axonal, e o acúmulo de mitocôndrias nas extremidades tumefeitas dos axônios danificados cria a ilusão histológica de células (*corpos citoides*). Coleções de corpos citoides povoam o infarto da camada de fibras nervosas, visto oftalmoscopicamente como "manchas algodoadas" (Fig. 29-19). Embora os infartos da camada de fibras nervosas sejam descritos aqui no contexto da hipertensão, eles podem ser detectados em uma variedade de vasculopatias oclusivas da retina. Por exemplo, os infartos na camada de fibras nervosas da retina podem se desenvolver em indivíduos com AIDS devido a uma vasculopatia retiniana, que é similar à vasculopatia cerebral que pode se desenvolver nessa condição.

FIGURA 29-19 Infarto da camada de fibra nervosa. Uma "mancha algodoada" está ilustrada no *detalhe*, adjacente à hemorragia em forma de chama (camada de fibra nervosa). A histologia da mancha algodoada — um infarto da camada de fibra nervosa da retina — está ilustrada na fotomicrografia. Uma tumefação focal da camada de fibra nervosa é ocupada por diversos corpos citoides avermelhados a rosados *(cabeças de setas)*. A hemorragia *(setas)* ao redor do infarto da camada de fibra nervosa, como ilustrada aqui, é um achado variável e inconsistente. (Fotografia de fundo de olho, Cortesia do Dr. Thomas A. Weingeist, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia.)

Diabetes Melito

O olho é profundamente afetado pelo diabetes melito. Os efeitos da hiperglicemia no cristalino e na íris já foram mencionados. O espessamento da membrana basal do epitélio da *pars plicata* do corpo ciliar é um marcador histológico confiável do diabetes melito no olho (Fig. 29-20) e lembra as alterações semelhantes no mesângio glomerular. Essa discussão foca a microangiopatia da retina associada com o diabetes melito, um protótipo para a consideração de outras microangiopatias da retina.

FIGURA 29-20 O corpo ciliar no diabetes melito crônico, corado com ácido periódico de Schiff. Observe o espessamento maciço da membrana basal dos epitélios do corpo ciliar, que lembra as alterações no mesângio do glomérulo renal.

Morfologia

A vasculopatia retiniana no diabetes melito pode ser classificada como **retinopatia diabética não proliferativa** e **proliferativa**.

A **retinopatia diabética não proliferativa** inclui uma variedade de alterações que resultam das anormalidades estruturais e funcionais dos vasos da retina (i.e., confinadas abaixo da membrana limitante interna da retina). Como com a microangiopatia diabética em geral, a **membrana basal dos vasos sanguíneos da retina é espessada**. Além disso, o número de pericitos com relação às células endoteliais diminui. **Microaneurismas** são uma manifestação importante da microangiopatia diabética. Eles são tipicamente menores do que a resolução dos oftalmoscópios diretos, e os achados que são geralmente descritos como microaneurismas pela oftalmoscopia podem, de fato, ser micro-hemorragias da retina. As alterações estruturais na microcirculação da retina têm sido associadas com um colapso fisiológico da barreira hematorretiniana. Lembre-se de que o VEGF foi inicialmente chamado de fator de permeabilidade vascular. Portanto, a microcirculação da retina nos diabéticos pode ser excepcionalmente permeável, originando um **edema da mácula**, uma causa comum de perda da visão nesses pacientes. As alterações vasculares também podem produzir **exsudatos** que se acumulam na camada plexiforme externa. Embora a microcirculação da retina seja frequentemente hiperpermeável, também está sujeita aos efeitos da micro-oclusão. Ambas, a incompetência vascular e as micro-oclusões vasculares, podem ser clinicamente visualizadas após a injeção intravenosa de fluoresceína. A não perfusão da retina devido à alteração microcirculatória descrita anteriormente está associada com a maior liberação de VEGF e a angiogênese intrarretiniana (localizada abaixo da membrana limitante interna da retina).

A **retinopatia diabética proliferativa** é definida pelo surgimento de novos vasos que nascem na superfície da cabeça do nervo óptico (chamada de “neovascularização do disco”) ou na superfície da retina (designada pelo

termo nebuloso “neovascularização em outros lugares”) (Fig. 24-42*C*). O termo “neovascularização da retina” é aplicado somente quando os vasos recém-formados rompem a membrana limitante interna da retina. A quantidade e a localização da neovascularização da retina orientam o oftalmologista no tratamento da retinopatia diabética proliferativa. A rede de vasos neoformados é chamada de membrana neovascular. Ela é composta por vasos angiogênicos com ou sem estroma fibroso ou glial substancial de suporte (Fig. 29-21*B*).

FIGURA 29-21 A retina no diabetes melito (veja a Fig. 29-16 para uma representação esquemática da estrutura da retina). **A**, Um emaranhado de vasos anormais se encontra imediatamente abaixo da membrana limitante interna da retina na metade direita da fotomicrografia *(entre as setas)*. Este é um exemplo de angiogênese intrarretiniana conhecida como microangiopatia intrarretiniana (MAIR). Observe a hemorragia da retina na camada plexiforme externa na *metade esquerda*. A camada de célula ganglionar e a camada de fibra

nervosa — os axônios das células ganglionares — estão ausentes. O espaço rarefeito abaixo da membrana limitante interna *à esquerda* do foco de MAIR consiste, em grande parte, nos elementos de células gliais (Müller) da retina. A ausência das camadas de célula ganglionar e de fibra nervosa é uma característica do glaucoma. O diabetes melito crônico neste indivíduo foi complicado pela neovascularização da íris e pelo glaucoma secundário de ângulo fechado (glaucoma neovascular). **B**, Neste corte corado pelo ácido periódico de Schiff, a membrana limitante interna é indicada pelas *setas grossas* e a membrana hialoide posterior do vítreo, pela *seta fina*. No espaço potencial entre estes dois pontos de referência, os vasos à esquerda da *seta fina* são envolvidos por um estroma fibroglial e aparecem como uma membrana neovascular branca na oftalmoscopia. O vaso de paredes finas, à direita da *seta fina*, não está envolvido pelo tecido conjuntivo. Um descolamento do vítreo posterior em um olho como este poderia exercer tração sobre esses novos vasos e precipitar uma hemorragia vítrea massiva. **C**, Vista oftalmoscópica da neovascularização da retina (conhecida clinicamente como neovascularização "em outros lugares", em contraste com a neovascularização do disco óptico) criando uma membrana neovascular.

Se o humor vítreo não tiver descolado e a hialoide posterior estiver intacta, as membranas neovasculares estendem-se ao longo do plano potencial entre a membrana limitante interna da retina e a hialoide posterior. Se, mais tarde, o humor vítreo se separar da membrana limitante interna da retina *(descolamento do vítreo posterior)*, pode ocorrer uma hemorragia massiva a partir da membrana neovascular rompida. Além disso, a cicatrização associada com a organização da membrana neovascular pode enrugar a retina, rompendo a orientação dos fotorreceptores e produzindo distorção visual, e pode exercer tração sobre a retina, separando-a do EPR (descolamento da retina). O **descolamento tracional da retina** pode começar como um descolamento não regmatogênico, porém a tração intensa pode rasgar a retina, produzindo um descolamento tracional regmatogênico.

A neovascularização da retina pode ser acompanhada pelo desenvolvimento de uma membrana neovascular sobre a superfície da íris, presumivelmente secundária aos níveis elevados de VEGF no humor aquoso. A contração da membrana neovascular da íris pode levar a aderências entre a íris e a rede trabecular (sinéquias anteriores), ocluindo, assim, a principal via de escoamento do humor aquoso e contribuindo para a elevação da pressão intraocular (**glaucoma neovascular**).

A ablação da retina não perfundida por fotocoagulação a *laser* ou criopexia desencadeia a regressão da neovascularização da retina e da íris, enfatizando o papel central que a hipoxia retiniana tem nesses distúrbios. Mais recentemente, a injeção de inibidores de VEGF no vítreo tem sido utilizada para tratar o edema macular diabético e a neovascularização da retina, um exemplo bem-sucedido de como o conhecimento da patogenia molecular de uma condição pode evoluir para uma estratégia terapêutica de sucesso.

Retinopatia da Prematuridade (Fibroplasia Retrolental)

Ao termo, o lado temporal (lateral) da periferia retiniana está incompletamente vascularizado, enquanto o lado medial está vascularizado. Nos prematuros ou nos recém-nascidos com baixo peso ao nascimento tratados com oxigênio, os vasos imaturos da retina na periferia temporal contraem-se, tornando isquêmico o tecido retiniano distal a esta zona. A isquemia da retina pode resultar na maior liberação de fatores pró-angiogênicos, como VEGF, e levar à angiogênese da retina. A contração da resultante membrana neovascular da retina periférica pode "dragar" o lado temporal da retina em direção à zona periférica, deslocando lateralmente a mácula (situada temporalmente ao nervo óptico). A contração da membrana neovascular pode criar força suficiente para causar o descolamento da retina. O uso da inibição do VEGF nessa condição está sendo investigado.

Retinopatia Falciforme, Vasculite Retiniana, Retinopatia por Radiação

A retinopatia que afeta os indivíduos com hemoglobinopatias falciformes (Cap. 14) foi dividida em dois tipos que se comparam com os utilizados na retinopatia diabética não proliferativa (alterações angiopáticas intrarretinianas) e proliferativa (neovascularização da retina). A via final comum em ambos

os tipos é a oclusão vascular. Uma baixa tensão de oxigênio dentro dos vasos sanguíneos da periferia retiniana resulta em afoiçamento de hemácias e oclusões microvasculares. Na forma não proliferativa (que ocorre em indivíduos com genótipos de hemoglobina SS e SC), acredita-se que as *oclusões vasculares* contribuam para as hemorragias pré-retiniana, intrarretiniana e sub-retiniana. A resolução dessas hemorragias pode causar várias alterações oftalmoscopicamente visíveis, conhecidas como *manchas salmão*, *pontos iridescentes*, e *lesões negras de queimadura de sol*. A organização da hemorragia pré-retiniana pode resultar em tração retiniana e *descolamento da retina*. As oclusões vasculares também podem contribuir para a angiogênese secundária à maior liberação de ambos os fatores — de crescimento fibroblasto básico e VEGF. Isso pode dar origem a áreas de neovascularização florida na periferia da retina, clinicamente descritas como "gorgônias".

A neovascularização também ocorre em uma variedade de outras situações clínicas, como a vasculite periférica da retina, e na irradiação utilizada para tratar os tumores intraoculares. O aspecto comum a essas condições é o dano aos vasos retinianos, produzindo zonas de isquemia que desencadeiam a angiogênese da retina e suas complicações, hemorragia e tração, o que pode, por sua vez, causar o descolamento.

Oclusões da Artéria e Veia da Retina

A artéria central da retina ou suas ramificações podem ser ocluídas por desordens que afetam os vasos em geral. Por exemplo, a luz da artéria central da retina pode ser significativamente estreitada pela aterosclerose, predispondo, assim, à trombose. Êmbolos para a artéria central da retina podem se originar de trombos no coração ou de placas ateromatosas ulceradas nas artérias carótidas. Fragmentos de placas ateroscleróticas podem se alojar na circulação da retina (*placas de Hollenhorst*). A oclusão total de um ramo da artéria retiniana pode produzir um infarto segmentar da retina. Com a súbita cessação do suprimento de sangue, a retina (um derivado embriológico do tecido cerebral) intumesce de forma aguda e torna-se opticamente opaca. Na oftalmoscopia, o fundo do olho na área afetada aparece branco, em vez de vermelho ou laranja, pois a opacidade da retina bloqueia a visualização da coroide ricamente vascularizada.

A oclusão total da artéria central da retina pode produzir um *infarto difuso* da retina. Após uma oclusão aguda, a retina aparece relativamente opaca na oftalmoscopia. A fóvea e a fovéola são fisiologicamente finas; portanto, a coloração laranja-avermelhada normal da coroide não é apenas visível, mas também destacada pela retina opaca circundante — a origem *da mancha vermelho-cereja* da oclusão da artéria central da retina. As manchas vermelho-cerejas também podem ser vistas em raras doenças de armazenamento, como as doenças de *Tay-Sachs* e *Niemann-Pick*, por causa da organização estrutural da retina. O material de armazenamento acumula-se nas células ganglionares da retina: a camada de células ganglionares da mácula ao redor da fóvea é espessa, porém não há células ganglionares no centro da mácula, a fóvea. Assim, a fóvea é relativamente transparente em relação à vasculatura da coroide subjacente, mas é margeada pela retina relativamente opaca, que resulta do armazenamento de materiais que se acumulam nas células ganglionares perifoveais da mácula (Fig. 29-22).

FIGURA 29-22 A mancha vermelho-cereja na doença de Tay-Sachs. **A**, Fotografia de fundo de olho da mancha vermelho-cereja na doença de Tay-Sachs. **B**, Fotomicrografia da mácula em um indivíduo com doença de Tay-Sachs, corada com ácido periódico de Schiff para destacar o acúmulo de material gangliosídeo nas células ganglionares da retina. A presença de células ganglionares preenchidas com gangliosídeos fora da fóvea bloqueia a transmissão da coloração laranja-avermelhada normal da coroide, mas a ausência dessas células dentro da fóvea (à direita da *barra vertical*) permite que a coloração laranja-avermelhada normal seja visualizada, sendo responsável pela chamada mancha vermelho-cereja. (**A**, Cortesia do Dr. Thomas A. Weingeist, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia.; **B**, da coleção didática do Armed Forces Institute of Pathology.)

Pode *ocorrer oclusão da veia retiniana* com ou sem isquemia. Na oclusão isquêmica da veia retiniana, o VEGF e outros fatores pró-angiogênicos são mais produzidos na retina, levando à neovascularização da mesma e da superfície da cabeça do nervo óptico, bem como à neovascularização da íris e ao subsequente glaucoma de ângulo fechado. Assim, a injeção de antagonistas do VEGF no vítreo pode desempenhar um papel importante no tratamento dessa desordem. A oclusão não isquêmica da veia da retina pode ser complicada pelas hemorragias, exsudatos e o edema macular, mas raramente é complicada pela neovascularização da retina ou da íris.

Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI)

A DMRI resulta de dano à mácula, a qual é necessária para a visão central. Ela ocorre em duas formas, seca e úmida, que são distinguidas pela presença da neoangiogênese na forma úmida e por sua ausência na forma seca. Pelo nome da desordem, fica claro que a idade avançada é um fator de risco. A incidência cumulativa da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) em indivíduos de 75 anos de idade ou mais é de 8%, e com o aumento da longevidade, a DMRI está tornando-se um grande problema de saúde.

A DMRI atrófica ou "seca" é caracterizada oftalmoscopicamente por depósitos difusos ou discretos na membrana de Bruch (drusas) e por atrofia geográfica do EPR. A perda da visão é grave nesses indivíduos, e atualmente não existe um tratamento eficaz para a DMRI atrófica ou "seca"; uma abordagem regenerativa para substituir as células do EPR doentes com células-tronco está sendo investigada.

A DMRI neovascular ou "úmida" é caracterizada pela *neovascularização da coroide*, definida pela presença de vasos angiogênicos, que presumivelmente originam-se dos coriocapilares e penetram através da membrana de Bruch abaixo do EPR (Fig. 29-23). Essa membrana neovascular também pode penetrar no EPR e localizar-se diretamente abaixo da retina neurossensorial. Os vasos nessa membrana podem extravasar, e o sangue exsudado pode ser organizado pelas células do EPR em cicatrizes maculares. Ocasionalmente, esses vasos são a fonte da hemorragia, levando à sufusão localizada de sangue, que pode ser clinicamente confundida com uma neoplasia intraocular, ou dar origem à hemorragia vítrea difusa. Atualmente, a base do tratamento para a DMRI neovascular é a injeção de antagonistas de VEGF no vítreo do olho afetado.

FIGURA 29-23 Degeneração macular relacionada à idade “úmida”. Uma membrana neovascular é posicionada entre o EPR e a membrana de Bruch (MB). Observe a descoloração azulada da membrana de Bruch à direita da legenda, indicando calcificação focal.

As membranas neovasculares da coroide podem desenvolver-se em condições diversas não relacionadas à idade, tais como a miopia patológica (mancha de Fuchs), após a ruptura da membrana de Bruch (devido a trauma ou outras causas), ou uma resposta imunológica à histoplasmose sistêmica (suspeita da síndrome da histoplasmose ocular).

Para compreender a patogenia da DMRI é importante considerar a existência de uma unidade estrutural e funcional composta pelo epitélio pigmentar da retina (EPR), a membrana de Bruch (que contém a membrana basal do EPR), e a camada mais interna da vasculatura da coroide, os coriocapilares. Distúrbios em quaisquer componentes dessa “unidade” afetam a saúde da camada dos fotorreceptores, produzindo a perda de visão.

Estima-se que aproximadamente 71% dos casos tenham um componente genético. A atenção agora está concentrada nos papéis de vários genes, especialmente o *CFH* (fator do complemento H) e outros genes reguladores do complemento na patogenia dessa condição. As variantes dos genes reguladores do complemento que estão associadas com a DMRI todas parecem diminuir as suas funções, implicando que a DMRI pode resultar de um excesso da atividade do complemento. Exposições ambientais, como o tabagismo ou a exposição intensa à luz, também aumentam a incidência da DMRI nos indivíduos geneticamente predispostos. Por exemplo, indivíduos com o genótipo associado ao risco que têm fumado no mínimo 10 maços-ano (i.e., pelo menos 20 cigarros por dia durante 10 anos) têm um risco 144 vezes maior de desenvolver a forma neovascular de DMRI do que os indivíduos com este genótipo que fumam menos de 10 maços-ano. Muito do trabalho corrente neste campo é focado em determinar o mecanismo de dano à retina induzido pelo complemento na DMRI, e como as exposições ambientais, tais como o tabagismo, afetam o desenvolvimento de DMRI.

Outras Degenerações da Retina

Retinite Pigmentosa

A retinite pigmentosa é uma condição hereditária que resulta das mutações que afetam os bastonetes e cones, ou o EPR. Ela pode causar graus variados de deficiência visual, incluindo, em alguns casos, a cegueira total. O termo *“retinite” pigmentosa* é uma relíquia infeliz do tempo em que presumia-se incorretamente que essas desordens fossem inflamatórias. As condições que são agrupadas sob a rubrica retinite pigmentosa são consideravelmente comuns, com uma incidência de um em 3.600. Elas podem ser herdadas

como recessivas ligadas ao cromossomo X, autossômicas recessivas, ou autossômicas dominantes (a idade de início da doença correlaciona-se com o padrão de herança, com a retinite pigmentosa autossômica dominante surgindo tardiamente na vida). A retinite pigmentosa pode fazer parte de uma síndrome, como a *síndrome de Bardet-Biedl*, *síndrome de Usher* ou *doença de Refsum*, ou pode desenvolver-se isoladamente (retinite pigmentosa não sindrômica).

A retinite pigmentosa está ligada com mutações de mais de 60 genes que regulam as funções das células fotorreceptoras ou do EPR. Esses genes incluem os que regulam a cascata visual e o ciclo visual, genes estruturais (transpaninas), fatores de transcrição, vias catabólicas da retina, e o metabolismo mitocondrial. *Tipicamente, os bastonetes e os cones são perdidos por apoptose*, embora em proporções variadas. A perda dos bastonetes pode levar à *cegueira noturna* precoce e redução dos campos visuais. Com a perda de cones, a *acuidade visual central* pode ser afetada. Clinicamente, a atrofia da retina é acompanhada pela constrição dos vasos retinianos e a atrofia da cabeça do nervo óptico ("palidez de cera" do disco óptico) e pelo acúmulo do pigmento da retina ao redor dos vasos sanguíneos, daí o nome "pigmentosa" da doença. O eletrorretinograma revela anormalidades características dessa doença.

Retinite

Uma variedade de patógenos pode contribuir para o desenvolvimento da retinite infecciosa. Por exemplo, *Candida* pode disseminar-se na retina hematogenicamente, especialmente no caso do abuso de drogas intravenosas ou na candidemia sistêmica por outras causas. A disseminação hematógena dos patógenos para a retina tipicamente resulta em múltiplos abscessos na retina. Conforme mencionado, a retinite por citomegalovírus é uma importante causa de morbidade visual nos indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles com AIDS.

Neoplasias de Retina

Retinoblastoma

O retinoblastoma é a malignidade intraocular primária mais comum das crianças. A genética molecular do retinoblastoma é discutida em detalhes (Cap. 7). Embora o nome *retinoblastoma* possa sugerir a origem a partir de uma célula primitiva da retina que é capaz de se diferenciar tanto em células gliais, quanto em células neuronais, agora está claro que a célula de origem do retinoblastoma é um progenitor neuronal. Lembre-se que em aproximadamente 40% dos casos, o retinoblastoma ocorre em indivíduos que herdam uma mutação da linhagem germinativa de um alelo *RB*. O retinoblastoma surge quando o progenitor da retina sofre uma segunda mutação somática e a função do gene RB é perdida. Nos casos esporádicos, ambos os alelos RB são perdidos pelas mutações somáticas. Retinoblastomas que surgem no contexto das mutações da linhagem germinativa são frequentemente bilaterais. Além disso, eles podem estar associados com pinealoblastoma (retinoblastoma "trilateral"), que está associado com uma evolução sombria.

Morfologia

A patologia do retinoblastoma, tanto do tipo hereditário, quanto do tipo esporádico, é idêntica. Os tumores podem conter ambos os elementos, indiferenciados e diferenciados. O primeiro aparece como coleções de células redondas, pequenas, com núcleos hipercromáticos. Nos tumores bem diferenciados, há as **rosetas de Flexner-Wintersteiner** e floretas refletindo diferenciação fotorreceptora. Deve-se notar, porém, que o grau de diferenciação do tumor não parece estar associado com o prognóstico. Como visto na Figura 29-24, células tumorais viáveis são encontradas ao redor dos vasos sanguíneos com zonas de necrose tipicamente vistas em áreas relativamente avasculares, ilustrando a dependência do retinoblastoma de seu suprimento de sangue. Zonas focais de calcificação distrófica são características do retinoblastoma.

FIGURA 29-24 Retinoblastoma. **A**, Fotografia macroscópica do retinoblastoma. **B**, As células tumorais parecem viáveis quando próximas aos vasos sanguíneos, porém a necrose é vista conforme aumenta a distância do vaso. A calcificação distrófica (*seta escura*) está presente nas zonas de necrose tumoral. Rosetas de Flexner-Wintersteiner — arranjos de uma única camada de células tumorais ao redor de um "lúmen" aparente — são vistas por todo o tumor e uma destas rosetas é indicada pela *seta branca*.

Em um esforço para preservar a visão e erradicar o tumor, muitos oncologistas oftálmicos agora tentam reduzir a carga do tumor por meio da administração de quimioterapia, incluindo a liberação seletiva do fármaco para o olho através da artéria oftálmica; após a quimiorredução, os tumores podem ser obliterados pelo tratamento a *laser* ou a criopexia. O retinoblastoma tende a se espalhar para o cérebro e a medula óssea e raramente dissemina-se para os pulmões. O prognóstico é adversamente afetado pela extensão extraocular e invasão ao longo do nervo óptico, e pela invasão da coroide. Uma variante do retinoblastoma — o retinocitoma ou retinoma — foi relatada, e parece ser uma lesão pré-maligna. O surgimento do retinoblastoma em um olho e de retinocitoma no outro olho é característico do retinoblastoma hereditário.

Linfoma da Retina

O linfoma primário de retina é um tumor agressivo que caracteristicamente envolve as duas camadas da retina derivadas do cérebro, a retina neurossensorial e o EPR. O linfoma intraocular primário tende a ocorrer em indivíduos mais velhos, podendo mimetizar a uveíte clinicamente. A maioria é de linfomas difusos de grandes células B (Cap. 13). A disseminação para o cérebro comumente ocorre via nervo óptico. O diagnóstico depende da demonstração das células do linfoma nos aspirados vítreos.

Conceitos-chave

- O **descolamento de retina** — uma separação da retina neurossensorial a partir do epitélio pigmentar da retina — pode ser a consequência de uma ruptura na retina (descolamento da retina regmatogênico) ou pode se desenvolver sem ruptura devido à patologia dentro ou abaixo da retina (descolamento da retina não regmatogênico).
- A aparência clínica da retina na oftalmoscopia pode estar ligada a alterações patológicas específicas: a alteração no calibre e na coloração dos vasos sanguíneos da retina pode refletir graus variados de arteriosclerose, e o local das hemorragias e dos exsudatos na retina está relacionado com as suas localizações dentro das camadas da retina.
- Várias das principais causas da cegueira resultam da angiogênese intraocular patológica, incluindo a retinopatia diabética proliferativa e a degeneração macular relacionada com a idade exsudativa (úmida), entre

várias outras condições. Os antagonistas de VEGF podem prevenir a perda da visão em muitas dessas condições.

- O retinoblastoma é o tumor intraocular primário mais comum nas crianças.
- O linfoma primário da retina é um tumor agressivo que frequentemente também envolve o cérebro.

Nervo Óptico

Por ser um trato sensorial do sistema nervoso central, o nervo óptico é cercado pelas meninges e o líquido cefalorraquidiano circula ao redor do nervo. A patologia do nervo óptico é similar à patologia do cérebro. Por exemplo, as neoplasias primárias mais comuns do nervo óptico são os gliomas (tipicamente *astrocitomas pilocíticos*) e meningiomas.

Neuropatia Óptica Isquêmica Anterior

Há marcantes semelhanças entre o acidente vascular cerebral e uma condição conhecida na terminologia oftalmológica como *neuropatia óptica isquêmica anterior* (NOIA). Quando utilizado clinicamente o termo *NOIA* inclui várias lesões do nervo óptico que variam da isquemia ao infarto. Assim, interrupções parciais transitórias do fluxo sanguíneo para o nervo óptico podem produzir episódios de perda de visão transitória, enquanto a interrupção total do fluxo sanguíneo pode originar um infarto do nervo óptico, que pode ser segmentar ou total. Zonas de relativa isquemia podem envolver infartos segmentares do nervo óptico. A função do nervo óptico nessas zonas pouco perfundidas, porém não infartadas, pode ser recuperada. O nervo óptico não se regenera, e a perda de visão com o infarto é permanente.

A interrupção do suprimento de sangue para o nervo óptico pode resultar da inflamação dos vasos que o nutrem ou de eventos embólicos ou trombóticos. Infartos bilaterais totais do nervo óptico resultando em cegueira total foram relatados na arterite temporal, acrescentando urgência no tratamento dessa condição com altas doses de corticosteroides.

Papiledema

O edema da cabeça do nervo óptico pode se desenvolver como consequência da compressão do nervo (como em uma neoplasia primária do nervo óptico, quando a tumefação da cabeça do nervo produz edema do disco unilateral) ou de elevações da pressão do líquido cefalorraquidiano ao redor do nervo (resultando tipicamente no edema do disco bilateral). O aumento concêntrico da pressão ao redor do nervo contribui para a estase venosa e também interfere no transporte axoplasmático, levando à tumefação da cabeça do nervo. A tumefação da cabeça do nervo óptico na pressão intracraniana elevada é tipicamente bilateral, sendo comumente chamada de *papiledema*. Tipicamente, o papiledema agudo pelo aumento da pressão intracraniana não está associado com a perda da visão. Oftalmoscopicamente, a cabeça do nervo óptico fica intumescida e hiperêmica; em contraste, a cabeça do nervo óptico nas fases relativamente agudas da neuropatia óptica isquêmica anterior parece intumescida e pálida devido à perfusão decrescida do nervo (Fig. 29-25). No papiledema secundário ao aumento da pressão intracraniana, o nervo óptico pode permanecer congesto por um período de tempo prolongado.

FIGURA 29-25 O nervo óptico na neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA) e papiledema. **A**, Nas fases agudas da NOIA, o nervo óptico pode ficar intumescido, porém ele é relativamente pálido devido à redução da perfusão. **B**, No papiledema secundário ao aumento da pressão intracraniana, o nervo óptico fica tipicamente intumescido e hiperêmico. **C**, Normalmente, a terminação da membrana de Bruch *(cabeça de seta)* é alinhada com o início da retina neurossensorial, conforme indicado pela presença dos núcleos estratificados *(seta)*, porém, no papiledema, o nervo óptico está intumescido e a retina está deslocada lateralmente. Esta é a explicação histológica para as margens borradas da cabeça do nervo óptico observadas clinicamente nessa condição. (**A** e **B**, Cortesia do Dr. Sohan S. Hayreh, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, Ia.; C, da coleção didática do Armed Forces Institute of Pathology.)

Dano Glaucomatoso do Nervo Óptico

Como discutido, a maioria dos indivíduos com glaucoma apresenta pressão intraocular elevada. Contudo, existe um pequeno grupo que desenvolve alterações do campo visual e do nervo óptico típicas do glaucoma com pressão intraocular normal: o chamado ***glaucoma de tensão normal***. Por outro lado, alguns indivíduos com pressão intraocular elevada que são acompanhados durante longos períodos de tempo nunca desenvolvem alterações do campo visual ou escavação do nervo óptico. Portanto, fica claro que há uma variação na suscetibilidade neuronal aos efeitos da pressão intraocular elevada. Considerável investigação está agora voltada para o entendimento dos mecanismos pelos quais os axônios do nervo óptico podem ser protegidos das lesões

Morfologia

Caracteristicamente, há uma perda difusa das células ganglionares e adelgaçamento da camada de fibras nervosas da retina (Fig. 29-26), que podem ser medidos pela tomografia de coerência óptica. Em casos avançados, o nervo óptico está escavado e atrófico, uma combinação exclusiva do glaucoma. A pressão intraocular elevada em lactentes e crianças pode levar ao aumento difuso do olho (**buftalmia**) ou ao aumento da córnea (**megalocórnea**). Após o olho atingir seu tamanho adulto, a elevação prolongada da pressão intraocular pode levar ao adelgaçamento focal da esclera, e o tecido uveal pode alinhar-se à esclera ectásica (**estafiloma**).

FIGURA 29-26 A retina e o nervo óptico no glaucoma. **A**, *Painel da esquerda*, retina normal; *painel da direita*, a retina no glaucoma de longa duração (mesmo aumento). A espessura total da retina glaucomatosa é mostrada *(à direita)*, um reflexo do adelgaçamento da retina no glaucoma. Na retina glaucomatosa, as áreas correspondentes à camada de fibra nervosa (CFN) e à camada de célula ganglionar (CG) são atróficas; a camada plexiforme interna (CPI) é marcada como referência. Observe também que a camada nuclear externa da retina glaucomatosa está alinhada com a camada nuclear interna da retina normal, devido ao adelgaçamento da retina no glaucoma. Veja a Figura 29-16 para orientação. **B**, A escavação do nervo óptico glaucomatoso resulta, em parte, da perda de células ganglionares da retina, cujos axônios povoam o nervo óptico. **C**, As *setas* apontam para a dura-máter do nervo óptico. Note o amplo espaço subdural, resultante da atrofia do nervo óptico. Há um marcante grau de escavação na superfície do nervo em consequência do glaucoma de longa duração.

Outras Neuropatias Ópticas

A neuropatia óptica pode ser herdada ou ser secundária às deficiências nutricionais ou a toxinas, como o metanol. Os indivíduos podem sofrer um comprometimento visual grave. Se as fibras dos nervos que se originam da mácula forem afetadas, a acuidade visual central é perdida.

A neuropatia óptica hereditária de Leber resulta da herança das mutações do gene mitocondrial (Cap. 5). Como a saúde neuronal depende do transporte axoplasmático de mitocôndrias, as disfunções mitocondriais dão origem aos distúrbios neurológicos, incluindo a neuropatia óptica. A neuropatia óptica de Leber apresenta um padrão de herança materna típico das mutações do gene mitocondrial. Entretanto, devido a razões que não estão claras, os homens são afetados com uma frequência muito maior (9:1) do que as mulheres. A idade comum de início da doença é entre os 10 e 30 anos. Ela começa com a turvação da visão que pode evoluir para a perda total de visão.

Neurite Óptica

Várias condições não relacionadas foram historicamente agrupadas sob o título de neurite óptica. Infelizmente, o termo em si sugere uma inflamação do nervo óptico, o que pode não descrever precisamente as alterações fisiopatológicas. Na utilização clínica comum, o termo *neurite óptica* é usado para descrever uma perda da visão secundária à desmielinização do nervo óptico. Uma das causas mais importantes de neurite óptica é a esclerose múltipla (Cap. 28). De fato, a neurite óptica pode ser a primeira manifestação da doença. O risco em 10 anos de desenvolver esclerose múltipla, após o primeiro surto de neurite óptica, aumenta se a pessoa afetada apresenta evidências concomitantes de lesões cerebrais detectadas através de exames de imagem de ressonância magnética. Indivíduos com um único episódio de desmielinização de nervo óptico podem recuperar a visão e permanecer livres da doença.

Conceitos-chave

- O termo **"neuropatia óptica isquêmica anterior"** refere-se a várias lesões isquêmicas do nervo óptico que variam de isquemia transitória ao infarto.
- A tumefação bilateral da cabeça do nervo óptico, conhecida como **papiledema**, pode se desenvolver como consequência da pressão elevada do líquido cefalorraquidiano e da estase do transporte axoplasmático dentro do nervo óptico. A tumefação unilateral da cabeça do nervo óptico pode resultar da compressão do nervo óptico, como nos tumores primários do nervo.
- No **glaucoma crônico**, o nervo óptico pode atrofiar e a escavação na superfície do nervo pode aumentar e aprofundar-se.
- A **neuropatia óptica** pode ser hereditária (como na neuropatia óptica hereditária de Leber) ou pode resultar das deficiências nutricionais ou de toxinas como metanol.

O Estágio Final do Olho: *Phthisis Bulbi*

Trauma, inflamação intraocular, descolamento crônico da retina e várias outras condições podem dar origem a um olho que é pequeno (atrófico) e internamente desorganizado: *phthisis bulbi*. Olhos congenitamente pequenos — olhos hipoplásicos ou *microftálmicos* — geralmente não são desorganizados internamente. Os olhos tísicos tipicamente mostram as seguintes alterações: presença de exsudato ou sangue entre o corpo ciliar e a esclera e a coroide e a esclera (*derrame ciliocoroidal*); presença de uma membrana que se estende por todo o olho, de um lado do corpo ciliar ao outro (*membrana ciclítica*); descolamento crônico da retina; atrofia do nervo óptico; presença de osso intraocular, que muitos pensam originar-se da *metaplasia óssea* do EPR; e espessamento da esclera, especialmente no lado posterior. O derrame ciliocoroidal está tipicamente associado com o estado fisiológico de baixa pressão intraocular (*hipotonia*). A força de tração normal dos músculos extraoculares em um olho hipotônico pode fazer com que o olho pareça quadrado, ao invés de redondo.

Leituras sugeridas

A Órbita

Douglas, R. S., Gupta, S. The pathophysiology of thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22:385. *[Uma visão geral excelente do conhecimento atual da patogenia da doença ocular da tireoide e uma discussão da base patológica das estratégias terapêuticas.]*

Stone, J. H., Khosroshahi, A., Deshpande, V., et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rhem*. 2012; 64:3061. *[Um exame abrangente da relação entre a expressão de IgG4 nas doenças inflamatórias localizadas e sistêmicas, incluindo a órbita.]*

Wallace, Z. S., Khosroshahi, A., Jakobiec, F. A., et al. IgG-4 related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57:26. *[Através da análise detalhada do caso e uma revisão da literatura, os autores distinguem entre a doença relacionada com IgG na órbita e outras formas de inflamação orbital.]*

A Pálpebra e a Conjuntiva

Deprez, M., Uffer, S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2009; 31:256. *[Uma revisão abrangente sobre as neoplasias da pálpebra.]*

Verma, V., Shen, D., Sieving, P. C., et al. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53:312. *[Esta revisão aborda o papel dos agentes infecciosos nas desordens da pálpebra e da conjuntiva, como o sarcoma de Kaposi, o papiloma escamoso e o carcinoma de células escamosas, e o linfoma periocular.]*

A Córnea

Chang, J.-H., Garg, N. K., Lunde, E., et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57:415. *[Uma revisão da base patológica para a aplicação dos antagonistas de VEGF para prevenir e tratar a neovascularização da córnea.]*

Elhalis, H., Azizi, B., Jurkunas, U. V. Fuchs endothelial dystrophy. *Ocul Surf*. 2010; 8:173. *[A distrofia endotelial de Fuchs é a principal indicação para o transplante de córnea. Essa revisão resume a base molecular para essa condição crônica.]*

Sugar, J., Macsai, M. S. What causes keratoconus? *Cornea*. 2012; 31:716. *[O ceratocone é uma indicação comum para o transplante de córnea. Os autores revisam as influências genéticas e ambientais na patogenia dessa condição.]*

Weiss, J. S., Møller, H. U., Lisch, W., et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea*. 2008; 27:S1. *[Este artigo resume o trabalho de um comitê internacional que propôs uma classificação das distrofias da córnea com base na patogenia molecular e reconciliou esses achados moleculares com as manifestações fenotípicas dessas condições.]*

Glaucoma

Elhawy, E., Kamthan, G., Dong, C. Q., et al. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genom*. 2012; 6:1. *[Uma revisão da patogenia molecular dessa forma de glaucoma de ângulo aberto e uma discussão sobre a natureza sistêmica dessa condição.]*

Fingert, J. H. Primary open angle glaucoma genes. *Eye*. 2011; 25:587. *[Uma revisão abrangente sobre a genética molecular do glaucoma primário de ângulo aberto.]*

A Úvea

Abdel-Rahman, M. H., Christopher, B. N., Faramawi, M. F., et al. Frequency, molecular pathology and potential clinical significance of partial chromosome 3 aberrations in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2011; 24:954. *[Este artigo resume a aplicação da citogenética para o prognóstico no melanoma uveal.]*

Butler, N. J., Thorne, J. E. Current status of HIV infection and ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23:517. *[Esta revisão resume a relação entre a infecção pelo HIV e a inflamação ocular, especialmente retinite e uveíte.]*

Harbour, J. W. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25:171. *[A genética molecular do melanoma uveal e as estratégias terapêuticas baseadas na patogenia molecular.]*

Onken, M. D., Worley, L. A., Char, D. H., et al. Collaborative ocular oncology group report number : 1 prognostic validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012; 119:1596. *[Esta é uma descrição de um estudo multicêntrico para testar a validade de um perfil de expressão gênica para o prognóstico de pacientes com melanoma uveal primário.]*

A Retina

Antonetti, D. A., Klein, R., Gardner, T. W. Mechanisms of disease: diabetic retinopathy. *New Eng J Med*. 2012; 366:1227. *[Esta é uma revisão extraordinária e abrangente sobre a patogenia da retinopatia diabética.]*

Daiger, S. P., Bowne, S. J., Sullivan, L. S. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125:151. *[Esta é uma revisão da genética molecular das várias condições que são agrupadas sob o título de "retinite pigmentosa".]*

Dimaras, H., Kimani, K., Dimba, E. O.A., et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012; 379:1436. *[Esta é uma análise abrangente sobre o retinoblastoma: manifestações clínicas, patogenia molecular, patologia e estratégias de tratamento.]*

Chan, C.-C., Rubenstein, J. L., Coupland, S. E., et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. *Oncologist*. 2011; 16:1589. *[Esta é uma descrição excelente e abrangente do linfoma primário da retina, incluindo a patologia dessa condição.]*

Lim, L. S., Mitchell, P., Seddon, J. M., et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379:1728. *[Esta é uma revisão excelente e abrangente sobre a degeneração macular relacionada à idade, incluindo a patogenia dessa condição e a base patológica da terapia molecular.]*

Rivera, J.C., Sapieha, P., Joyal, J.-S., et al. *Neonatology*. 2011; 100:343. *[Esta é uma análise abrangente sobre a patogenia da retinopatia da prematuridade.]*

O Nervo Óptico

Bernstein, S. L., Johnson, M. A., Miller, N. R. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) and its experimental models. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30:167. *[Embora este artigo trate sobre a NOIA não arterítica, a patogenia do dano ao nervo óptico é descrita em detalhes.]*

Chang, E. E., Goldberg, J. L. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*. 2012; 119:979. *[No passado, maior atenção foi dada à discussão sobre os aumentos na pressão intraocular na patogenia e tratamento do glaucoma. Este artigo de revisão destaca uma reavaliação crítica da patogenia da doença do nervo óptico: a prevenção dos danos através da neuroproteção e os meios para evocar respostas adaptativas dentro do nervo sob dano.]*

Newman, N. J. Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8:545. *[Esta revisão abrangente se concentra na neuropatia óptica hereditária de Leber e nas abordagens para compreender as sequelas da disfunção mitocondrial.]*

Pau, D., Al Dubidi, N., Yalamanchili, S., et al. Optic Neuritis. *Eye*. 2011; 25:833. *[Esta revisão fornece uma atualização sobre a associação (ou falta dela) entre a neurite óptica e a esclerose múltipla.]*

Índice

Anemia microcítica hipocrômica, 651–652
  por deficiência de ferro, 675

B

C

D

E

F

G

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

Síndrome de dor pélvica crônica, 986–987

T

U

V

Valvas cardíacas, 542
efeito do envelhecimento sobre, 543

X

Y

Z

Instruções para acesso on-line

Se você comprou um e-book da Elsevier, você adquiriu também, gratuitamente, o código de acesso a materiais complementares on-line em português e/ou inglês.

Para obter seu código de acesso, basta enviar um e-mail para *pin@elsevier.com.br*, informando:

- o seu nome,
- o ISBN deste livro: número de treze dígitos que está na página de copyright do livro, iniciado por 978-85-352-….
- o nome da loja em que adquiriu este e-book,
- o número do seu pedido.

Pronto! Você receberá um e-mail com o código de acesso e todas as informações sobre como ativá-lo.

Esse acesso é de uso exclusivo do comprador, limitando-se a um usuário por código de acesso. O compartilhamento de senha é rigorosamente proibido, e qualquer tentativa dessa natureza invalidará a senha. O acesso não pode ser compartilhado, revendido ou divulgado.

Se você está acessando a Biblioteca Digital E-volution da Elsevier,
os materiais complementares em português, tais como: CDs e/ou DVDs ou recursos on-line, mencionados na capa ou dentro do livro estão disponíveis em **Recursos Extras** dentro da própria Biblioteca Digital. Não é necessário acessar nenhum site externo.

Os materiais complementares em inglês, eventualmente anunciados na capa ou dentro do livro estão disponíveis exclusivamente no e-book ou no livro impresso até o lançamento da próxima edição em inglês e/ou português, ou até que esta edição em inglês e/ou português não esteja mais disponível para venda pela Elsevier, o que ocorrer primeiro.